



Farmakologi-Farmakognosi Terapan
Biji Pepaya
 Sebagai Alternatif Antikanker Payudara
 (Carcinoma Mamae)

Buku Ajar ini dibuat berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh kami tentang biji pepaya sebagai alternatif antikanker pada *Carcinoma Mamae* (Kanker Payudara). Penelitian ini dilakukan karena prevalensi kanker payudara di Indonesia cukup tinggi dengan menempati urutan pertama dari lima kanker terbanyak yang diderita oleh orang Indonesia. Biji Pepaya dipilih karena pepaya adalah tumbuhan tropis yang hidup subur di Indonesia. Biji pepaya yang jarang dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia dan menjadi limbah tanaman, ternyata mengandung *Benzyl Isothiocyanat* yang di indikasikan sebagai anti kanker. Pengobatan dengan tumbuhan dari alam sangat aman dengan tanpa efek samping dari pada pengobatan dengan bahan kimia yang mempunyai banyak efek samping, terutama pada pengobatan anti kanker dengan kemoterapi. Hal ini mendorong kami untuk mengembangkan tumbuhan alam dalam hal ini biji pepaya sebagai alternatif anti kanker pada payudara.

ISBN 978-602-5833-03-4

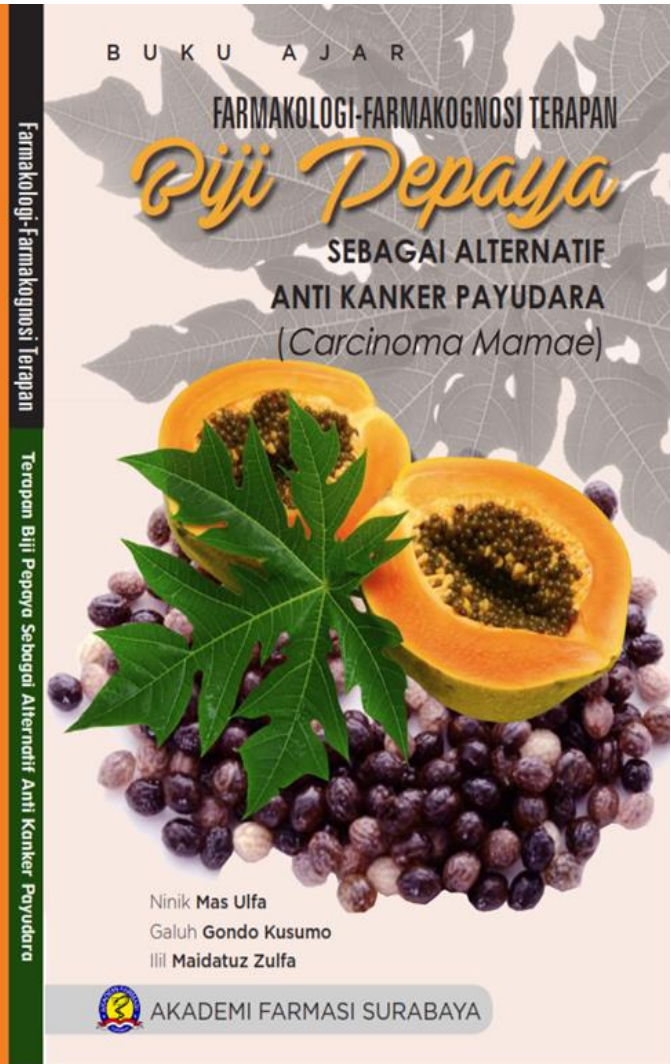
grants

Anggota IKAR (181/02/2018)
 Jln. Gremel Farmasi 1/12
 Penan, Batu Bara Sumatera Tengah 01177
 website: www.penerbitgrants.com
 Telp: 081351702 / 039108153702/08

AKADEMI FARMASI
 SURABAYA
 www.akfarmasi.ac.id
 www.akfarmasi@akfarmasi.ac.id

B U K U A J A R

FARMAKOLOGI-FARMAKOLOGI TERAPAN
Biji Pepaya
 SEBAGAI ALTERNATIF
 ANTI KANKER PAYUDARA
 (Carcinoma Mamae)



Ninik Mas Ulfa
 Galuh Gondo Kusumo
 Ilii Maidatuz Zulfa

AKADEMI FARMASI SURABAYA

Farmakologi-Farmakognosi Terapan
 Terapan Biji Pepaya Sebagai Alternatif Anti Kanker Payudara

B U K U A J A R



FARMAKOLOGI-FARMAKOGNOSI TERAPAN
Piji Pepaya

SEBAGAI ALTERNATIF
ANTI KANKER PAYUDARA
(*Carcinoma Mamae*)

Ninik **Mas Ulfa**
Galuh **Gondo Kusumo**
Ilil **Maidatuz Zulfa**

FARMAKOLOGI-FARMAKOGNOSI TERAPAN

Piji Pepaya

SEBAGAI ALTERNATIF
ANTI KANKER PAYUDARA
(*Carcinoma Mamae*)

FARMAKOLOGI-FARMAKOGNOSI TERAPAN
BIJI PEPAYA SEBAGAI ALTERNATIF
ANTI KANKER PAYUDARA
(*CARCINOMA MAMAE*)

Penulis

Ninik Mas Ulfa
Galuh Gondo Kusumo
Ilil Maidatuz Zulfa

Editor

Nuria Reny H.

Desain Sampul & Lay out

Alek Subairi

**Penerbit
Graniti**

Anggota IKAPI (181/JTI/2017)
Perum. Kota Baru Driyorejo, Jln. Granit Kumala 1/12, Gresik 61177
website: www.penerbitgraniti.com
fb: Penerbit Graniti
ig: @penerbit_graniti
email: penerbitgraniti@yahoo.com
telp. 081357827429/081357827430

Hak cipta dilindungi undang-undang
All rights reserved

Cetakan pertama, September 2018
ISBN: 978-602-5811-03-6

.....
Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak isi buku ini dengan bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.
.....

Isi buku di luar tanggung jawab penerbit dan percetakan

KATA PENGANTAR

PUJI Syukur Alhamdulillah kami ucapkan atas kehadiran Allah, SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan buku ajar ini dengan baik dan tepat waktu.

Buku Ajar ini dibuat berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh kami tentang biji pepaya sebagai alternatif antikanker pada *Carcinoma Mamae* (Kanker Payudara). Penelitian ini dilakukan karena prevalensi kanker payudara di Indonesia cukup tinggi dengan menempati urutan pertama dari lima kanker terbanyak yang diderita oleh orang Indonesia. Biji Pepaya dipilih karena pepaya adalah tumbuhan tropis yang hidup subur di Indonesia. Biji pepaya yang jarang dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia dan menjadi limbah tanaman, ternyata mengandung *Benzyl Isothiocyanat* yang di indikasikan sebagai anti kanker. Pengobatan dengan tumbuhan dari alam sangat aman dengan tanpa efek samping dari pada pengobatan

dengan bahan kimia yang mempunyai banyak efek samping, terutama pada pengobatan anti kanker dengan kemoterapi. Hal ini mendorong kami untuk mengembangkan tumbuhan alam dalam hal ini biji pepaya sebagai alternatif anti kanker pada payudara. Ucapan terimakasih kami berikan pada Direktorat Jenderal Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Kemenristek Dikti atas pendanaan buku ini dari skema Penelitian Dosen Pemula 2018.

Akhir kata semoga buku ajar ini bermanfaat dan kami menyadari bahwa buku ini jauh dari kesempurnaan, maka dari itu kami mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk kesempurnaan buku ini.

Surabaya, 25 Mei 2018
Tim Penulis

KATA PENGANTAR.....	v
---------------------	---

BAB 1

TINJAUAN KANKER PAYUDARA

(CARCINOMA MAMAE).....	1
A. Relevansi.....	2
B. Tujuan Pembelajaran	2
1.1 Anatomi Payudara Normal dan Abnormal	2
1.2 Zat-zat Karsinogenik	5
1.3 Penyebab Kanker Payudara dan Prevalensinya.....	9
1.4 Pencegahan Kanker Payudara	10
1.5 Rangkuman.....	13

BAB 2

TERAPI KANKER PAYUDARA.....

A. Deskripsi singkat	16
B. Relevansi.....	16
C. Tujuan pembelajaran.....	16
2.1 Terapi Farmakologi dengan Pengobatan Sitostatika Untuk Antikanker Payudara	17
2.2 Efek Samping Terapi Sitostatika pada Kanker Payudara	34
2.3 Carica Papaya Sebagai Alternatif Antikanker	36

BAB 3	43
EFEKTIFITAS <i>CARICA PAPAYA</i>	
SEMEN SEBAGAI ALTERNATIF	
ANTIKANKER PAYUDARA	43
A. Deskripsi Singkat.....	44
B. Relevansi.....	44
C. Tujuan pembelajaran	44
3.1 Proses Pengolahan Carica Papaya Semen Sebagai Antikanker Payudara.....	45
3.2 Uji <i>in-vivo Carica papaya semen</i> Pada Hewan Percobaan Mencit (<i>Mus-musculus</i>) Dengan <i>Carcinoma mammae</i> (Kanker Payudara)	53
3.3 Hasil Uji Pengukuran Awal Pada Hewan Percobaan Mencit (<i>Mus-musculus</i>)	57
3.4 Hasil Uji <i>in-vivo</i> Induksi Sel-Sel Kanker Payudara Mencit dengan Benzo-a-Piren	61
3.5 Hasil Uji <i>in-vivo Carica papaya semen</i> Pada Hewan Percobaan Mencit (<i>Mus-musculus</i>) Dengan <i>Carcinoma mammae</i> (Kanker Payudara)	64
3.6 Hasil Uji Efektifitas Carica Papaya Semen Sebagai Antikanker Payudara.....	75
 Rangkuman	 84



BAB 1

**TINJAUAN
KANKER
PAYUDARA**
(*CARCINOMA MAMAE*)

Deskripsi Singkat

Bab ini memaparkan pengetahuan dasar yang dibutuhkan dalam mempelajari kanker payudara lebih lanjut yang meliputi pengetahuan tentang anatomi payudara dan abnormalitasnya, pemahaman pengertian, contoh dan efek zat-zat karsinogenik, penyebab kanker payudara (faktor resiko) dan prevalensinya, serta pemahaman tentang langkah yang dapat dilakukan untuk mencegah kanker payudara.

A. Relevansi

Bab ini terelevansi dengan tujuan pembelajaran pada mata kuliah Anatomi Fisiologi Manusia serta Farmakologi khususnya pada kasus kanker payudara.

B. Tujuan Pembelajaran

Tujuan pembelajaran Bab ini adalah untuk mempelajari :

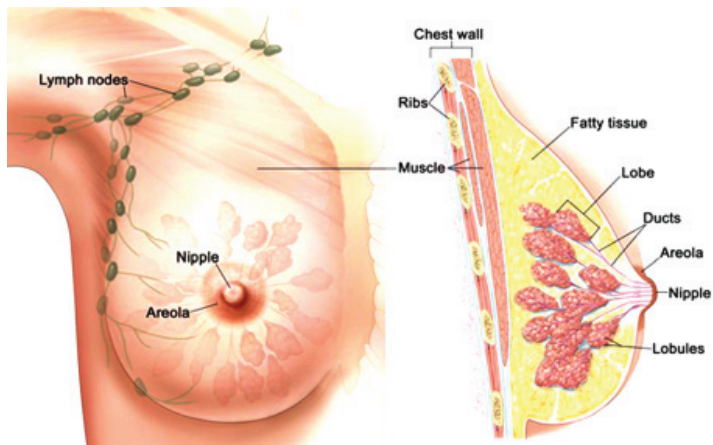
- 1.1 Anatomi Payudara Normal dan Abnormal
- 1.2 *Zat-zat Karsinogenik*
- 1.3 Penyebab Kanker Payudara dan Prevalensinya
- 1.4 Pencegahan Kanker Payudara

1.1 Anatomi Payudara Normal dan Abnormal

Payudara atau kelenjar air susu merupakan organ yang khas ditemukan pada mamalia yang berfungsi menghasilkan air susu pada masa laktasi terutama pada wanita. Pada manusia, baik perempuan maupun laki-laki memiliki payudara. Namun pada wanita, perkembangan payudara dimulai pada saat pubertas.

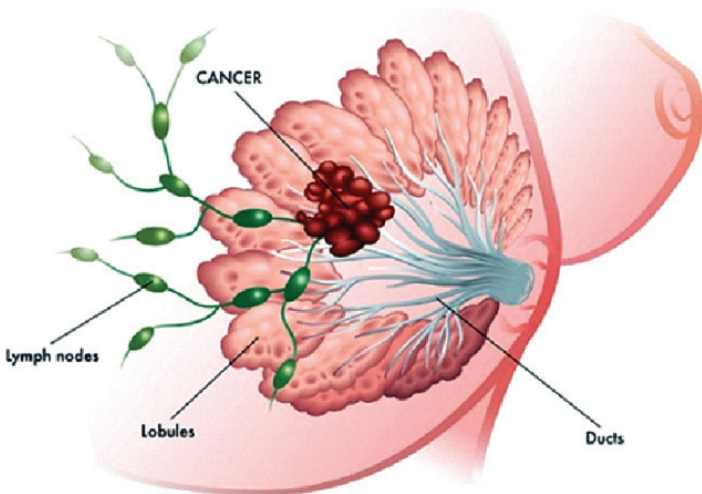
Secara anatomi jaringan yang mengisi dan memberi volume pada payudara adalah jaringan lemak dan jaringan ikat. Payudara laki-laki hampir mirip dengan wanita, kecuali pada laki-laki tidak terdapat *lobul* (jamak disebut *lobules*) yaitu struktur glandular yang dapat memproduksi air susu pada wanita jika telah distimulasi. Terdapat 15-20 *lobul* terhubung dengan 6-8 duktus (*ducts*) atau saluran yang menyalurkan air susu ke puting (*nipple*). Disekeliling puting terdapat area kulit dengan warna gelap yang disebut *areola*. Area tersebut mengandung kelenjar kecil yang disebut *Montgomery's glands* yang berfungsi mensekresi cairan untuk melubrikasi puting pada saat menyusui.

Struktur payudara tidak disusun oleh otot karena payudara terletak setelah lapisan otot yang membungkus dada. Terdapat pembuluh darah dan pembuluh limfe dalam payudara. Pembuluh limfe yang melalui payudara bermuara pada nodus limfe (*lymph nodes*) yang berada pada area bawah lengan (*axilla*) dan dibelakang tulang dada (*sternum*).



Gambar 1.1 Anatomi Payudara Wanita Normal
(Sumber : www.nbcf.org.au)

Tidak seperti bagian tubuh lain, payudara terdiri dari milyaran sel mikroskopik yang aktif membelah dimana sel yang telah mati akan digantikan dengan sel yang baru. Namun, dalam proses membelahnya kemungkinan sel mengalami abnormalitas atau mutasi serta kegagalan fungsi gen yang mengontrol replikasi sel. Mutasi tersebut dapat dipengaruhi oleh paparan zat karsinogenik yang masuk ke dalam tubuh. Ketika mutasi muncul, sel yang aktif membelah akan terus menerus berkembang bahkan tumbuh sangat cepat. Dalam fase ini, perkembangan sel tersebut mungkin tidak bersifat kanker dan dapat disebut sebagai tumor non-invasif yang dapat terlokasi pada duktus maupun *lobul*.



Gambar 1.2 Kanker Payudara

Tumor dapat berkembang menjadi kanker ketika dapat menjangkit jaringan di sekitarnya. Kanker yang berkembang tersebut harus di obati karena dapat terus tumbuh dan menyebar ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah atau pembuluh limfe serta sangat mengancam hidup. Kanker payudara seringkali mulai berkembang dalam ductus yang berada diantara *lobul*, namun dapat pula mulai berkembang pada jaringan lain di payudara. Kanker yang berkembang di jaringan lain di payudara disebut sarkoma atau limfoma. Tanda fisik yang sering muncul adalah adanya benjolan pada payudara, namun tidak semua kanker menunjukkan hal yang serupa.

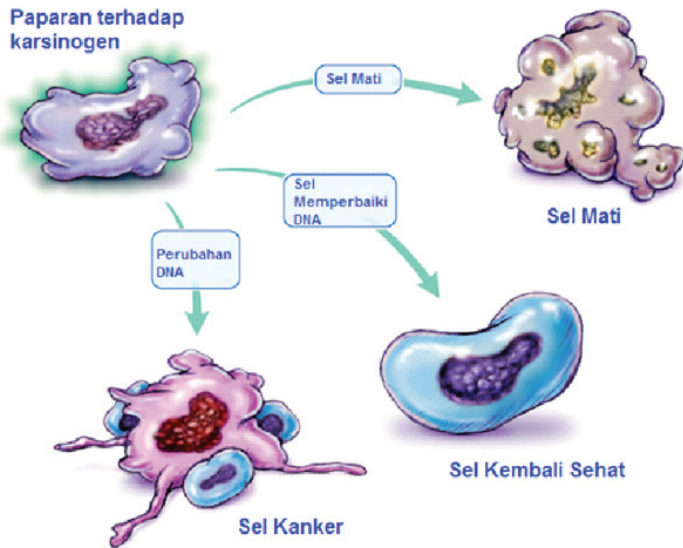
1.2 Zat-zat Karsinogenik

Karsinogen adalah zat atau campuran zat yang dapat menginduksi kanker atau meningkatkan insiden tercetusnya kanker. Kontak dengan zat karsinogen tidak akan secara langsung membuat kita terjangkit kanker, namun lebih dipengaruhi oleh jenis karsinogen, frekuensi kontak, lama kontak, waktu kontak, bagaimana cara kontak, jumlah karsinogen, dan kondisi kesehatan kita sendiri.

Pada dasarnya tubuh manusia memiliki pertahanan terhadap zat berbahaya yang masuk. Ketika sesuatu masuk kedalam tubuh kita maka tubuh kita akan memetabolismenya. Berdasarkan cara tubuh kita memetabolisme, terdapat tiga tipe karsinogen yaitu zat yang secara langsung dapat menyebabkan kanker (*direct acting carcinogen*), zat yang tidak akan menyebabkan kanker kecuali tubuh kita memetabolismenya

(*procarcinogens*), zat yang tidak akan menyebabkan kanker selama tidak bereaksi dengan zat lain (*cocarcinogens*).

Mekanisme seluler zat karsinogen menyebabkan kanker adalah melalui perusakan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dalam sel tubuh. Terdapat tiga kemungkinan apabila sel telah terpapar zat karsinogen yaitu apabila perusakan terlalu parah maka sel akan mati, apabila berhasil diperbaiki maka sel akan pulih kembali, namun apabila tidak berhasil diperbaiki maka akan tumbuh kanker.



Gambar 1.3 Respon Sel terhadap Karsinogen

Macam zat karsinogen sangat beragam meliputi karsinogen kimia, radiasi, dan biologi. Beberapa contoh karsinogen dan efek yang dapat ditimbulkannya terdapat pada Tabel 1.1.

Tabel 1.1 Contoh Zat Karsinogen

Jenis Karsinogen	Contoh	Sumber	Efek
Karsinogen Kimia	<i>Polycyclic aromatic hydrocarbon.</i>	Asap rokok, asap mobil, jelaga cerobong asap, batu bara dan sebagai produk pembakaran tumbuh-tumbuhan.	Kanker kulit, paru, orofarings, esofagus, laring, kandung kemih, ginjal dan pankreas.
	<i>Benzopyrene</i> (prokarsinogen)	Daging dan ikan yang dipanggang dengan arang, diasap atau digoreng dengan minyak yang sudah dipakai berkali-kali serta beberapa jenis kerang dan ikan dari air yang terpolusi.	Bermacam-macam kanker
	<i>Aromatic amine</i>	Pewarna mentega, insektisida <i>naphthylamine</i> , <i>benzidine</i> dan <i>3-acetylaminofluorene</i>	Bermacam-macam kanker
	<i>Nitrosamine</i> (prokarsinogen)	Sayur-sayuran, ikan, daging, pengawet makanan, hasil panggang, asap rokok	Kanker hati, ginjal, paru, esofagus, vesika urinaria, pankreas, trakea, sinus dan saraf tepi.
	<i>Aflatoxin B1</i> (prokarsinogen)	Jamur <i>Aspergillus flavus</i> yang tumbuh pada makanan yang disimpan yaitu kacang tanah, jagung, gandum, kacang polong, beras, kacang kedelai, buah, daging tertentu, susu dan keju	Kanker hati (hepatoma primer)

Karsinogen Radiasi	<i>Vinylchloride</i>	Bungkus plastik dan tempat makanan plastik yang menggunakan bahan dasar <i>vinylchloride</i> menguatirkan konsumen.	kanker hati (angiosarkoma), kanker paru, otak, darah dan limfe
	Sinar X	Tambang uranium, kosmik, alat diagnostik penyakit, alat terapi radiasi, kecelakaan nuklir, bom atom dan sampah radioaktif.	Leukemia, kanker kelenjar tiroid, payu dara, paru, kulit, tulang dan lambung serta organ pencernaan lainnya.
	Radon	Elemen tanah daerah pertambangan	Kanker paru
	Sinar ultraviolet	Sinar matahari	Tumor atau kanker kulit
	Virus Ebstein-Barr (<i>EBV</i>) (co-karsinogen)	Seksual	Kanker faring, timus.
Karsinogen viral	Virus papiloma (<i>HPV</i>) subtipe 6, 8, 16 dan 18	Hubungan seksual di usia muda, berganti-ganti pasangan.	Kanker serviks, penis
	Virus herpes simplex tipe 2 dan virus <i>cytomegalo</i>	Hubungan seksual di usia muda, berganti-ganti pasangan.	Kanker serviks, penis
	Virus hepatitis B (<i>HBV</i>)	Jarum suntik, seks bebas, kontak luka dengan catiran tubuh penderita.	Kanker hati
	Virus leukemia sel T (<i>HTLV-I / human T cell leukemia virus tipe I</i>)	Transfusi sell darah yang terinfeksi	Leukemia
	<i>HIV</i> (<i>human immuno-deficiency virus</i>)	Jarum suntik, seks bebas, kontak luka dengan catiran tubuh penderita.	Sarkoma Kaposi

1.3 Penyebab Kanker Payudara dan Prevalensinya

Hingga saat ini kanker payudara masih menjadi masalah kesehatan global baik di negara maju maupun negara berkembang. Kanker payudara dominan dialami wanita, namun pria juga bisa mengalaminya. Angka kejadian kanker payudara terus meningkat hingga proyeksi 20 tahun kedepan walaupun langkah pengobatan dan pencegahan telah digalakkan di berbagai negara. Hal ini disebabkan meningkatnya jumlah wanita dengan faktor resiko kanker payudara. Terdapat empat macam faktor resiko kanker antara lain faktor genetik, faktor reproduktif, faktor paparan karsinogen, serta faktor terkait gaya hidup.

Faktor genetik merupakan faktor yang diturunkan dari keluarga. Di Islandia telah diketahui bahwa gen *breast cancer 1* dan *breast cancer 2* (BRCA 1 dan BRCA 2) dapat diturunkan dan menyebabkan kenaikan insiden kanker payudara.

Faktor reproduktif terkait dengan pengaruh estrogen endogen seperti *menarche* (menstruasi pertama) di usia dini, kehamilan pertama di usia lanjut, jumlah kehamilan yang rendah, singkat atau tidak adanya periode menyusui, dan menopause pada usia lanjut.

Faktor resiko terkait gaya hidup seperti obesitas, konsumsi alkohol, kurangnya aktivitas, dan terapi penggantian hormon atau *hormone replacement therapy* (HRT) juga berkontribusi pada meningkatnya angka kanker payudara. Di seluruh dunia 21% kematian karena kanker payudara terkait dengan tingginya konsumsi alkohol, obesitas, dan kurangnya aktivitas.

Di negara-negara maju 27% kematian kanker payudara terkait dengan obesitas sedangkan di negara berkembang mencapai 18% kematian dan kurangnya aktivitas fisik merupakan determinan terkuat yang berkontribusi pada obesitas.

Secara global pada 2008 di seluruh dunia angka kejadian kanker payudara berkisar antara 19,3 per 100.000 wanita di wilayah Afrika Timur dan 89,7 per 100.000 wanita di Eropa Barat sedangkan di negara-negara berkembang angka kejadiannya 40 per 100.000 wanita. Di Amerika telah diestimasikan 252.710 kasus baru akan didiagnosa pada wanita dan 2.470 kasus akan didiagnosa pada pria. Selain itu angka kematian karena kanker payudara diprediksi mencapai sekitar 40.610 wanita dan 460 pria. Di Indonesia pada tahun 2013 angka kasus kanker payudara mencapai 61.682 kasus dan provinsi dengan angka kejadian tertinggi adalah Jawa Timur dan Jawa Tengah masing-masing 9.688 dan 11.511 kasus.

1.4 Pencegahan Kanker Payudara

Pencegahan kanker payudara pada dasarnya dapat dilakukan dengan upaya pengontrolan faktor resiko yang dapat dikendalikan yaitu faktor resiko terkait gaya hidup melalui upaya promotif pengurangan konsumsi alkohol dan penerapan gaya hidup sehat. Selain itu upaya-upaya deteksi dini sangat bermanfaat dalam pencegahan keparahan dan peningkatan survival kanker payudara. Deteksi dini yang dapat dilakukan antara lain penilaian resiko, diagnosis dini dan skrining.

Penilaian resiko yang dimaksud adalah penilaian histori keluarga terkait kemungkinan seorang wanita mewarisi gen BRCA 1 dan BRCA 2. Program komputerisasi seperti *The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm* (BOADICEA) dan *risk estimator for breast and ovarian cancer* (BRCAPRO) serta sistem skoring sangat baik dalam memprediksi kemungkinan bawaan mutasi gen BRCA1/2 yang dapat dijadikan acuan untuk melakukan tes genetik.

Selain penilaian resiko, diagnosis dini merupakan langkah yang sangat penting dilakukan mengingat banyak kasus kanker baru terdeteksi saat telah mencapai stadium yang parah sehingga sangat sulit untuk disembuhkan.

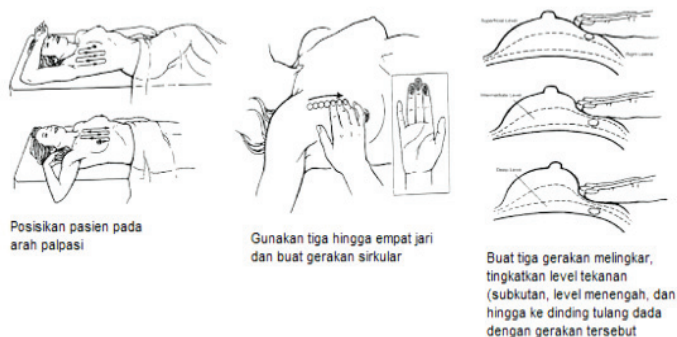
Skrining mammografi adalah satu-satunya metode skrining yang dinyatakan WHO telah efektif untuk dilakukan dalam mendeteksi kanker payudara. Namun metode ini membutuhkan biaya yang besar. Sejauh yang diketahui, belum ada penelitian yang mengkaji manfaat skrining mammografi dalam sumber daya yang terbatas.

Breast self examination (BSE) adalah skrining yang dapat dilakukan secara pribadi oleh setiap wanita. Sebenarnya tidak terdapat bukti yang kuat tentang manfaat BSE, namun pelaksanaan BSE dapat meningkatkan kewaspadaan wanita terhadap kesehatannya terutama pada wanita yang beresiko.



Gambar 1.4 Prosedur BSE

Clinical breast examination (CBE) adalah skrining pada area payudara dan bawah ketiak yang dilakukan tenaga kesehatan terlatih untuk mendeteksi benjolan atau perubahan lain. Hingga saat ini masih dilakukan penelitian yang mengkaji efektivitas CBE untuk diterapkan di negara-negara berkembang.



Sanslow, D, et. al. Clinical breast examination" practical recommendations for optimizing performance and reporting, CA Cancer J Clin, 2004 Nov-Dec; 54(6): 327-44

Gambar 1.5 Prosedur CBE

1.5 Rangkuman

Payudara atau kelenjar air susu merupakan organ yang khas ditemukan pada mamalia yang berfungsi menghasilkan air susu pada masa laktasi terutama pada wanita. Hingga saat ini kanker payudara masih menjadi masalah kesehatan global baik di negara maju maupun negara berkembang. Terdapat empat macam faktor resiko kanker antara lain faktor genetik, faktor reproduktif, faktor paparan karsinogen, serta faktor terkait gaya hidup. Pencegahan kanker payudara pada dasarnya dapat dilakukan dengan upaya pengontrolan faktor resiko yang dapat dikendalikan yaitu faktor resiko terkait gaya hidup, deteksi dini, dan skrining.

Soal Latihan

1. Sebutkan perbedaan anatomi payudara pada pria dan wanita !
2. Sebutkan macam faktor resiko kanker payudara dan contohnya !
3. Jelaskan yang dimaksud dengan zat karsinogenik beserta contohnya !
4. Sebutkan langkah-langkah yang dapat dilakukan untuk mencegah kanker payudara !

Referensi

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Chemicals, Cancer, and You. [Diunduh 21 September 2018]. Tersedia dari: <https://www.atsdr.cdc.gov>.

Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2014 : 16:446.

Kartawiguna, E. 2001. Faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis. *Kedokteran Trisakti* 2001: 20(01): 16-26.

Kemkes RI. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2013.

Stöppler, MC, Chunha, JP. Breast Anatomy. Tersedia dari : https://www.medicinenet.com/breast_anatomy/article.htm#breast_facts

World Health Organization. Breast cancer. Tersedia dari : <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>



BAB 2

**TERAPI
KANKER
PAYUDARA**

A. Deskripsi singkat

Pada Bab 2 ini mempelajari tentang terapi dari kanker payudara, yang terbagi dalam farmakologi dan terapi alternatif dengan bahan alam. Terapi kanker secara farmakologi terbagi menjadi 3 yaitu terapi dengan penyinaran, terapi dengan bahan kimia obat atau terapi dengan sitostatika yang biasa dikenal dengan kemoterapi. Dan terapi dengan penyinaran. Pada terapi alternatif dengan bahan alam yang digunakan adalah bahan alam yang mempunyai isi kandungan sebagai antikanker. Dalam bab 2 yang dipelajari adalah bahan alam dari tumbuhan pepaya. Tumbuhan pepaya mempunyai kandungan zat yang berkhasiat sebagai antikanker terutama pada biji dan buah yang sudah matang. Kandungan zat anti kanker tersebut adalah Benzyl-Isothiocyanat.

B. Relevansi

Materi ini sangat besar relevansinya dengan perkembangan obat-obat kanker di Indonesia dengan pemanfaatan pada tumbuhan khas Indonesia. Selain perkembangan antikanker dengan obat-obat sitostatika diikuti juga dengan perkembangan obat-obat antikanker dari bahan alam, salah satunya adalah dari tumbuhan pepaya dengan pemanfaatan pada limbah biji pepaya yang telah diteliti berdasarkan penelitian pendahuluan mengandung Benzyl-Isothiocyanat.

C. Tujuan pembelajaran

1. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui tentang terapi farmakologi antikanker dengan obat-obat Sitostatika

2. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui terapi antikanker dari penggolongan, mekanisme kerja, farmakokinetika dan farmakodinamika dari obat-obat anti kanker terutama pada kanker payudara
3. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui efek samping dari pengobatan antikanker payudara secara farmakologi
4. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui terapi alternatif antikanker payudara dari tumbuhan pepaya (*Carica papaya*)
5. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui klasifikasi, nama lokal, nama sinonim, deskripsi dan kandungan kimia serta kegunaan dari tumbuhan pepaya.

2.1 Terapi Farmakologi dengan Pengobatan Sitostatika Untuk Antikanker Payudara

2.1.1. Definisi Obat Sitostatika

Sitostatika adalah obat-obat yang digunakan untuk kemoterapi sel-sel kanker yang mempunyai efek sistemik menghancurkan sel kanker tanpa merusak jaringan sel normal. Pada umumnya antineoplastik menekan pertumbuhan atau proliferasi sel dan menimbulkan toksisitas, karena menghambat pembelahan sel normal yang proliferasinya cepat (Syarif, 2016).

2.1.2 Penggolongan Obat-obat Sitostatika

Obat-obat Sitostatika atau antineoplastic, digolongkan menjadi :

A. *Alkylating Agent*

Alkylating agents memiliki struktur yang mengandung sebuah bis(kloroetil)amin, etilenimin atau gugus nitrosoarea dan mereka diklasifikasikan dalam beberapa kelompok berbeda. Sebagai satu kelas, *alkylating agents* memperlihatkan efek sitotoksiknya melalui pemindahan gugus alkil ke berbagai konstituen sel. Alkilasi DNA di dalam nukleus mungkin merupakan interaksi utama yang menyebabkan kematian sel. Namun, obat-obat ini secara kimiawi juga bereaksi dengan gugus sulfidril, amino, hidroksil, karboksil, dan fosfat di berbagai nukleofil sel. Mekanisme kerja *alkylating agents* mencakup siklisasi intramolekul untuk membentuk suatu ion etilenimonium yang mungkin secara langsung atau melalui pembentukan ion karbonium memindahkan satu gugus alkil ke konstituen sel. Selain alkilasi, mekanisme sekunder yang terjadi dengan nitrosoarea adalah karbamoilasi residu lisin dari protein-protein melalui pembentukan isosianat (Katzung, 2016).

Tempat utama pengalkilan di dalam DNA adalah di posisi N₇ guanin, namun basa lain juga mengalami alkilasi meskipun dengan tingkat yang lebih rendah, termasuk N₁ dan N₃ adenin, N₃ sitosin dan O₆ guanin, serta atom fosfat dan protein yang berkaitan dengan DNA. Berbagai interaksi dapat terjadi di satu untai atau kedua untai DNA melalui pembentukan ikatan silang, karena sebagian besar *alkylating agents* bersifat bifungsional dengan dua gugus reaktif. Alkilasi guanin dapat menyebabkan kesalahan pengkodean melalui pembentukan

pasangan basa yang salah dengan timin atau menyebabkan depurinasi oleh eksisi residu guanin. Efek yang terakhir menyebabkan putusnya untai DNA melalui pemutusan tulang punggung gula fosfat DNA. Pembentukan ikatan silang DNA tampaknya sangat penting bagi efek sitotoksik obat pengalkil dan sel-sel yang sedang membelah merupakan yang paling sensitif terhadap obat golongan ini. Karena itu meskipun *alkylating agents* bukan spesifik siklus sel, sel-sel yang paling rentan terhadap alkilasi adalah yang berda dalam fase G_1 lanjut fase S siklus sel (Katzung, 2016).

Efek samping yang berkaitan dengan *alkylating agents* biasanya berhubungan dengan dosis dan terutama terjadi pada jaringan yang tumbuh cepat seperti sumsum tulang, saluran cerna dan sistem reproduksi, mual dan muntah. Selain itu obat golongan ini dapat merusak jaringan di tempat pemberian serta dapat menyebabkan toksisitas sistemik. Sebagai satu kelas, *alkylating agents* bersifat karsinogenik dan terjadi risiko keganasan sekunder, khususnya leukimia mielogesa akut (Katzung, 2016). *Alkylating agents* dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok, antara lain, (Katzung, 2016):

1. Nitrosourea
2. *Alkylating agents* non klasik
3. Analog platinum
4. Etilenamin
5. Nitrogen mustard

B. Anti Metabolit

Pengembangan obat yang bekerja pada metabolisme intermediat sel-sel yang berproliferasi merupakan hal yang penting dari segi konsep maupun klinis. Meskipun sifat-sifat biokimia yang khas bagi semua sel kanker belum terungkap, terdapat sejumlah perbedaan kuantitatif dalam metabolisme antara sel kanker dan sel normal sehingga sel kanker lebih sensitif terhadap antimetabolit (Katzung, 2016).

Antipurin dan antipirimidin mengambil tempat purin dan pirimidin dalam pembentukan nukleosida, sehingga mengganggu berbagai reaksi penting dalam tubuh. Penggunaannya sebagai obat kanker didasarkan atas kenyataan bahwa metabolisme purin dan pirimidin lebih tinggi pada sel kanker dan sel normal. Dengan demikian, penghambatan sintesis DNA sel kanker lebih terhadap sel normal (Amir Syarif, 2016). Antimetabolit dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok, antara lain, (Katzung, 2016):

1. Antifolat
2. Fluoropirimidin
3. Antagonis purin
4. Analog deoksisitidin

C. Antibiotik Antitumor

Penelitian terhadap produk-produk mikroba menyebabkan ditemukannya sejumlah senyawa penghambat pertumbuhan yang terbukti secara klinis dalam kemoterapi

kanker. Banyak dari antibiotik ini mengikat DNA melalui penyisipan diantara basa-basa spesifik serta menghambat pembentukan RNA, DNA, atau keduanya menyebabkan pemutusan untai DNA dan mengganggu replika sel. Semua antibiotik antikanker yang kini digunakan dalam praktik klinis merupakan produk dari berbagai mikroba tanah *streptomyces*. Produk-produk ini mencakup antrasiklin, dan antrasenedion (Katzung, 2016).

D. Produk Alamiah

Berbagai obat yang berasal dari alam (tumbuhan dan hewan) digunakan sebagai antikanker, Antara lain (Syarif, 2016):

1. Alkalod Vinka
2. Taksan
3. Epipodofilotoksin
4. Kamptotesin

E. Hormon dan Antagonis

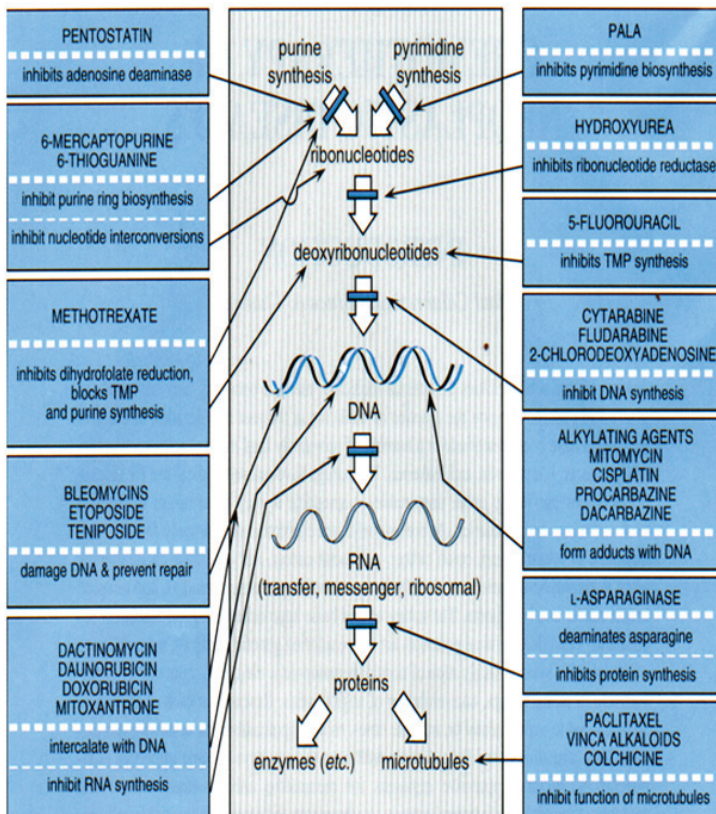
Berbagai hormon steroid digunakan pada pengobatan kanker antara lain kortikosteroid (prednison, deksamethason), hormon pregestin (hidroksiprogesteron kaproat, medroksi progesteron asetat), estrogen (megestrol asetat, dietilstilbestrol, etinil estradiol), dan androgen (testosteron propionat, fluoksimesteron) (Amir Syarif, 2016).

Hormon ini umumnya digunakan untuk tumor endometrium, kanker payudara, prostat dan limfoma (Syarif, 2016).

F. Obat Antikanker Lain

Terdapat sejumlah besar obat antikanker yang telah disetujui oleh FDA untuk pemakaian klinis yang tidak dapat dimasukkan ke dalam kategori-kategori tradisional.

Mekanisme kerja dari berbagai obat antikanker dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.2 Mekanisme dan Tempat Kerja Beberapa Antikanker (Syarif, 2016)

2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamika Obat-Obat Sitostatika

Tabel 2.1.2 Obat Antikanker (Katzung, 2016)							
Golongan	Sub golongan	Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Pemakaian klinis	Toksitas akut	
Alkylating agent	Nitrosourea	Karmustin	Membentuk ikatan silang DNA, meyebabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	iv, 75-100 mg/m ² /hari diulang setelah 6 - 8 minggu	Ca otak , limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin	Mual dan muntah	
		Lomustin	Membentuk ikatan silang DNA, meyebabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	oral, 130 mg/m ² diulang setelah 6 - 8 minggu	Ca otak	Mual dan muntah	
	Alkylating agent non klasik	Bendamustin	Membentuk ikatan silang DNA, meyebabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA		Limfoma Hodgkin, LLK	Mual dan muntah	
		Dacarbazin	Memetilasi DNA dan menghambat fungsi dan sintesis DNA		Limfoma Hodgkin, melanoma, sarkoma jaringan lunak	Mual dan muntah	
		Procarbazine	Memetilasi DNA dan menghambat fungsi dan sintesis DNA	oral, 50-200 mg/hari	Ca otak, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin	Depresi susunan saraf pusat	
	Analog Platinum	Oksaliplatin	Membentuk ikatan silang intra dan antar untai DNA, mengikat protein nukleosa dan sitoplasma	iv, 130 mg/m ² setiap 3 minggu atau 85 mg/m ² setiap 2 minggu	Ca kolorektum, Ca gastroesofagus, Ca pankreas	Mual dan muntah, disestesia, laringofaring	

Alkylating agent	Analog Platinum	Cisplatin	Membentuk ikatan silang intra dan antar untai DNA, mengikat protein nukleos dan sitoplasma	iv, 20 mg/m ² /hari selama 5 hari atau 50-70 mg/m ² dosis tunggal setiap 3 minggu	Ca paru sel kecil dan non sel kecil, Ca mammae, Ca kandung empedu, Ca ovarium, Ca kepala leher	Mual dan muntah
		Carboplatin	Membentuk ikatan silang intra dan antar untai DNA, mengikat protein nukleos dan sitoplasma	AUC 5-7 mg/menit/ml	Ca paru sel kecil dan non sel kecil, Ca mammae, Ca kandung kemih, Ca ovarium, Ca kepala leher	Mual dan muntah
	Etil enamin	Altretamin	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA		Ca ovarium	Mual dan muntah
		Tiotepa	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	iv, 10 mg/ hari selama 5 hari. Penunjang iv 5-20 mg/minggu	Ca kandung kemih, ca ovarium, ca mammae	Mual dan muntah
	Nitrogen mustard	Klorambusil	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	oral 0,1-0,2 mg/kg/hari atau 6-12 mg/hari	LLK, limfona non Hodgkin	Mual dan muntah

Alkylating agent	Nitrogen mustard	Siklofosfamid	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	iv, 500-1500 mg/m ² setiap 2-4 minggu oral, 60-120 mg/m ² /hari	LLK, limfoma non Hodgkin, sarkoma jaringan lunak, ca mammae, ca ovarium	Mual dan muntah
		Melfalan	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	oral, 6 mg/hari selama 2-3 minggu istirahat 4 minggu kemudian penunjang 2-4 mg/hari	Mieloma multiple, ca ovarium, ca mammae	Mual dan muntah
		Meklore타민	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	iv, 0,4 mg/kg BB	Limfoma hodgkin dan non hodgkin	Mual dan muntah
		Busulfan	Membentuk ikatan silang DNA, meyeabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA	oral, 2-8 mg/hari atau 150-250/seri	LMK	Mual dan muntah
Anti metabolit	Antifolat	Metotreksat	Menghambat DHFR, menghambat TS, menghambat sintesis de novo nukleotida purin	oral, 2,5-5 mg/hari intratekal 10 mg, 1-2 kali seminggu	Ca mame, limfoma non hodgkin, ca kepala dan leher, koriokarsinoma	Mukositis, diare, mielosupresi dengan neutropenia dan trombositopenia
		Pemetrexed	Menghambat TS, DHFR, dan stesis nukleotida		Ca paru non sel kecil, mesoetiloma	Mielosupresi, ruam kulit, mukositis, diare, rasa lelah

Anti metabolit	Fluoropirimidin	5-fluorouracil	Penggabungan FUTP ke dalam RNA menyebabkan perubahan pada pemrosesan RN; penggabungan FdUTP ke dalam DNA menyebabkan kan inhibisi sintesis dan fungsi DNA, menghambat TS	iv, 15mg/kg/hari selama 5 hari atau 15 mg/kg sekali seminggu	Ca kolorektum, ca anus, ca mammae, ca gastrosesofagus, ca kepala dan leher, ca hepatoselular	Mual, mukositis, diare, depresi sumsum tulang, neurotoksisitas
		Kapesitabin	Penggabungan FUTP ke dalam RNA menyebabkan perubahan pada pemrosesan RN; penggabungan FdUTP ke dalam DNA menyebabkan kan inhibisi sintesis dan fungsi DNA, menghambat TS		Ca kolorektum, ca gastrosesofagus, ca hepatoselular, ca mammae, ca pankreas	Diare, sindrom tangan dan kaki, mielosupresi, mual dan muntah
		Fludarabin	Menghambat sintesis dan perbaikan DNA, menghambat ribonukleotida reduktase, penggabungan fludarabin trifosfat ke dalam DNA, induksi apoptosis	iv, 25 mg/m ² /hari selama 5 hari, interval 28 hari	LLK, limfoma non hodgkin	Mielosupresi, demam, mialgia, imunosupresi, artralgia

							Mielosupresi, mual dan muntah, serta imunosupresi
	Antagonis purin	Kladribin	Menghambat sintesis dan perbaikan DNA, menghambat ribonukleotida reduktase, penggabungan kladribin trifosfat ke dalam DNA, induksi apoptosis	oral, 2,5 mg/kg/hari	LMA	LLK, Leukimia sel rambut, limfoma non hodgkin	Mielosupresi, imunosupresi dan hepatotoksitas
Anti metabolit		6-MP merkaptopurin	Menghambat sintesis de novo nukleotida purin, penggabungan trifosfat ke dalam DNA dan RNA	iv, 1000 mg/m ² setiap minggu selama 7 minggu, diikuti istirahat 1 minggu		Ca kandung kemih, ca paru non sel kecil, ca pankreas, ca mammae, sarkoma jaringan lunak, limfoma non hodgkin, ca ovarium	Mual dan muntah, mielosupresi
	Analog deoksi-sitidin	Gemcitabin	Menghambat pembedaan dan perbaikan DNA, menghambat ribonukleotida reduktase disertai penurunan pembentukan dNTP, penggabungan gemcitabin trifosfat ke dalam DNA menyebabkan inhibisi sintesis dan fungsi DNA				
Anti metabolit	Analog deoksi-sitidin	Sitarabin	Menghambat perpanjangan rantai DNA, sintesis dan perbaikan DNA, menghambat ribonukleotida reduktase disertai penurunan pembentukan dNTP, penggabungan sitarabin trifosfat ke dalam DNA	iv, 100 mg/m ² /hari un tuk 5-10 hari atau SC tiap 8 jam	LMA, LLK, LMK dalam krisis blas	Mual dan muntah, mielosupresi diser tai neutropenia dan trombositopenia, ataksia serebelum	

Antibiotik Antitumor	Antrasiklin	Daunorubisin	Radikal bebas oksigen mengikat DNA, menyebabkan pemutusan rantai DNA untai tunggal dan untai ganda, menghambat topoisomerase II, terserap ke dalam DNA	45-60 mg/m ² tiap 3 - 4 minggu atau 10-30 mg/m ² sekali seminggu	LMA, LLA	Mual, demam, urin merah
		Doksorubisin	Radikal bebas oksigen mengikat DNA, menyebabkan pemutusan rantai DNA untai tunggal dan untai ganda, menghambat topoisomerase II, terserap ke dalam DNA	45-60 mg/m ² tiap 3 - 4 minggu atau 10-30 mg/m ² sekali seminggu	Limfoma hodgkin dan non hodgkin, ca mamae, sarkoma jaringan lunak, ca ovarium, ca tiroid, ca paru sel kecil dan non sel kecil	Mual, urin merah
Antibiotik Antitumor	Antrasiklin	Idarubisin	Radikal bebas oksigen mengikat DNA, menyebabkan pemutusan rantai DNA untai tunggal dan untai ganda, menghambat topoisomerase II, terserap ke dalam DNA		LMA, LLA, LMK dalam krisis bias	Mual dan muntah
		Bleomisin	Radikal bebas oksigen mengikat DNA, menyebabkan pemutusan rantai DNA untai tunggal dan untai ganda	iv, 15-25 mg/hari selama 5 hari	Limfoma hodgkin dan non hodgkin, ca kepala leher, ca sel germinativum	Demam, hipotensi, reaksi alergi
	Antrase- nedion	Mitomisin	Bekerja sebagai suatu bahan pengalkil dan membentuk ikatan silang dgn DNA, pembentukan ra dikal bebas, oksigen yang membidik DNA	iv, 125 µ/kgBB, dua kali seminggu	Ca kandung kemih, ca lambung, ca paru non sel kecil, ca mamae, ca kepala dan leher	Mual dan muntah

Produk alamiah	Alkaloid vinka	Vinblastin	Menghambat mitosis	iv, 0,1-0,3 mg/kgBB per minggu atau 6-8 mg/m ² per minggu	Limfoma hodgkin dan non hodgkin, sarkoma kaposi, ca sel germinativum, ca mammae	Mual dan muntah
	Alkaloid vinka	Vincristin	Menghambat mitosis	anak, 2 mg/m ² /minggu dewasa, 1,4-2 mg/m ² per minggu	Limfoma hodgkin dan non hodgkin, LLA, neuroblastoma	-
		Vinorelbin	Menghambat mitosis	15-30 mg/m ² /minggu	Ca paru non sel kecil, ca mammae, ca ovarium	Mual dan muntah
Produk alamiah	Taksan Epiodoflotoksin	Dosetaksel	Menghambat mitosis	iv, 100 mg/m ² interval 3 minggu	Ca paru non sel kecil, ca mammae, ca ovarium, ca prostat, ca kepala leher, ca kantung kemih, ca lambung	Hipersensitivitas
		Paklitaksel	Menghambat mitosis	iv, 135-175 mg/m ² per 24 jam infus atau 175 mg/m ² per 3 jam infus	Ca paru non sel kecil, ca mammae, ca ovarium, ca prostat, ca kepala leher, ca kantung kemih, ca gastroesofagus	Mual, muntah, hipotensi, aritmia, hipersensitivitas
		Etoposid	Menghambat topoisomerase II	iv, 100-150 mg/m ² /hari x 3-5 hari atau 50 mg/m ² /hari x 21 hari	Limfoma hodgkin dan non hodgkin, ca paru non sel kecil, ca lambung	Mual, muntah, hipotensi

Produk alamiah	Kamptotekin	Irinotecan	Menghambat topoisomerase I	iv, 100-150 mg/m ² setiap 3 - 4 minggu	Ca kolorektum, ca gastroesofagus, ca paru sel kecil dan non kecil	Diare, mual dan muntah
		Topotekan	Menghambat topoisomerase I	iv, 200 mg/m ² setiap 3 - 4 minggu	Ca paru sel kecil dan non kecil, ca ovarium	Mual dan muntah
		Asparaginase	Menghidrolisis L-asparagin darah, menyebabkan inhibisi cepat sintesis protein		L.L.A	Mual, demam, reaksi alergi
		Erlotinib	Menghambat tirosin kinase EGFR yang menyebabkan terhambatnya sinyal EGFR		Ca paru non sel kecil, ca pankreas	Diare
Antikanker lain	Antikanker lain	Imatinib	Menghambat tirosin kinase Bcr-Abl dan tirosin kinase reseptor lainnya termasuk PDGFR, faktor sel punca dan c-kit	400 mg/hari	L.L.K, tumor stroma gastrointestinal	Mual dan muntah
		Gefitinib	Menghambat tirosin kinase EGFR yang menyebabkan terhambatnya sinyal EGFR		Ca paru non sel kecil	Hipertensi, diare

Antikanker lain	Antikanker lain	Sorafenib	Menghambat banyak RTK yang menyebabkan hambatan angiogenesis, invasi dan metastasis. Mengikat EGFR dan menghambat sinyal EGFR di hilir, meningkatkan respon terhadap kemoterapi dan radioterapi.		Ca hepatoseluler, ca sel ginjal	Hipertensi dan mual
		Setuksimab	Mengikat EGFR dan menghambat sinyal EGFR di hilir, meningkatkan respon terhadap kemoterapi dan radioterapi.		Ca paru non sel kecil, ca colorektum ca kepala leher	Reaksi infus
		Panitumumab	Mengikat EGFR dan menghambat sinyal EGFR di hilir, meningkatkan respon terhadap kemoterapi dan radioterapi.		Ca colorektum	Reaksi infus
		Bevasizumab	Menghambat pengikatan VEGF ke VEGFR yang menyebabkan inhibisi sinyal VEGF, meningkatkan aliran darah tumor dan penyaluran obat, menghambat permeabilitas vaskular tumor		Ca paru non sel kecil, ca colorektum ca mammae, ca sel ginjal	Hipertensi, reaksi infus

2.1.3 Regimen Kemoterapi Sitostatika Untuk Antikanker Payudara (Carcinoma mammae)

Kemoterapi yang diberikan dapat berupa obat tunggal atau berupa gabungan beberapa kombinasi obat kemoterapi (regimen). Dilihat dari kemungkinan efektivitas dan berkurangnya efek yang tidak diinginkan (efek samping) dan kemungkinan berkurangnya resistensi maka pemberian gabungan beberapa obat ternyata lebih baik. Kemoterapi diberikan secara bertahap, biasanya sebanyak 6 – 8 siklus agar mendapatkan efek yang diharapkan dengan efek samping yang masih dapat diterima. Hasil pemeriksaan imunohistokimia memberikan beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang diberikan (PNKP, 2017). Beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (*first line*).

Tabel 2.1. Regimen Kemoterapi *first line* (PNKP, 2017)

Kombinasi	Dosis	Cara Pemberian	Keterangan
CMF - Cyclophosphamide - Methotrexate - Fluorouracil	500 mg / m ² 50 mg / m ² 500 mg / m ²	Iv Iv Iv	interval 3 - 4 minggu selama 6 siklus
CAF - Cyclophosphamide - Doxorubicin - Fluorouracil	500 mg / m ² 50 mg / m ² 500 mg / m ²	Iv Iv Iv	interval 3 minggu selama 6 siklus
CEF - Cyclophosphamide - Epirubicin - Fluorouracil	500 mg / m ² 70 mg / m ² 500 mg / m ²	Iv Iv Iv	interval 3 minggu selama 6 siklus

Regimen atau kombinasi terapi yang dianggap terapi lini pertama berbasis pada antrasiklin atau methotrexate, sedangkan terapi lini kedua (*second line*) kemoterapi berbasis pada taxane. Golongan obat kemoterapi yang lebih baru seperti vinorelbine, gemcitabine, capecitabine merupakan terapi lini ketiga (*third line*) kemoterapi. Pada penderita yang berisiko tinggi untuk kambuh sebaiknya diberikan golongan taxan (Purwanto, 2015).

Tabel 2.2. Regimen Kemoterapi *secondt line* (PNKP, 2017)

Kombinasi	Dosis	Cara Pemberian	Keterangan
AC - Adriamycin - Cyclophosphamide	80 mg / m ² 600 mg / m ²	iv iv	interval 3 - 4 minggu selama 4 siklus
TA - Paclitaxel - Doxorubicin	170 mg / m ² 90 mg / m ²	iv iv	interval 3 minggu selama 4 siklus
TA - Docetaxel - Doxorubicin	90 mg / m ² 90 mg / m ²	iv iv	interval 3 minggu selama 4 siklus
TAC - Taxan - Doxorubicin - Cyclophosphamide	50 mg / m ² 500 mg / m ²	iv iv iv	interval 3 minggu selama 4 siklus
TC - Cisplatin - Docetaxel	75 mg / m ² 75 mg / m ²	iv iv	interval 3 minggu selama 6 siklus

Pemakaian kemoterapi kombinasi harus memperhatikan, (Katzung, 2016):

a. Efikasi

Yang dipilih untuk digunakan dalam kombinasi obat hanyalah obat-obat yang diketahui sedikit efektif jika digunakan secara sendiri terhadap suatu tumor.

b. Toksisitas

Jika tersedia beberapa obat dalam satu kelas yang sama efektif, dipilih obat yang toksisitasnya tidak tumpang tindih dengan obat lain dalam kombinasi.

c. Penjadwalan yang optimal

Obat sebaiknya digunakan dalam dosis dan jadwalnya yang optimal, dan kombinasi obat perlu diberikan dengan interval yang konsisten.

d. Mekanisme interaksi

Perlu dipahami dengan jelas mekanisme biokimia, molekular, dan farmokinetik interaksi antara masing-masing obat didalam suatu kombinasi agar diperoleh efek yang maksimal.

e. Menghindari pergantian dosis secara *arbitrer*

Penurunan secara *arbitrer* dosis suatu obat, efektif untuk menambahkan obat lain yang kurang efektif .

2.2 Efek Samping Terapi Sitostatika pada Kanker Payudara

Efek samping kemoterapi terjadi mengikuti pemberian obat kemoterapi. Efek samping kemoterapi diakibatkan oleh efek non spesifik dari obat-obat sitotoksik, yang menghambat

proliferasi tidak hanya sel-sel tumor melainkan juga sel-sel normal. Konsekuensinya, efek samping paling sering dapat dilihat pada jaringan dengan aktivitas proliferaatif yang tinggi misalnya sumsum tulang, epitel traktur gastrointestinalis, folikel rambut (PPKPTP, 2002)

Efek samping obat-obat sitotoksik dapat digolongkan menjadi berikut.(Sukardja, 2000):

1. Efek segera
Efek yang terjadi segera seperti shock, arrhythmia, nyeri pada tempat suntikan, dsb
2. Efek dini
Efek yang terjadi dalam waktu 24 jam pertama seperti mual, muntah, panas.
3. Efek lambat (beberapa hari)
Efek yang terjadi dalam hitungan hari hingga minggu seperti stomatitis, diarrgoea, alopecia, neurophati, depresi sumsum tulang, dsb
4. Efek lambat (beberapa bulan)
Efek yang terjadi dalam hitungan bulan hingga tahun seperti hiperpigmentasi kulit, lesi organ, gangguan kapasitas reproduksi, gangguan endokrin, dsb

Intensitas efek samping tidak hanya bergantung pada karakteristik obat melainkan juga dosis yang digunakan, baik dosis setiap pemberian maupun dosis kumulatifnya dan juga efek samping tergantung pada perbedaan individu walaupun dengan dosis dan obat yang sama.

2.3 Carica Papaya Sebagai Alternatif Antikanker

2.3.1 Klasifikasi Tumbuhan Pepaya

Kingdom	: Plantae
Devisi	: Spermatophyta
Subdivis	: Angiospermae
Kelas	: Dicotylidoneae
Bangsa	: Violales
Ordo	: Caricalis
Suku	: Caricaceae
Marga	: Carica
Jenis	: Carica papaya L (BPOM RI, 2008)



Gambar 2.1 Morfologi Pepaya (*Carica Papaya L*)
(Medicinal plants, www.wikipedia.org/wiki/Pepaya)

2.3.2 Nama Lokal atau Nama Daerah (Trubus, Vol. 11)

Jawa	: Kates, Gandul
Aceh	: Rente
Sumatera	: Embelik, Sikailo, Botik, Bala
Sunda	: Gedang
Sulawesi	: Papaya
Makasar	: Unti Jawa
Ambon	: Papae
Papua	: Tapaya

2.3.3 Nama Sinonim atau Nama Asing (Trubus, Vol. 11)

Inggris	: Papaya, melon tree, papaw
Belanda	: Meloenboom, mammon, papajaboom
Spanyol	: Mammon, Papayo
Thailand	: Malakor, ma kuai thet

2.3.4 Deskripsi Tumbuhan Pepaya

Habitus berupa perdu dengan tinggi ± 10 m. Batang tidak berkayu, silindris, berongga berwarna putih kotor. Daun tunggal, bentuknya bulat, ujungnya runcing, pangkalnya bertoreh dan tepinya bergerigi dengan diameter 25-27 cm, pertulangan menjari dengan panjang tangkai 25-100 cm berwarna hijau. Bunga tunggal, bentuknya bintang, terdapat di ketiak daun, berkelamin satu atau berumah dua. Bunga jantan terletak pada tandan yang serupa malai, kelopak kecil dengan kepala sari bertangkai pendek atau duduk dan warnanya kuning, bentuk mahkotanya terompet, tepinya bertajuk lima dan bertabung

panjang dengan warna putih kekuningan. Bunga betina berdiri sendiri, mahkotanya lepas, kepala putiknya lima, duduk, bakal buahnya beruang satu dan warnanya putih kekuningan. Buah buni, bentuknya bulat memanjang, bergading, warna hijau muda bila masih muda dan jingga bila sudah tua. Bentuk biji bulat panjang, kecil dan bagian luarnya dibungkus selaput yang berisi cairan dengan warna putih bila masih muda dan hitam bila sudah tua. Akar tunggang, bercabang dan berwarna putih kekuningan (BPOM RI, 2008)

1.1.5 Kandungan Kimia dan Kegunaan Tumbuhan Pepaya

Pepaya mengandung glikosida sianogenik (2R)-prunasin dan sedikit sambunigrin. Buah dan getahnya mengandung papain, chymopapain A,B,C, benzylglucosinolate, biphenyl, cryptoxanthin, antheraxanthin, asam bensoat dan asam malat. Biji mengandung glucotropaeolin dan phosphatidyl choline. Daun mengandung alkaloida seperti dehydrocapaine I, II dan asam amino kolin (Schwab W, 1988)

Buah mengandung benzyl beta-d-glucosid, 2-phenylethyl beta-d-glucosid, 4-hydroxyphenyl-2-ethyl beta-d-glucosid, dan empat isomerik malonated benzyl beta-d. Selain itu juga mengandung Vitamin C, Fenol dan Karotenoid. Karotenoid dengan Vitamin C meningkat seiring meningkatnya kematangan buah. (Olafsdottir ES, *et all*, 2002)

Biji dan daging buah pepaya diketahui mengandung benzyl isothiocyanat merupakan zat yang secara *in vivo* menunjukkan aktivitas sebagai agen antikanker. Konsentrasi benzyl

isothiocyanat menurun pada daging buah seiring kematangan buah, sedangkan pada biji sebaliknya. (Chung Shih, 1971). Pada penelitian terbaru tentang kandungan pepaya oleh Arvind G, et all (2013) menghasilkan bahwa pepaya dapat menghambat pertumbuhan sel-sel kanker dengan melibatkan sistem imunitas tubuh baik pada kandungan buah maupun biji pepaya.

Carica Papaya dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai antioksidan pada buahnya, sedangkan pada biji selain sebagai antikanker, juga sebagai antifertilitas yang dapat meningkatkan abnormalitas spermatozoa dimana dilakukan percobaan pada mencit sehingga juga dapat digunakan sebagai kontrasepsi. Pada daun digunakan untuk demam berdarah serta sebagai hepatoprotektor. (www.trubus-online.co.id)

Rangkuman

1. Terapi untuk sel-sel kanker secara farmakologi (Kemoterapi) dengan menggunakan obat-obat Sitostatika dapat memperkecil ukuran sel-sel kanker dan mematikan sel-sel kanker dengan memberikan efek samping obat
2. Regimen Kemoterapi untuk sel-sel kanker payudara terbagi menjadi *regimen first line* dan *second line* yang digunakan secara kombinasi
3. Pemilihan regimen didasarkan pada Efikasi, toksisitas, penjadwalan optimal, mekanisme interaksi dan menghindari pergantian dosis
4. Penggunaan regimen Kemoterapi dengan obat-obat Sitostatika (obat-obat kanker) memerlukan biaya yang banyak dan memberikan efek samping obat

5. Perkembangan obat-obat kanker dari tumbuhan atau bahan-bahan alami memberikan efek terapi sebagai antikanker yang optimal, salah satunya adalah pemanfaatan biji pepaya sebagai alternatif antikanker pada payudara (*Carcinoma mammae*). Biji pepaya mempunyai kandungan alkaloid dan flavonoid yang berfungsi untuk antikanker. Kandungan biji pepaya yang sudah matang banyak mengandung benzyl isothiocyanat merupakan zat yang secara *in vivo* menunjukkan aktivitas sebagai agen antikanker. Konsentrasi benzyl isothiocyanat menurun pada daging buah seiring kematangan buah, sedangkan pada biji sebaliknya.

Soal Latihan

1. Apa yang dimaksud dengan obat-obat Sitostatika ?
2. Jelaskan penggolongan obat-obat Sitostatika dan berikan contoh obatnya masing-masing !
3. Jelaskan dasar pemilihan regimen Kemoterapi Sitostatika pada kanker payudara !
4. Mengapa tumbuhan alam banyak digunakan sebagai alternatif antikanker ?
5. Jelaskan alasan mengapa biji pepaya dapat digunakan sebagai alternatif antikanker ?

Referensi

- Badan POM RI. 2008. Direktorat Obat Asli Indonesia, halaman 20
- Canini A, D'Arcangelo G, Tagliatesta P. 2007. *Gas Chromatography-mass Spectrometry Analysis of Phenolic Compounds from Carica papaya L. Leaf*. Journal of Food Composition and Analysis 20 : 584-590
- Chung-Shih T. 1971. *Benzyl Isothiocyanate of Papaya Fruit*. Phytochemistry 10 : 117-121
- Katzung, B.G. 2016. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. 12th Ed San Fransisco : University of California.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017. *Kanker Payudara*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016. *Pusat Data dan Informasi Kemeterian Kesehatan RI*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Olatsdottir ES, Jorgensen LB, Jaroszewski JW. 2002. *Cyanogenesis in Glucosinolate-producing Plants : Carica papaya and Carica quercifolia*. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942202001061-item1>Phytochemistry 60: 269 – 273
- Purwanto, H., Handoyo, D., Haryono, JS., Harahap, WA., 2015. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara*. Edisi ke-2, Jakarta : Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia.
- Schwab W, Schreler P. 1988. *Aryl-d-glucosides from Carica papaya Fruit*. Phytochemistry 27 : 1813 – 1816

Syarif, Amir. 2016. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-6, Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal 737-761.

Tim Penanggulangan dan Pelayanan Kanker Payudara Terpadu RS Kanker Dharmais, 2003. *Penatalaksanaan Kanker Payudara Terkini*. Edisi ke-1, Jakarta : Pustaka Populer Obor

Trubus, Vol. 11. 100 Plus Herbal Indonesia-Bukti Ilmiah dan Racikan. ISSN 02167638

BAB 3

EFEKTIFITAS *CARICA PAPAYA* SEMEN SEBAGAI ALTERNATIF ANTI-KANKER PAYUDARA



A. Deskripsi Singkat

Pada bab 3 ini mempelajari tentang kandungan biji pepaya yang mempunyai aktivitas sebagai antikanker dan menguji efektifitasnya pada mencit dengan kanker payudara (*carcinoma mameae*). Selain itu juga mempelajari tentang cara ekstraksi biji pepaya yang benar sehingga kandungan Alkaloida dan Flavonoida dari biji pepaya yang berfungsi sebagai zat anti kanker tidak rusak.

B. Relevansi

Materi ini sangat besar relevansinya bagi pasien penyakit kanker khususnya pasien dengan diagnosa kanker payudara. Selain untuk pasien penyakit kanker payudara yang mayoritas adalah pasien wanita juga untuk semua masyarakat Indonesia agar terhindar dari penyakit kanker dengan mencegah serta mengobati melalui mengkonsumsi biji pepaya dengan cara ekstraksi. Relevansinya juga sangat besar bagi perkembangan obat-obat kanker berbasis alamiah untuk Industri Farmasi dalam bidang obat dan herbal agar dapat mengembangkan biji pepaya dengan cara ekstraksi dan dibuat sebagai obat alternatif antikanker berdasarkan CPOB

C. Tujuan pembelajaran

1. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui cara pengolahan biji pepaya menjadi serbuk biji pepaya
2. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui cara pembuatan atau proses ekstraksi serbuk biji pepaya dengan pelarut etanol 96%

3. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui senyawa karsinogenik yaitu Benzo-a-Piren yang dapat menyebabkan terjadinya sel-sel kanker pada payudara
4. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui cara perhitungan dosis ekstrak biji pepaya dalam sediaan emulsi yang mengandung dosis serbuk biji pepaya 100mg/Kg BB mencit dan mengandung dosis serbuk biji pepaya 200mg/Kg BB mencit
5. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui parameter pengukuran mencit dengan kanker payudara selama induksi dengan benzo-a-piren dan setelah ditreatment dengan emulsi ekstrak biji pepaya
6. Mahasiswa mempelajari dan mengetahui khasiat dan kandungan ekstrak biji pepaya sebagai alternatif antikanker

3.1 Proses Pengolahan Carica Pepaya Semen Sebagai Antikanker Payudara

3.1.1 Pengeringan Biji Pepaya Hingga Menjadi Serbuk

Biji pepaya diperoleh dari buah pepaya yang sudah matang dikarenakan kandungan iso-benzyl-thiocyanat lebih banyak diperoleh dari biji buah pepaya yang sudah matang (Chung Shih, 1971). Biji pepaya tersebut selanjutnya dicuci bersih dengan menggunakan air mengalir. Biji pepaya yang telah bersih dikeringkan dengan cara menggunakan oven mekanik listrik dimana mempunyai blower agar tercapai panas yang sempurna. Biji pepaya diletakkan dalam loyang yang

telah diberi alas aluminium foil kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 45°C selama 7 hari. Pada penelitian tentang pemanfaatan limbah biji pepaya sebagai alternatif antikanker yang dilakukan oleh Ulfa, Kusumo dan Zulfa (penulis) melakukan pengeringan biji pepaya dari berat biji pepaya basah 4 kg dihasilkan 750 gram biji pepaya kering. Kemudian biji pepaya kering tersebut dihaluskan dengan cara diblender sehingga didapatkan serbuk biji pepaya. Sifat dari serbuk biji pepaya adalah berat ringan, volumenius, warna hitam. Berikut dibawah ini adalah gambar pengeringan biji pepaya hingga menjadi serbuk biji pepaya.



Gambar 3.1 Cara Pengeringan Biji Pepaya Dengan Menggunakan Oven mekanik Suhu 45°C selama 7 hari



Gambar 3.2 Serbuk Biji Pepaya Hasil Penghalusan Biji Pepaya Dengan Cara Blender

3.1.2 Proses Maserasi Serbuk Biji Pepaya Hingga Menjadi Ekstrak Kental

Serbuk biji pepaya yang telah diperoleh kemudian dilakukan maserasi dengan menggunakan Etanol 96%. Sebelum dilakukan maserasi, pelarut Etanol 96% dimurnikan terlebih dahulu dengan alat evaporator. Proses pemurnian pelarut ini dengan mengkondisikan Evaporator pada suhu 50°C tekanan 200 mBar dengan putaran 80 rpm. Pada penelitian yang dilakukan oleh penulis, volume Etanol 96% yang dimurnikan adalah 1500 ml. Hasil pemurnian pelarut Etanol dari 1500 ml

diperoleh hasil Etanol murni 1300 ml. Selanjutnya dilakukan proses maserasi. Tahapan maserasi adalah serbuk biji pepaya ditimbang sebanyak 500 gram kemudian dimasukkan kedalam Toples kaca volume 2 liter, lalu ditambahkan 1250 ml Etanol. Proses maserasi dilakukan selama 2 minggu. Proses evaporasi dan maserasi dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 3.3 Proses Evaporasi pelarut Etanol 96% dengan alat Evaporator suhu 50°C tekanan 200 mBar



Gambar 3.4 Penimbangan Serbuk Biji Pepaya 500 gram dan Proses Maserasi Serbuk Biji Pepaya dengan Pelarut Etanol 96% 1250 ml (0,5 simplisia kering : 2,5 ml pelarut)

Hasil dari maserasi ini, selanjutnya dilakukan proses Evaporasi dengan tujuan untuk menguapkan pelarut Etanol yang digunakan sehingga diperoleh konsistensi ekstrak yang sesuai berdasarkan proses evaporasi. Proses evaporasi ini menggunakan alat Evaporator pada suhu 50°C tekanan 200 mBar dengan putaran 80 rpm. Hasil evaporasi diperoleh konsistensi ekstrak kental sebanyak 350 ml. Selanjutnya hasil ekstrak kental biji pepaya ini dilakukan uji terhadap mencit untuk melihat apakah ekstrak biji pepaya berpotensi atau mempunyai aktivitas sebagai terapi alternatif antikanker. Berikut gambar dibawah ini adalah proses evaporasi hasil maserasi serbuk biji pepaya.



Gambar 3.5 Proses Evaporasi Hasil Maserasi Serbuk Biji Pepaya dengan pelarut Etanol 96 %



Gambar 3.6 Hasil Evaporasi Serbuk Biji Pepaya dengan pelarut Etanol 96 % diperoleh Ekstrak Kental

3.1.3 Uji Kualitatif Kandungan Alkaloid dan Flavonoid Ekstrak Kental Biji pepaya

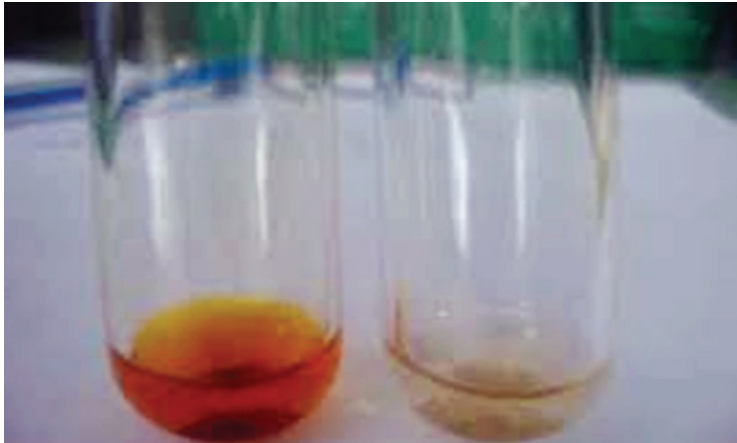
Setelah menjadi ekstrak kental biji pepaya, selanjutnya dilakukan uji pendahuluan analisis kualitatif kandungan alkaloid dan flavonoid yang ada dalam ekstrak kental biji pepaya.

A. Analisis Kualitatif Alkaloid Ekstrak Kental Biji Pepaya

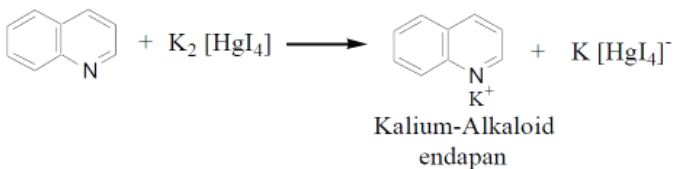
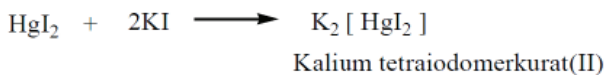
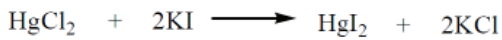
Uji pendahuluan analisis kualitatif kandungan ekstrak kental biji pepaya dengan menggunakan pereaksi Bouchardat, caranya adalah sebagai berikut :

50 mg sampel ekstrak biji pepaya diencerkan dengan aquadest 5 ml dalam tabung reaksi ditambah pereaksi Bouchardat (I2 + KI) 3 tetes terbentuk endapan oranye coklat

lalu ditambah Alkohol 3 tetes menghasilkan endapan yang larut. Hasil pengamatan menunjukkan ekstrak biji pepaya positif mengandung Alkaloid.



Gambar 3.7 Hasil Uji Alkaloida dengan Pereaksi Bouchardat



Gambar 3.8 Hasil Reaksi Kimia antara Pereaksi Bouchardat dengan Alkaloid

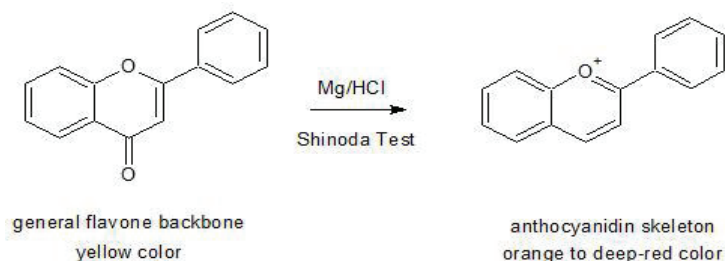
B. Analisis Kualitatif Flavonoid Ekstrak Kental Biji Pepaya

Uji pendahuluan analisis kualitatif kandungan ekstrak kental biji pepaya dengan menggunakan Shinoda test, caranya adalah sebagai berikut :

50 mg sampel ekstrak biji pepaya diencerkan dengan aquadest dalam tabung reaksi ditambah pereaksi 50 mg serbuk $MgSO_4 + HCl$ pekat 3 tetes (Shinoda test) terbentuk endapan oranye kuning. Hasil pengamatan menunjukkan ekstrak biji pepaya positif mengandung Flavonoid.



Gambar 3.9 Hasil Uji Flavonoid dengan Shinoda test



Gambar 3.10 Hasil Reaksi antara Flavonoid dengan Shinoda test

3.2 Uji *in-vivo* *Carica papaya* semen Pada Hewan Percobaan Mencit (*Mus-musculus*) Dengan *Carcinoma mameae* (Kanker Payudara)

Uji *in-vivo* ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas ekstrak biji pepaya apakah dapat digunakan sebagai alternatif antikanker yang diuji cobakan pada hewan percobaan Mencit betina (*Mus-musculus*) galur Swiss yang sebelumnya pada payudara mencit di induksi zat karsinogenik Benzo-a-piren. Sebelum melakukan uji ini penulis yang juga peneliti melakukan uji *Ethical Clearance* yang mana perlakuan pada hewan coba tersebut harus sesuai dengan Pedoman Nasional Penelitian Etik Kesehatan (PNPEK) Departemen Kesehatan R.I tahun 2011. Untuk penelitian ini telah lulus Uji *Ethical Clearance* dengan dikeluarkannya Sertifikat Ethical Clearance No. 08.10/VIII/UN6/LPPT/2018.

Pada uji ini, mencit betina dibagi menjadi 4 kelompok yang masing-masing kelompok berjumlah 10 ekor mencit. Masing-masing kelompok mencit tersebut sebelum diberi perlakuan dilakukan adaptasi terlebih dahulu dengan pemberian pakan mencit yang sama dan minum yang sama. Pakan mencit yang diberikan adalah pallet 511 dan minum air. 4 Kelompok mencit tersebut adalah :

- a. Kelompok 1, merupakan kelompok *environment* yaitu kelompok tanpa diberikan induksi Benzo-a-piren dan tanpa *treatment* pemberian ekstrak biji pepaya
- b. Kelompok 2, merupakan kelompok kontrol positif yaitu kelompok dengan diberikan perlakuan induksi Benzo-a-

piren pada payudara (*mamae*) mencit betina selama 10 hari dengan 5x induksi (tiap 2 hari sekali) melalui injeksi subcutan pada bagian payudara mencit agar terjadi sel-sel kanker payudara (*carcinoma mamae*)

- c. Kelompok 3, merupakan kelompok mencit yang mendapat dosis treatment ekstrak biji pepaya 100mg/Kg BB mencit yang mana sebelumnya mencit di induksi dengan injeksi subcutan Benzo-a-piren pada bagian payudara mencit betina selama 10 hari dengan 5x injeksi (tiap 2 hari sekali)
- d. Kelompok 4, merupakan kelompok mencit yang mendapat dosis treatment ekstrak biji pepaya 200mg/Kg BB mencit yang mana sebelumnya mencit di induksi dengan injeksi subcutan Benzo-a-piren pada bagian payudara mencit betina selama 10 hari dengan 5x injeksi (tiap 2 hari sekali)

Pada penelitian yang dilakukan penulis, parameter pengukuran untuk uji aktivitas antikanker ekstrak biji pepaya ini adalah

- a. Pengukuran berat badan mencit *pre* dan *post* perlakuan
- b. Pengukuran diameter payudara mencit *pre* dan *post* perlakuan
- c. Pengamatan mikroskopik jumlah Neutrofil darah *pre* dan *post* perlakuan

3.2.1 Perlakuan Pemberian Benzo-a-Piren Pada Kelompok Mencit

Benzo-a-pirena adalah karsinogen kimia yang menyebabkan peristiwa perubahan dari sel normal menjadi sel-sel kanker. Benzo-a-Pirene merupakan senyawa karsinogenik kimia termasuk golongan hidrokarbon polisiklik aromatic (HPA). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nansi, dkk (2013) tentang pengaruh pemberian benzo(a)pirene dalam oleum Olivarum (minyak Zaitun) yang disuntikkan subkutan pada payudara mencit dengan jumlah mencit 15 menghasilkan bahwa hasil histopatologi terdapat peradangan pada sel-sel kelenjar payudara mencit yaitu PMN dan terjadi penebalan pada lapisan sel epitel kuboid. Hal ini menunjukkan bahwa benzo-a-piren merupakan senyawa karsinogenik.

Pada penelitian yang dilakukan oleh penulis, perlakuan pemberian Benzo-a-piren dilakukan pada mencit betina kelompok 2, 3 dan 4. Mencit diberi perlakuan induksi kanker payudara dengan menggunakan Larutan Benzo-a-Piren, dengan cara menyuntikkan larutan Benzo-a-piren dosis 0,3 mg/ 20g BB sebanyak 0,1 ml larutan Benzo-a-Piren yang disuntikkan pada payudara mencit setiap 2 hari sekali selama 10 hari (total ada 5 kali induksi kanker payudara). Cara pembuatan Larutan Benzo-a-Piren yaitu menimbang 30 mg Benzo-a-Piren kemudian melarutkannya dalam Minyak Zaitun (*Oleum Olivae*) 50 ml diaduk sampai homogen. Setelah mendapat perlakuan tersebut ke-4 kelompok mencit diberi makan dan minum yang sama yaitu pallet 511 dan minum air dalam botol.



Gambar 3.11 Benzo-a-Piren yang di injeksikan secara *subcutan* pada payudara mencit untuk induksi sel-sel kanker payudara

Setelah mencit mendapat perlakuan injeksi Benzo-a-Piren pada payudaranya, maka mencit betina tersebut pada kelompok 2,3 dan 4 di inkubasi selama 10 hari agar terjadi pertumbuhan sel-sel kanker payudara mencit.



Gambar 3.12 Inkubasi Mencit Kelompok 2,3 dan 4 Setelah mendapat injeksi Benzo-a-Piren agar terjadi pertumbuhan sel-sel kanker payudara mencit

3.3 Hasil Uji Pengukuran Awal Pada Hewan Percobaan Mencit (*Mus-musculus*)

Mencit betina galur Swiss yang telah dibagi menjadi 4 kelompok tersebut, selanjutnya dilakukan pengukuran data awal (data *pre* perlakuan) yang meliputi :

- a. Hasil pengukuran berat badan mencit
- b. Hasil pengukuran diameter payudara mencit
- c. Hasil pengukuran hitung jumlah Neutrofil mencit

Setelah dilakukan pengukuran, lalu masing-masing mencit dalam kelompok tersebut diberi penandaan untuk selanjutnya dilakukan tahap induksi sel-sel kanker dengan pemberian Benzo-a-piren dengan dosis 0,3mg/20 g BB mencit yang disuntikkan sebanyak 0,1 ml

Data dibawah ini merupakan hasil pengukuran *pre* perlakuan Benzo-a-Piren pada mencit betina

Tabel 3.1 Hasil Pengukuran pada Kelompok 1 *pre* perlakuan Benzo-a-Piren

Kelompok 1 Environment				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	30	0,5	10
2	Mencit 2	28	0,4	8
3	Mencit 3	26	0,3	7
4	Mencit 4	25	0,3	7
5	Mencit 5	29	0,4	8
6	Mencit 6	28	0,4	8
7	Mencit 7	27	0,4	7

8	Mencit 8	28	0,4	8
9	Mencit 9	26	0,3	7
10	Mencit 10	29	0,5	9

Tabel 3.2 Hasil Pengukuran pada Kelompok 2 *pre* perlakuan Benzo-a-Piren

Kelompok 2 Kontrol Positif				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	26	0,4	7
2	Mencit 2	25	0,3	7
3	Mencit 3	29	0,5	10
4	Mencit 4	23	0,3	6
5	Mencit 5	26	0,4	7
6	Mencit 6	27	0,4	7
7	Mencit 7	30	0,5	10
8	Mencit 8	28	0,5	8
9	Mencit 9	26	0,4	8
10	Mencit 10	25	0,3	7

Tabel 3.3 Hasil Pengukuran pada Kelompok 3 *pre* perlakuan Benzo-a-Piren

Kelompok 3 Dosis 100mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	23	0,3	6
2	Mencit 2	21	0,3	5
3	Mencit 3	21	0,2	5
4	Mencit 4	24	0,3	7
5	Mencit 5	26	0,3	9
6	Mencit 6	25	0,4	8
7	Mencit 7	26	0,4	8
8	Mencit 8	28	0,4	10
9	Mencit 9	25	0,3	9
10	Mencit 10	25	0,4	8

Tabel 3.4 Hasil Pengukuran pada Kelompok 1
pre perlakuan Benzo-a-Piren

Kelompok 4 Dosis 200 mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	34	0,5	12
2	Mencit 2	29	0,3	10
3	Mencit 3	28	0,3	8
4	Mencit 4	26	0,3	7
5	Mencit 5	35	0,5	13
6	Mencit 6	30	0,4	12
7	Mencit 7	28	0,4	7
8	Mencit 8	27	0,3	7
9	Mencit 9	29	0,4	9
10	Mencit 10	29	0,4	9



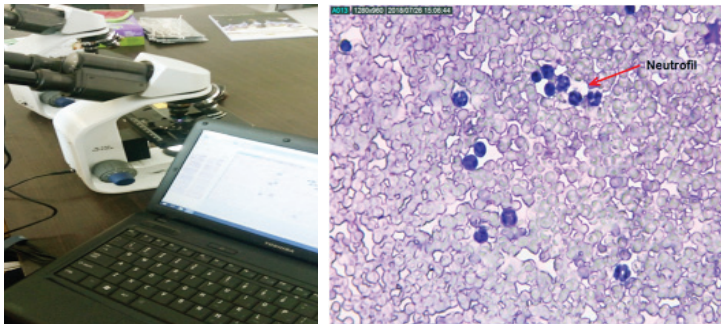
Gambar 3.13 Penimbangan berat badan mencit, pengukuran diameter payudara mencit dan penandaan mencit pre perlakuan Benzo-a-Piren

Selanjutnya dilakukan pengukuran jumlah sel-sel Neutrofil mencit pre perlakuan. Untuk membuat preparat hapus darah menggunakan pelarut Eosin-Metanol-Methylen Blue. Dibawah ini adalah gambar yang menunjukkan cara

pengambilan darah mencit dan membuat preparat hapus darah serta hasil pengamatan Neutrofil secara mikroskopik.



Gambar 3.14 Pengambilan darah mencit melalui ekor dan pembuatan hapus darah menggunakan Eosin-Metanol-Methylen Blue untuk menghitung jumlah Neutrofil *pre* perlakuan Benzo-a-Piren



Gambar 3.15 Hasil Pengamatan Neutrofil Secara Mikroskopik dan Jumlah Neutrofil *pre* perlakuan Benzo-a-Piren

3.4 Hasil Uji in-vivo Induksi Sel-Sel Kanker Payudara Mencit dengan Benzo-a-Piren

Data dibawah ini adalah data hasil pengukuran berat badan mencit, diameter mencit dan jumlah Neutrofil mencit yang telah mendapat induksi zat karsinogenik Benzo-a-Piren yang disuntikkan subcutan pada payudara mencit dan telah dilakukan inkubasi untuk perkembangan sel-sel kanker payudara mencit pada kelompok 1, 2, 3 dan 4.

Tabel 3.5 Hasil Pengukuran Kelompok 1 Tanpa Perlakuan Benzo-a-Piren

Kelompok 1 Environment (Tanpa perlakuan Benzo-a-Piren) setelah inkubasi 10 hari				
NO	Penomoran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	30	0,5	10
2	Mencit 2	28	0,4	8
3	Mencit 3	26	0,3	7
4	Mencit 4	25	0,3	7
5	Mencit 5	29	0,4	8
6	Mencit 6	28	0,4	8
7	Mencit 7	27	0,4	7
8	Mencit 8	28	0,4	8
9	Mencit 9	26	0,3	7
10	Mencit 10	29	0,5	9

Tabel 3.6 Hasil Pengukuran Kelompok 2 *post* Perlakuan Benzo-a-Piren dengan Inkubasi Sel-Sel kanker Selama 10 hari

Kelompok 2 Kontrol Positif Setelah Perlakuan Injeksi Benzo-a-Piren inkubasi 10 hari				
NO	Penomoran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	30	0,7	10
2	Mencit 2	29	0,6	11
3	Mencit 3	31	0,8	13
4	Mencit 4	28	0,6	10
5	Mencit 5	30	0,7	12
6	Mencit 6	32	0,8	12
7	Mencit 7	34	0,8	14
8	Mencit 8	32	0,7	12
9	Mencit 9	30	0,7	13
10	Mencit 10	32	0,6	10

Tabel 3.7 Hasil Pengukuran Kelompok 3 *post* Perlakuan Benzo-a-Piren dengan Inkubasi Sel-Sel kanker Selama 10 hari

Kelompok 3 Dosis 100mg Setelah Perlakuan Injeksi Benzo-a-Piren inkubasi 10 hari				
NO	Penomoran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	35	0,5	12
2	Mencit 2	29	0,6	11
3	Mencit 3	34	0,7	10
4	Mencit 4	37	0,7	13
5	Mencit 5	35	0,6	14
6	Mencit 6	37	0,6	15
7	Mencit 7	38	0,6	14
8	Mencit 8	36	0,7	15
9	Mencit 9	38	0,6	13
10	Mencit 10	36	0,6	12

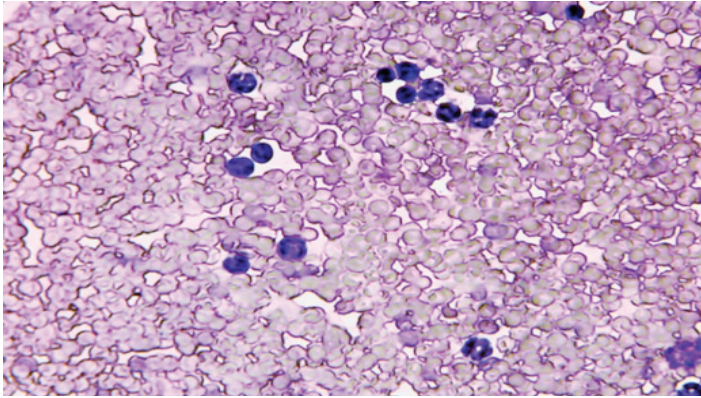
Tabel 3.8 Hasil Pengukuran Kelompok 4 *post* Perlakuan Benzo-a-Piren dengan Inkubasi Sel-Sel kanker Selama 10 hari

Kelompok 4 Dosis 200 mg Setelah Perlakuan Injeksi Benzo-a-Piren inkubasi 10 hari				
NO	Penomoran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	35	0,7	15
2	Mencit 2	30	0,6	14
3	Mencit 3	35	0,6	12
4	Mencit 4	29	0,6	10
5	Mencit 5	Drop out (mati)	Drop Out (mati)	-
6	Mencit 6	34	0,6	16
7	Mencit 7	31	0,6	11
8	Mencit 8	32	0,5	10
9	Mencit 9	33	0,6	16
10	Mencit 10	32	0,6	15

Pada kelompok 4 terdapat mencit yang mati yaitu mencit no. 5 setelah pemberian ke-5 Benzo-a-Piren, hal ini dikarenakan akibat dari perkembangan dari sel-sel kanker payudara.



Gambar 3.16 Pengukuran berat badan dan diameter payudara mencit *post* perlakuan inkubasi 10 hari dari pemberian injeksi Benzo-a-Piren



Gambar 3.17 Jumlah Neutrofil Mencit *post* perlakuan injeksi Benzo-a-Piren dan inkuabasi 10 hari

Berdasarkan data dan gambar tersebut diatas, membuktikan bahwa injeksi sub cutan Benzo-a-Piren dosis 0,3mg/20g BB mencit dapat memicu terjadinya proliferasi yang cepat pada sel-sel payudara sehingga dapat menimbulkan terbentuknya benjolan atau neoplasma baru yang merupakan manifestasi klinis dari sel-sel kanker payudara. Selanjutnya dilakukan uji aktivitas ekstrak kental biji pepaya secara *in vivo* sebagai alternatif antikanker yang diberikan secara *p.o* dalam bentuk emulsi yang disondekan pada mencit dengan *carcinoma mammae*.

3.5 Hasil Uji *in-vivo* Carica papaya semen Pada Hewan Percobaan Mencit (Mus-musculus) Dengan *Carcinoma mammae* (Kanker Payudara)

Setelah mencit mendapat perlakuan induksi dengan Benzo-a-Piren, tahap selanjutnya mencit mendapatkan treatment

pemberian ekstrak kental biji pepaya. Tujuan dari pemberian treatment ekstrak biji pepaya ini adalah untuk menguji aktivitas dari ekstrak tersebut apakah dapat menghambat pertumbuhan sel-sel kanker pada payudara mencit, karena berdasarkan penelitian pendahuluan bahwa biji pepaya banyak mengandung Benzyl-iso-thiocyanat yang mempunyai efektifitas sebagai antakanker (Chung Shih, 1971; Arvind, G, 2013).

Pada uji ini, ekstrak kental biji pepaya dibagi menjadi 2 dosis yaitu dosis 100 mg/Kg BB mencit yang diberikan pada mencit betina dengan *carcinoma mammae* kelompok 3 dan dosis 200mg/Kg BB mencit yang diberikan pada mencit betina dengan *carcinoma mammae* kelompok 4. Ekstrak kental biji pepaya ini diberikan secara per-oral pada ke-2 kelompok mencit tersebut, sehingga bentuk ekstrak tersebut dibuat menjadi sediaan emulsi ekstrak kental biji pepaya dengan menggunakan emulgator CMC-Na 0,3% dengan dosis 100mg/Kg BB mencit dan 200mg/Kg BB mencit.

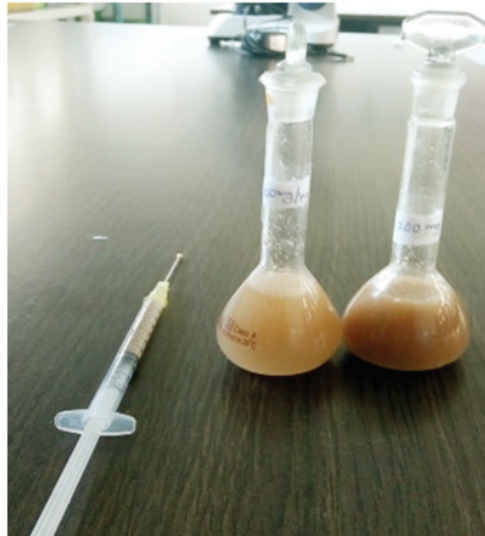
Untuk perhitungan ekstrak kental biji pepaya dosis 100mg/Kg BB mencit yaitu $100\text{mg}/1000\text{g}$ BB mencit dengan volume injeksi 0,2 ml, maka untuk 20 g BB mencit mengandung ekstrak kental biji pepaya sebanyak $20/1000 \times 100\text{mg} = 2\text{mg}$ dengan volume penyuntikkan 0,2 ml

- A. Cara pembuatan emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 100 mg dalam 25 ml aquadest secara kuantitatif dalam labu ukur 25 ml
1. Menimbang secara analitik pada neraca analitik CMC-Na 75mg, lalu membuat mucilago CMC-Na dengan menggunakan air hangat 7,5ml, aduk dalam mortir

2. Menimbang ekstrak kental biji pepaya dalam neraca analitik 250 mg, menyiapkan aquadest 25 ml dan labu takar 25 ml
 3. Memasukkan ekstrak kental biji pepaya kedalam mortir dan menambahkan mucilago CMC-Na, aduk hingga homogen
 4. Kemudian memasukkan emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 100 mg kedalam labu ukur 25 ml dan menambahkan aquadest sampai tanda batas 25 ml, lalu mengkocok hingga homogen.
- B. Cara pembuatan emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 200 mg dalam 25 ml aquadest secara kuantitatif dalam labu ukur 25 ml
1. Menimbang secara analitik pada neraca analitik CMC-Na 75mg, lalu membuat mucilago CMC-Na dengan menggunakan air hangat 7,5ml , aduk dalam mortir
 2. Menimbang ekstrak kental biji pepaya dalam neraca analitik 500 mg, menyiapkan aquadest 25 ml dan labu takar 25 ml
 3. Memasukkan ekstrak kental biji pepaya kedalam mortir dan menambahkan mucilago CMC-Na, aduk hingga homogen
 4. Kemudian memasukkan emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 200 mg kedalam labu ukur 25 ml dan menambahkan aquadest sampai tanda batas 25 ml, lalu mengkocok hingga homogen.

- C. Tahap pemberian *treatment* emulsi ekstrak kental biji pepaya pada mencit dengan *carcinoma mammae*
1. Menyiapkan mencit kelompok 3 yang akan diberi emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 100 mg dan menyiapkan mencit kelompok 4 yang akan diberi emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 200 mg
 2. Kemudian masing-masing mencit pada kelompok 3 dan kelompok 4 diberi *treatment* dengan emulsi ekstrak biji pepaya secara per-oral melalui sonde. Pedoman dosis yang diberikan adalah 0,2ml tiap 20g BB mencit, jadi mencit diberikan emulsi ekstrak biji pepaya berdasarkan berat badan mencit yang telah teridentifikasi kanker payudara berdasarkan kriteria dalam penelitian ini.
 3. Masing-masing mencit kelompok 3 diberikan emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 100mg/kg BB mencit dengan cara disondekan. Perlakuan ini dilakukan selama 14 hari, kemudian diukur BB mencit, diameter payudara mencit dan jumlah Neutrofil mencit.
 4. Pada mencit kelompok 4 juga mendapat perlakuan yang sama dengan mencit kelompok 3, tetapi masing-masing mencit kelompok 4 mendapatkan dosis emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 200 mg/kg BB mencit dengan cara disondekan, perlakuan ini juga diberikan pada mencit kelompok 4 selama 14 x *treatment* (14 hari) kemudian diukur BB mencit, diameter payudara mencit dan jumlah Neutrofil mencit kelompok 4.

Berikut adalah gambar emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 100mg / kg BB mencit dan dosis 200 mg/ kg BB mencit beserta alat sonde



Gambar 3.18 Emulsi ekstrak kental biji pepaya dosis 100 mg / kg BB mencit dan dosis 200mg / kg BB mencit beserta alat sonde

Berikut adalah tabel volume emulsi ekstrak kental biji pepaya yang diberikan pada masing-masing mencit berdasarkan berat badan mencit.

Tabel 3.9 Volume Emulsi Ekstrak Kental Biji Pepaya Pemberian Per-Oral Pada Mencit Kelompok 3

Kelompok 3 Dosis 100mg			
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)
1	Mencit 1	35	0,35
2	Mencit 2	29	0,29
3	Mencit 3	34	0,34
4	Mencit 4	37	0,37
5	Mencit 5	35	0,35
6	Mencit 6	37	0,37
7	Mencit 7	38	0,38
8	Mencit 8	36	0,36
9	Mencit 9	38	0,38
10	Mencit 10	36	0,36

Tabel 3.10 Volume Ekstrak Kental Biji Pepaya Pemberian Per-Oral Pada Mencit Kelompok 4

Kelompok 4 Dosis 200mg			
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)
1	Mencit 1	35	0,35
2	Mencit 2	30	0,30
3	Mencit 3	35	0,35
4	Mencit 4	29	0,29
5	Mencit 5	Drop out (mati)	-
6	Mencit 6	34	0,34
7	Mencit 7	31	0,31
8	Mencit 8	32	0,32
9	Mencit 9	33	0,33
10	Mencit 10	32	0,32

Berdasarkan **Tabel 3.9** dan **Tabel 3.10**, dapat disimpulkan bahwa volume pemberian emulsi ekstrak kental biji pepaya adalah 0,1 ml / 10 g BB mencit. Sehingga dosis untuk tiap gram berat badan mencit pada mencit kelompok 3 dengan dosis 100 mg/kg BB mencit adalah 2 mg dalam 0,2 ml emulsi ekstrak kental biji pepaya ($20\text{g}/1000\text{g} \times 100 \text{ mg} = 2 \text{ mg}$). Sedangkan untuk mencit kelompok 4 dengan dosis 200mg/kg BB mencit adalah 4 mg dalam 0,2ml emulsi ekstrak kental biji pepaya ($20\text{g}/1000\text{g} \times 200 \text{ mg} = 4 \text{ mg}$).

Berikut adalah gambar menunjukkan cara treatment emulsi ekstrak kental biji pepaya melalui per-oral dengan sonde.



Gambar 3.19 *Treatment* terapi kanker payudara pada mencit dengan mensondekan 0,2ml tiap 20 gram BB mencit dengan dosis 100 mg dan 200 mg

3.3.1 Hasil Pengukuran Berat Badan Mencit *Post Treatment* Emulsi Ekstrak Kental Biji Pepaya

Tabel dibawah ini adalah hasil pengukuran berat badan mencit yang telah mendapat *treatment* dengan pemberian

emulsi ekstrak kental biji pepaya selama 14 x *treatment* (selama 14 hari).

Tabel 3.11 Hasil Pengukuran Berat Badan Mencit Kelompok 3 Post Treatment Emulsi Ekstrak Biji pepaya Dosis 100mg / Kg BB Mencit

Kelompok 3 Dosis 100mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Berat Badan mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak biji pepaya 14x (g)
1	Mencit 1	35	0,35	33
2	Mencit 2	29	0,29	28
3	Mencit 3	34	0,34	33
4	Mencit 4	37	0,37	35
5	Mencit 5	35	0,35	34
6	Mencit 6	37	0,37	34
7	Mencit 7	38	Drop out (Mati)	-
8	Mencit 8	36	0,36	35
9	Mencit 9	38	0,38	34
10	Mencit 10	36	0,36	32

Tabel 3.12 Hasil Pengukuran Berat Badan Mencit Kelompok 4 Post Treatment Emulsi Ekstrak Biji pepaya Dosis 200mg / Kg BB Mencit

Kelompok 4 Dosis 200mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Berat Badan mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak biji pepaya 14x (g)
1	Mencit 1	35	0,35	31
2	Mencit 2	30	0,30	29
3	Mencit 3	35	0,35	28
4	Mencit 4	29	0,29	26

5	Mencit 5	Drop out (mati)	-	-
6	Mencit 6	34	0,34	33
7	Mencit 7	31	0,31	30
8	Mencit 8	32	0,32	30
9	Mencit 9	33	0,33	32
10	Mencit 10	32	0,32	30

3.3.2 Hasil Pengukuran Diameter Payudara Mencit *Post Treatment* Emulsi Ekstrak Kental Biji Pepaya

Tabel dibawah ini adalah hasil pengukuran diameter payudara mencit yang telah mendapat *treatment* dengan pemberian emulsi ekstrak kental biji pepaya selama 14 x *treatment* (14 hari)

Tabel 3.13 Hasil Pengukuran Diameter Payudara Mencit Kelompok 4 *Post Treatment* Emulsi Ekstrak Biji pepaya Dosis 100mg / Kg BB Mencit

Kelompok 3 Dosis 100mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Diameter Payudara mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak bij pepaya 14 x (cm)
1	Mencit 1	35	0,35	0,3
2	Mencit 2	29	0,29	0,3
3	Mencit 3	34	0,34	0,3
4	Mencit 4	37	0,37	0,3
5	Mencit 5	35	0,35	0,3
6	Mencit 6	37	0,37	0,3
7	Mencit 7	38	Drop out (Mati)	-
8	Mencit 8	36	0,36	0,3
9	Mencit 9	38	0,38	0,4
10	Mencit 10	36	0,36	0,4

Tabel 3.14 Hasil Pengukuran Diameter Payudara Mencit
Kelompok 4 Post Treatment Emulsi Ekstrak Biji pepaya Dosis
200mg / Kg BB Mencit

Kelompok 4 Dosis 200mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Diameter Payudara mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak bij pepaya ke 14x (cm)
1	Mencit 1	35	0,35	0,3
2	Mencit 2	30	0,30	0,3
3	Mencit 3	35	0,35	0,2
4	Mencit 4	29	0,29	0,2
5	Mencit 5	Drop out (mati)	-	-
6	Mencit 6	34	0,34	0,4
7	Mencit 7	31	0,31	0,2
8	Mencit 8	32	0,32	0,3
9	Mencit 9	33	0,33	0,4
10	Mencit 10	32	0,32	0,3

3.3.3 Hasil Pengukuran Hitung Jumlah Neutrofil Mencit *Post Treatment* Emulsi Ekstrak Kental Biji Pepaya

Tabel dibawah ini adalah hasil pengukuran jumlah Neutrofil mencit yang telah mendapat *treatment* dengan pemberian emulsi ekstrak kental biji pepaya selama 14 x *treatment* (14 hari)

Tabel 3.14 Hasil Pengukuran Jumlah Neutrofil Mencit
Kelompok 4 Post Treatment Emulsi Ekstrak Biji pepaya Dosis
100mg / Kg BB Mencit

Kelompok 3 Dosis 100mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Jumlah Neutrofil mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak bij pepaya ke-14x
1	Mencit 1	35	0,35	3
2	Mencit 2	29	0,29	3
3	Mencit 3	34	0,34	0
4	Mencit 4	37	0,37	3
5	Mencit 5	35	0,35	2
6	Mencit 6	37	0,37	3
7	Mencit 7	38	Drop out (Mati)	-
8	Mencit 8	36	0,36	2
9	Mencit 9	38	0,38	4
10	Mencit 10	36	0,36	4

Tabel 3.14 Hasil Pengukuran Jumlah Neutrofil Mencit
Kelompok 4 Post Treatment Emulsi Ekstrak Biji pepaya Dosis
200mg / Kg BB Mencit

Kelompok 4 Dosis 200mg				
NO	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Jumlah Neutrofil mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak bij pepaya ke-14x
1	Mencit 1	35	0,35	3
2	Mencit 2	30	0,30	3
3	Mencit 3	35	0,35	4
4	Mencit 4	29	0,29	0

5	Mencit 5	Drop out (mati)	-	-
6	Mencit 6	34	0,34	4
7	Mencit 7	31	0,31	2
8	Mencit 8	32	0,32	3
9	Mencit 9	33	0,33	3
10	Mencit 10	32	0,32	3

3.6 Hasil Uji Efektifitas Carica Papaya Semen Sebagai Antikanker Payudara

3.6.1 Induksi sel kanker menggunakan Benzo-a-piren

Pada penelitian ini diperoleh hasil pengukuran sebelum perlakuan pemberian Benzo-a-Piren pada kelompok 1, kelompok 2, kelompok 3 dan kelompok 4 yang dapat dilihat pada tabel 1-4 dibawah ini.

Tabel 3.15 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 1 (Environment) Sebelum Perlakuan

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	30	0,5	10
2	Mencit 2	28	0,4	8
3	Mencit 3	26	0,3	7
4	Mencit 4	25	0,3	7
5	Mencit 5	29	0,4	8
6	Mencit 6	28	0,4	8
7	Mencit 7	27	0,4	7
8	Mencit 8	28	0,4	8
9	Mencit 9	26	0,3	7
10	Mencit 10	29	0,5	9

Tabel 3.16 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 2 (Kontrol Positif) Sebelum Perlakuan

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	26	0,4	7
2	Mencit 2	25	0,3	7
3	Mencit 3	29	0,5	10
4	Mencit 4	23	0,3	6
5	Mencit 5	26	0,4	7
6	Mencit 6	27	0,4	7
7	Mencit 7	30	0,5	10
8	Mencit 8	28	0,5	8
9	Mencit 9	26	0,4	8
10	Mencit 10	25	0,3	7

Tabel 3.17 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 3 (Dosis 100 mg/KgBB Mencit) Sebelum Perlakuan

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	23	0,3	6
2	Mencit 2	21	0,3	5
3	Mencit 3	21	0,2	5
4	Mencit 4	24	0,3	7
5	Mencit 5	26	0,3	9
6	Mencit 6	25	0,4	8
7	Mencit 7	26	0,4	8
8	Mencit 8	28	0,4	10
9	Mencit 9	25	0,3	9
10	Mencit 10	25	0,4	8

Tabel 3.18 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 4 (Dosis 200 mg/KgBB Mencit) Sebelum Perlakuan

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	34	0,5	12
2	Mencit 2	29	0,3	10
3	Mencit 3	28	0,3	8
4	Mencit 4	26	0,3	7
5	Mencit 5	35	0,5	13
6	Mencit 6	30	0,4	12
7	Mencit 7	28	0,4	7
8	Mencit 8	27	0,3	7
9	Mencit 9	29	0,4	9
10	Mencit 10	29	0,4	9

Setelah itu dilakukan pengukuran setelah mencit diin-kubasi selama 10 hari dari perlakuan injeksi Benzo-a-Piren, diperoleh hasil yang dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 3.19 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 1 (Environment) Tanpa Perlakuan Induksi Sel-sel Kanker Payudara dengan Benzo-a-Piren

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	30	0,5	10
2	Mencit 2	28	0,4	8
3	Mencit 3	26	0,3	7
4	Mencit 4	25	0,3	7
5	Mencit 5	29	0,4	8
6	Mencit 6	28	0,4	8
7	Mencit 7	27	0,4	7
8	Mencit 8	28	0,4	8
9	Mencit 9	26	0,3	7
10	Mencit 10	29	0,5	9

Tabel 3.20 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 2 (Kontrol Positif) Setelah Perlakuan Induksi Sel-sel Kanker Payudara dengan Benzo-a-Piren

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	30	0,7	10
2	Mencit 2	29	0,6	11
3	Mencit 3	31	0,8	13
4	Mencit 4	28	0,6	10
5	Mencit 5	30	0,7	12
6	Mencit 6	32	0,8	12
7	Mencit 7	34	0,8	14
8	Mencit 8	32	0,7	12
9	Mencit 9	30	0,7	13
10	Mencit 10	32	0,6	10

Tabel 3.21 Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 3 (Dosis 100 mg/KgBB Mencit) Setelah Perlakuan Induksi Sel-sel Kanker Payudara dengan Benzo-a-Piren

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diamater Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	35	0,5	12
2	Mencit 2	29	0,6	11
3	Mencit 3	34	0,7	10
4	Mencit 4	37	0,7	13
5	Mencit 5	35	0,6	14
6	Mencit 6	37	0,6	15
7	Mencit 7	38	0,6	14
8	Mencit 8	36	0,7	15
9	Mencit 9	38	0,6	13
10	Mencit 10	36	0,6	12

Tabel 3.22. Hasil Pengukuran Mencit Kelompok 4 (Dosis 200 mg/KgBB Mencit) Setelah Perlakuan Induksi Sel-sel Kanker Payudara dengan Benzo-a-Piren

No	Penomeran Mencit	Berat Badan (gram)	Diameter Payudara (cm)	Jumlah Neutrofil Pembesaran mikroskop 400x
1	Mencit 1	35	0,7	15
2	Mencit 2	30	0,6	14
3	Mencit 3	35	0,6	12
4	Mencit 4	29	0,6	10
5	Mencit 5	Drop out (mati)	Drop Out (mati)	-
6	Mencit 6	34	0,6	16
7	Mencit 7	31	0,6	11
8	Mencit 8	32	0,5	10
9	Mencit 9	33	0,6	16
10	Mencit 10	32	0,6	15

Hasil analisis perbandingan berat badan, diameter payudara, dan jumlah neutrofil mencit secara statistik terdapat pada tabel 7.

Tabel 3.21 Analisis Statistik Perbedaan Berat Badan, Diameter Payudara, dan Jumlah Neutrofil Mencit setelah diinduksi Benzo-a-piren

Kelompok	Rata-rata Sebelum Perlakuan	Rata Setelah Perlakuan	p-value
Berat Badan (gram)			
Kelompok <i>Environment</i>	27,60	-	-
Kelompok 2 (Kontrol Positif)	26,50	30,80	0,000
Kelompok 3 (100 mg/KgBB)	24,40	35,50	0,000

Kelompok 4 (200 mg/KgBB)	29,50	29,10	0,920
Diameter Payudara (cm)			
Kelompok <i>Environtment</i>	0,39	-	-
Kelompok 2 (Kontrol Positif)	0,39	0,70	0,000
Kelompok 3 (100 mg/KgBB)	0,33	0,62	0,000
Kelompok 4 (200 mg/KgBB)	0,38	0,54	0,061
Jumlah Neutrofil			
Kelompok <i>Environtment</i>	7,90	-	-
Kelompok 2 (Kontrol Positif)	7,70	11,70	0,000
Kelompok 3 (100 mg/KgBB)	7,50	12,90	0,000
Kelompok 4 (200 mg/KgBB)	9,00	13,22	0,000

Pada **tabel 3.21** dapat dibandingkan bahwa pada kelompok 2 ini terjadi peningkatan Berat badan mencit (*p-value* 0,000), diameter payudara mencit (*p-value* 0,000) dan jumlah neutrofil mencit (*p-value* 0,000) sebelum perlakuan dengan Benzo-a-Piren dan setelah perlakuan Benzo-a-Piren. Hal ini membuktikan bahwa Benzo-a-Piren merupakan zat karsinogenik yang dapat memicu proliferasi sel-sel payudara normal menjadi sel-sel kanker payudara pada mencit setelah di induksi selama 10 kali dan inkubasi selama 10 hari.

Pada kelompok 3 juga terjadi peningkatan berat badan mencit (*p-value* 0,000), diameter payudara mencit (*p-value* 0,000) dan jumlah neutrofil mencit (*p-value* 0,000) sebelum perlakuan dengan Benzo-a-Piren dan setelah perlakuan Benzo-a-Piren. Hal ini membuktikan bahwa Benzo-a-Piren merupakan zat karsinogenik yang dapat memicu proliferasi sel-sel payudara

normal menjadi sel-sel kanker payudara pada mencit setelah di induksi selama 10 kali dan inkubasi selama 10 hari.

Pada kelompok 4 juga terjadi peningkatan berat badan mencit (*p-value* 0,920), diameter payudara mencit (*p-value* 0,061) dan jumlah neutrofil mencit (*p-value* 0,000) sebelum perlakuan dengan Benzo-a-Piren dan setelah perlakuan Benzo-a-Piren. Hal ini membuktikan bahwa Benzo-a-Piren merupakan zat karsinogenik yang dapat memicu proliferasi sel-sel payudara normal menjadi sel-sel kanker payudara pada mencit setelah di induksi selama 10 kali dan inkubasi selama 10 hari. Tetapi ada 1 mencit yang mati selama penelitian yaitu mencit no. 5 hal ini dikarenakan mencit mati karena perkembangan sel-sel kanker payudara.

3.6.2 Pemberian treatment ekstrak biji pepaya

Hasil pengukuran berat badan, diameter payudara, dan jumlah netrofil mencit setelah pemberian ekstrak biji pepaya dengan dosis 100 mg/kgBB (kelompok 3) dan 200 mg/kg BB (kelompok 4) terdapat pada tabel 3.22 dan 3.23.

Tabel 3.22 Pengukuran Berat Badan, Diameter Payudara, dan Jumlah Neutrofil Mencit setelah *treatment* ekstrak biji pepaya 100 mg/kg BB sebanyak 14 kali

Kelompok 3 Dosis 100mg/kg BB						
No	Peno-meran Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Diameter Payudara mencit (cm)	Berat Badan mencit (kg)	Jumlah Neutrofil mencit
1	Mencit 1	35	0,35	0,3	33	3
2	Mencit 2	29	0,29	0,3	28	3

3	Mencit 3	34	0,34	0,3	33	0
4	Mencit 4	37	0,37	0,3	35	3
5	Mencit 5	35	0,35	0,3	34	2
6	Mencit 6	37	0,37	0,3	34	3
7	Mencit 7	38	Drop out (Mati)	-	-	-
8	Mencit 8	36	0,36	0,3	35	2
9	Mencit 9	38	0,38	0,4	34	4
10	Mencit 10	36	0,36	0,4	32	4

Tabel 3.23 Pengukuran Berat Badan, Diameter Payudara, dan Jumlah Neutrofil Mencit setelah *treatment* ekstrak biji pepaya 200 mg/kg BB sebanyak 14 kali

Kelompok 4 Dosis 200mg/kg BB						
No	Penomer-an Mencit	Berat Badan (gram)	Volume yang di sondekan (ml)	Diameter Payudara mencit (cm)	Berat Badan mencit (Kg)	Jumlah Neutrofil mencit
1	Mencit 1	35	0,35	0,3	31	3
2	Mencit 2	30	0,30	0,3	29	3
3	Mencit 3	35	0,35	0,2	28	4
4	Mencit 4	29	0,29	0,2	26	0
5	Mencit 5	Drop out (mati)	-	-	-	-
6	Mencit 6	34	0,34	0,4	33	4
7	Mencit 7	31	0,31	0,2	30	2
8	Mencit 8	32	0,32	0,3	30	3
9	Mencit 9	33	0,33	0,4	32	3
10	Mencit 10	32	0,32	0,3	30	3

Analisis statistik perbandingan ketiga parameter yang diamati pada kelompok 3 dan kelompok 4 setelah pemberian ekstrak biji pepaya dibandingkan dengan sebelum pemberian atau setelah induksi sel kanker menggunakan Benzo-a-piren terdapat pada tabel 10.

Tabel 3.24 Analisis Statistik Perbedaan Berat Badan,

Diameter Payudara, dan Jumlah Neutrofil Mencit setelah pemberian ekstrak biji pepaya.

Kelompok	Rata-rata Sebelum Perlakuan	Rata Setelah Perlakuan	p-value
Berat Badan (gram)			
Kelompok 3 (100 mg/KgBB)	35,50	33,11	0,001
Kelompok 4 (200 mg/KgBB)	29,10	29,89	0,006
Diameter Payudara (cm)			
Kelompok 3 (100 mg/KgBB)	0,62	0,32	0,000
Kelompok 4 (200 mg/KgBB)	0,54	0,26	0,000
Jumlah Neutrofil			
Kelompok 3 (100 mg/KgBB)	12,90	2,67	0,000
Kelompok 4 (200 mg/KgBB)	13,22	2,78	0,000

Tabel diatas menunjukkan pemberian ekstrak biji pepaya dengan dosis 100 mg/kg BB tidak menyebabkan peningkatan berat badan mencit. Berat badan mencit setelah 14 kali pemberian ekstrak menunjukkan penurunan yang signifikan pada kelompok 3 (*p-value* 0,001). Namun pemberian pada dosis 200 mg/kg BB menunjukkan hal yang berbeda dimana terdapat peningkatan berat badan mencit setelah pemberian ekstrak (*p-value* 0,006). Hasil ini menunjukkan bahwa kandungan dalam ekstrak biji pepaya tidak mempengaruhi berat badan mencit yang mengalami *carcinoma mameae*.

Untuk parameter jumlah neutrofil, pemberian ekstrak biji pepaya dengan dosis 100 mg/kg BB maupun 200 mg/kg BB tidak menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil. Jumlah neutrofil pada kedua kelompok perlakuan menunjukkan penurunan yang signifikan setelah pemberian ekstrak (*p-value* 0,000 baik pada kelompok 3 maupun kelompok 4).

Pada parameter diameter payudara yang teramati adalah sebaliknya. Pemberian ekstrak biji pepaya dengan dosis 100 mg/kg BB maupun 200 mg/kg BB menyebabkan penurunan diameter payudara mencit yang signifikan pada kedua kelompok (masing-masing *p-value* 0,000) . Berdasarkan hasil penelitian ini yaitu terjadinya penurunan jumlah Neutrofil dan penurunan ukuran diameter payudara pada mencit dengan *carcinoma mammae* telah membuktikan bahwa kandungan benzyl-iso-thiocyanat dalam ekstrak biji pepaya dapat berkhasiat sebagai alternatif antikanker dari hasil uji aktivitas antikanker yang dilakukan dalam penelitian ini. Hasil penelitian ini juga merupakan bukti dari penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Canini A, et all, 2007 dan Chung shi, 1971 yang mengatakan bahwa benzyl-iso-thiocyanat dalam kandungan biji pepaya mempunyai aktivitas sebagai antikanker.

Rangkuman

1. Biji pepaya (*Carica papaya semen L*) yang diperoleh dari buah pepaya yang telah masak merupakan tumbuhan asli Indonesia yang mengandung senyawa Alkoloid dan senyawa Flavonoid berdasarkan hasil uji kualitatif . Uji

Alkaloid dengan pereaksi *Bouchardat* dan uji Falvonoid dengan pereaksi *Shinoda test*

2. Benzo-a Piren merupakan senyawa karsinogenik karena dapat memicu perkembangan / proliferasi sel-sel payudara normal mencit menjadi sel-sel kanker setelah di induksi selama 5x pada 10 hari, dengan ditandai pengamatan terjadinya peningkatan ukuran diameter payudara mencit melebihi normal dan peningkatan jumlah nilai Neutrofil melebihi dari normal setelah dilakukan analisis statistik menggunakan uji *paired t-test*
3. Ekstrak biji pepaya mempunyai efektivitas sebagai antikanker payudara pada mencit setelah mencit dengan kanker payudara mendapat treatment ekstrak biji pepaya selama 14 hari, hal ini ditandai dengan mengecilnya ukuran diameter payudara mencit dan berkurangnya jumlah Neutrofil pada mencit, tetapi pada pengukuran berat badan tidak ada pengaruhnya dengan pemberian ekstrak biji pepaya.
4. Biji pepaya mengandung senyawa Benzyl-iso-thiocyanat yang berfungsi sebagai antikanker sesuai dengan penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Chung shi tahun 1971, dan terbukti pada penelitian yang dilakukan oleh Ulfa, Kusumo dan Zulfa tahun 20018 yang dilakukan pada mencit dengan kanker payudara (*carcinoma mameae*)

Soal Latihan

1. Jelaskan analisis uji kualitatif senyawa alkaloid yang terkandung dalam ekstrak kental biji pepaya !
2. Jelaskan analisis uji kualitatif senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak kental biji pepaya !
3. Berapakah dosis Benzo-a-piren yang dapat menyebabkan karsinogenik sel-sel kanker payudara mencit ?
4. Jelaskan proses pembuatan ekstrak kental biji pepaya agar mempunyai efektifitas sebagai antikanker ?
5. Berapakah dosis ekstrak kental biji pepaya yang mempunyai efektifitas antikanker payudara pada mencit dengan *carcinoma mammae* ?

Daftar Pustaka

- Badan POM RI. 2008. Direktorat Obat Asli Indonesia, halaman 20
- Canini A, D'Arcangelo G, Tagliatesta P. 2007. *Gas Chromatography-mass Spectrometry Analysis of Phenolic Compounds from Carica papaya L. Leaf*. Journal of Food Composition and Analysis 20 : 584-590
- Chung-Shih T. 1971. *Benzyl Isothiocyanate of Papaya Fruit*. Phytochemistry 10 : 117-121
- Nansi, EM, Durry, MF, Kairupan, C. 2015. Gambaran Histopatologik Payudara Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Benzo-a-Piren Dan Diberikan Ekstrak Kunyit (*Curcuma Longa L*)

Risky, A.T, Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan Dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku *Adiantum philippensis L.* *Unesa Journal of Chemistry Vol.3 No.1 2014*

Trubus, Vol. 11. 100 Plus Herbal Indonesia-Bukti Ilmiah dan Racikan. ISSN 02167638