

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA
(*Carica papaya* L.) SEBAGAI AGEN HEMOSTASIS PADA
MENCIT (*Mus musculus*) SECARA *IN VIVO* DAN *IN SILICO***

***EFFECTIVENESS TEST OF ETHANOL EXTRACT PAPAYA
LEAVES (*Carica papaya* L.) AS AN AGENT HEMOSTASIS ON
MICE (*Mus musculus*) *IN VIVO* AND *IN SILICO****



OLEH:

YULFINA WAHDANIA

105131108920

SKRIPSI

Diajukan kepada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar untuk memenuhi sebagian persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

2024

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

**Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)
Sebagai Agen Hemostasis Pada Mencit (*Mus musculus*) Secara *In Vivo* dan *In Silico***

**YULFINA WAHDANIA
105131108920**



**Skripsi ini telah disetujui dan diperiksa oleh Pembimbing Skripsi
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Makassar**

**Makassar, 24 Agustus 2024
Menyetujui pembimbing,**

Pembimbing I


Zulkifli, S.Farm., M.Kes.

Pembimbing II


apt. Nurfadilah, S.Farm., M.Si.

**PANITIA SIDANG UJIAN
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**

Skripsi dengan judul “Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Agen Hemostasis Pada Mencit (*Mus musculus*) Secara *In Vivo* dan *In Silico*”. Telah diperiksa, disetujui, serta dipertahankan dihadapan Tim Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar pada :

Hari/Tanggal : Sabtu, 24 Agustus 2024
Waktu : 08.00 Wita
Tempat : Ruang Rapat Lantai 3 Gedung Farmasi



Ketua Tim Penguji 1 :

apt. Sri Widyastuti, S.Si., M.KM

Anggota Tim Penguji :

Anggota Penguji 1

apt. Fitvatur Usman, S.Si., M.Si

Anggota Penguji 2

Zulkifli, S.Farm., M.Kes.

Anggota Penguji 3

apt. Nurladiah, S.Farm., M.Si

PERNYATAAN PENGESAHAN

DATA MAHASISWA :

Nama Lengkap : Yulfina Wahdania
Tempat/Tanggal lahir : Aluppang, 19 Juni 2002
Tahun Masuk : 2020
Peminatan : Farmasi
1. Nama Pembimbing Akademik : apt. Nurfadilah, S.Farm., M.Si
Nama Pembimbing Skripsi :
1. Zulkifli, S.Farm., M.Kes
2. Apt. Nurfadilah, S.Farm., M.Si

JUDUL PENELITIAN :

“UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI AGEN HEMOSTASIS PADA MENCIT (*Mus musculus*) SECARA *IN VIVO* DAN *IN SILICO*”.

Menyatakan bahwa yang bersangkutan telah melaksanakan tahap ujian usulan skripsi, penelitian skripsi dan ujian akhir skripsi, untuk memenuhi persyaratan akademik dan administrasi untuk mendapatkan Gelar Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhamadiyah Makassar.

Makassar, 24 Agustus 2024

Mengesahkan,



apt. Sulaiman, S.Si., M.Kes

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT



Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Lengkap : Yulfina Wahdania
Tempat/Tanggal lahir : Aluppang, 19 Juni 2002
Tahun Masuk : 2020
Peminatan : Farmasi
Nama Pembimbing Akademik : apt. Nurfadilah, S.Farm., M.Si
Nama Pembimbing Skripsi : 1. Zulkifli, S.Farm., M.Kes
2. apt. Nurfadilah, S.Farm., M.Si


Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

“UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI AGEN HEMOSTASIS PADA MENCIT (*Mus musculus*) SECARA *IN VIVO* DAN *IN SILICO*”.

Apabila suatu saat nanti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat sebenar-benarnya.

Makassar, 24 Agustus 2024


YULFINA WAHDANIA
NIM. 105131106520

RIWAYAT HIDUP PENULIS



Nama : Yulfina Wahdania
Ayah : H. Colli
Ibu : Hj. Jusnah
Tempat, Tanggal Lahir : Alupang, 19 Juni 2002
Agama : Islam
Alamat : Kompleks Villa Harmony Blok C No. 31
Nomor Telepon/HP : 082278974081
Email : yulfinawahdania1906@gmail.com

RIWAYAT PENDIDIKAN

TK Mabbettengna Mampu (2006-2008)
SDN 93 Cabbeng (2008-2014)
MTs Nurul Ikhwan Maros (2014-2017)
SMAN 24 Bone (2017-2020)

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESDEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR
Skripsi, 25 Agustus 2024**

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya*
L.) SEBAGAI AGEN HEMOSTASIS PADA MENCIT (*Mus musculus*)
SECARA *IN VIVO* DAN *IN SILICO***

ABSTRAK

Latar Belakang: Luka adalah salah satu masalah yang sering dialami oleh penduduk Indonesia dengan berbagai macam penyebab seperti kecelakaan, terjatuh, dan terkena benda tajam. Tidak jarang luka ini dapat menimbulkan perdarahan pada kulit. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) secara empiris dapat digunakan oleh masyarakat sebagai salah satu alternatif obat menghentikan perdarahan. Daun pepaya mengandung senyawa flavonoid dan tanin yang dapat meningkatkan jumlah trombosit darah dan memiliki aktivitas anti mikroba sehingga dapat digunakan sebagai agen hemostasis.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo* dan *In Silico*

Metode Penelitian: Metode penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan melakukan serangkaian penelitian mulai dari skrining fitokimia hingga pengujian efektivitas ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) dan dilanjutkan dengan uji molekular docking (*in silico*) terhadap zat aktif yang terkandung dalam ekstrak daun pepaya dengan reseptor vWF dan ADP.

Hasil: Hasil uji diperoleh ekstrak etanol daun pepaya 10%, 20% dan 30% memiliki efek hemostasis dengan konsentrasi terbaik yaitu 30%.

Kata Kunci: Daun pepaya (*Carica papaya* L.), mencit (*Mus musculus*), Hemostasis, *In Vivo*, *In Silico*.

FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES
MUHAMMADIYAH UNIVERSITY OF MAKASSAR
Undergraduated Thesis, August 25 2024

***EFFECTIVENESS TEST OF ETHANOL EXTRACT PAPAYA LEAVES
(Carica papaya L.) AS AN AGENT HEMOSTASIS ON MICE (Mus musculus)
IN VIVO AND IN SILICO***

ABSTRACT

Background: Wounds are one of the common issues experienced by the Indonesian population, with various causes such as accidents, falls, and sharp objects. These wounds often lead to bleeding of the skin. Empirically, papaya leaves (*Carica papaya L.*) have been used by the community as an alternative treatment to stop bleeding. Papaya leaves contain flavonoid and tannin compounds that can increase blood platelet count and have antimicrobial activity, making them effective as a hemostatic agent.

Research Objective: To determine whether the administration of papaya leaf extract (*Carica papaya L.*) can be used as a hemostatic agent in mice (*Mus musculus*) through *In Vivo* and *In Silico* studies.

Research Methods: This research method is an experimental laboratory study that involves a series of tests, starting from phytochemical screening to testing the effectiveness of papaya leaf ethanol extract (*Carica papaya L.*) as a hemostatic agent in mice (*Mus musculus*), followed by molecular docking (*in silico*) testing of the active compounds in the papaya leaf extract with vWF and ADP receptors.

Results: The test results showed that 10%, 20%, and 30% papaya leaf ethanol extracts have hemostatic effects, with the best concentration being 30%.

Keywords: Papaya leaves (*Carica papaya L.*), mice (*Mus musculus*), Hemostasis, *In Vivo*, *In Silico*.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis hanturkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam tak lupa penulis kirimkan kepada junjungan Nabi Allah Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat serta para pengikut-Nya yang telah memberikan keteladanan serta tauladan yang baik sehingga penulis memiliki rasa tanggung jawab, dan Alhamdulillah masih diberikan kesempatan, kesehatan, dan kekuatan untuk menyelesaikan skripsi dengan judul “Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Agen Hemostasis pada Mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo* dan *In Silico*.

Ucapan terima kasih penulis setulus-tulusnya kepada Mama dan Bapak atas segala doa, restu, dukungan, kesabaran, dan pengorbananya kepada penulis. Terima kasih kepada kedua adik kesayangan penulis, Sri Wahyuni dan Muh. Wahyu yang selalu menemani dan memberikan dukungan kepada penulis. Segala bantuan moral dan materi yang tidak terhitung jumlahnya Insya Allah menjadikan penulis seorang yang berguna bagi agama dan negara serta mewujudkan cita-cita penulis kelak.

Selesainya penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan serta dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Gagaring Pagalung, M.Si.,Ak.C.A BPH Universitas Muhammadiyah Makassar

2. Bapak Prof. Dr. H. Ambo Asse, M.Ag selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk memperoleh ilmu pengetahuan di Universitas Muhammadiyah Makassar;
3. Ibu Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.(GK)K selaku Dekan FKIK Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan ini dengan baik;
4. Bapak apt. Sulaiman, S.Si., M.Kes selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Muhammadiyah Makassar;
5. Bapak Zulkifli, S.Farm.,M.Kes selaku dosen Pembimbing I penelitian yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan;
6. Ibu apt. Nurfadilah, S.Farm.,M.Si selaku dosen Pembimbing II penelitian yang telah banyak memberikan saran dan arahan pada penelitian;
7. Bapak Haryanto, S.Farm, M. Biomed selaku dosen dan Kak Ilham, S.Farm yang banyak membantu dalam proses penelitian.
8. Segenap dosen dan staff Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah membantu penulis selama masa perkuliahan dan penelitian.
9. Keluarga besar Sarifah Sarajudin yang tidak hentinya memberikan doa dan dukungannya kepada penulis hingga penulis berada di titik ini.
10. Sahabat tercinta Ptm (Amel, Kinah, Jannah, Vera, ulfah) yang telah menjadi tempat keluh kesah penulis. Terima kasih telah kebersamaai penulis dari SMP hingga sekarang. Telah menjadi orang yang selalu ada, memberikan dukungan,

berbagai suka da duka, meluangkan waktu, dan pikiran hingga penulis bisa sampai di titik ini.

11. Sahabat seperjuangan Bodrex Extra (Azky, Ima, Illo, Vena, Recha, Kiyah, Nabila, Ainun, Sri) yang telah mewarnai kehidupan perkuliahan, berbagi suka dan duka, dan menjadi tempat bercerita. Terima kasih atas semua momen indah, kalian adalah bagian dari perjalanan ini yang tak ternilai harganya.
12. Sepupu tercinta Ipah dan kk Ima yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman-teman Angkatan 2020 terhusus Claxypharm yang senantiasa selalu mewarnai hari-hari sepanjang proses perkuliahan dan selama masa penyelesaian skripsi ini.
14. Teman-teman seangkatan seperjuangan Millephoun yang telah kebersamai dan membantu penulis hingga saat ini.
15. Seluruh pihak yang terlibat dan telah membantu penulis selama penulisan skripsi ini.
16. Yulfina Wahdania, ya diri saya sendiri. Apresiasi sebesar-besarnya yang telah bertanggung jawab untuk menyelesaikan apa yang telah dimulai. Sulit bisa sampai dititik ini, terima kasih tetap memilih untuk hidup dan merayakan dirimu sendiri sampai dititik ini, walaupun sering kali putus asa atas apa yang sedang diusahakan. Tetap menjadi manusia yang mau berusaha dan tidak lelah untuk mencoba.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, namun harapan penulis semoga skripsi dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu

pengetahuan. Akhir kata, penulis berdo'a semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis dalam pembuatan proposal ini.

Makassar, 23 Agustus 2024

Yulfina Wahdania
NIM.105131108920



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
PENITIA SIDANG UJIAN	iii
PERNYATAAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	v
RIWAYAT HIDUP PENULIS	vi
ABSRTAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Hipotesis	7
C. Rumusan Masalah.....	7
D. Tujuan Penelitian.....	8
E. Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Kulit	9
B. Luka.....	11
C. Hemostasis	14
D. Molecular Docking.....	19
E. Reseptor Hemostasis	20
F. Uraian Tumbuhan.....	23
G. Ekstraksi.....	25
H. Hewan Uji	28
I. Kerangka Konsep.....	31

BAB III METODE PENELITIAN.....	32
A. Jenis Penelitia.....	32
B. Lokasi Penelitian.....	32
C. Alat dan Bahan.....	32
D. Prosedur Penelitian.....	33
E. Persiapan Hewan Uji.....	36
F. <i>Docking In Silico</i>	37
G. Kode Etik Penelitian	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
A. Hasil	39
B. Pembahasan.....	42
BAB V PENUTUP	56
A. Kesimpulan	56
B. Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
DAFTAR LAMPIRAN	61



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Hasil Rendamen.....	39
Tabel 4. 2 Hasil Uji Bebas Etanol.....	39
Tabel 4. 3 Hasil Uji Skrinning Fitokimia Daun Pepaya	40
Tabel 4. 4 Hasil Uji <i>Bleeding Time</i> pada Mencit (<i>Mus musculus</i>)	40
Tabel 4. 5 Nilai <i>Binding Affinity</i> Ligan dengan Reseptor vWF.....	41
Tabel 4. 6 Nilai <i>Binding Affinity</i> Ligan dengan Reseptor ADP	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Lapisan Kulit	9
Gambar 2 Mekanisme Hemostasis primer.....	17
Gambar 3 Mekanisme Hemostasis sekunder dan tersier	18
Gambar 4. Struktur vWF	21
Gambar 5. Struktur Fosfat ADP	22
Gambar 6 Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	23
Gambar 7. Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	29
Gambar 8 Diagram Hasil Rata-rata <i>Bleeding Time</i> pada Mencit	41
Gambar 9 Hasil Interaksi antara Reseptor vWF dan Ligan <i>Carpain</i>	42
Gambar 10 Hasil Interaksi antara Reseptor ADP dan Ligan <i>Carpain</i>	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja.....	61
Lampiran 2. Perhitungan	63
Lampiran 3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.).....	65
Lampiran 4. Srinning Fitokimia Ekstrask Etanol Daun Pepaya.....	67
Lampiran 5. Pembuatan Larutan Uji 10%, 20% dan 30%	68
Lampiran 6. Pemberian Perlakuan Terhadap Hewan Uji	68
Lampiran 7. Waktu Perdarahan (<i>Bleeding time</i>)	71
Lampiran 8. Surat Komisi Etik Penelitian.....	74
Lampiran 9. Surat Keterangan Kesehatan Hewan Uji	75
Lampiran 10. Bukti Pembelian Hewan Uji	76
Lampiran 11. Surat Permohonan Izin Penelitian.....	77
Lampiran 12. Surat Keterangan Bebas Plagiat.....	78



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Menurut data yang dirilis oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018 bahwa sekitar 9,2% dari penduduk Indonesia mengalami luka. Luka lecet, lebam, dan memar adalah jenis yang paling umum dialami yaitu mencapai sekitar 64%, diikuti oleh luka robek dan tusuk sebanyak 20%. Sedangkan penyebab lain seperti luka bakar hanya sekitar 1,3%. Provinsi Jawa Barat memiliki tingkat prevalensi tertinggi dalam hal luka yang mengganggu aktivitas sehari-hari, dengan jumlah kasus mencapai 186.809, dan jumlah kasus di bagian tubuh yang terkena luka sebanyak 16.150 (Kemenkes, 2018).

Luka terbentuk karena rusaknya kesatuan atau komponen jaringan, bila secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang. Luka merupakan suatu gangguan dari kondisi normal kulit sehingga timbulnya luka dapat menyebabkan berbagai efek seperti hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, perdarahan, kontaminasi bakteri serta kematian sel. Luka insisi atau luka sayat terjadi karena teriris oleh benda tajam seperti pisau dan benda tajam lainnya jika terjadi kecelakaan yang umumnya luka tersebut mengeluarkan darah (Prasetyo, 2019).

Darah merupakan cairan yang berada di dalam tubuh semua makhluk hidup berfungsi sebagai alat transportasi zat-zat nutrisi dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil

metabolisme, dan juga sebagai pertahanan tubuh terhadap bakteri dan benda asing yang masuk. Darah berperan sangat penting untuk kesehatan pada makhluk hidup. Jika terjadi luka bisa menyebabkan terjadinya perdarahan dan bahkan menyebabkan kehilangan darah yang parah (Durachim, 2018). Dinding pembuluh darah rusak selama proses perdarahan, pembuluh darah dan tekanan di dalamnya lebih besar daripada tekanan di luar. Akibatnya, ada dorongan untuk darah keluar dari kerusakan tersebut sehingga terjadilah perdarahan (Umar *et al.* 2020). Fungsi utama darah yaitu mengantarkan oksigen dan nutrisi dan membuang limbah dari sel-sel tubuh, selain daripada itu fungsi spesifik darah juga mencakup pertahanan, distribusi panas dan pemeliharaan hemostasis (Zulkifli, haryanto *et al.* 2023)

Hemostasis adalah proses fisiologi tubuh yang berperan dalam mencegah perdarahan dan menjaga aliran darah regular dengan membentuk bekuan darah. Apabila pembuluh darah mengalami *rupture* atau cedera maka dengan sendirinya tubuh akan mencegah perdarahan dengan membentuk pembekuan darah. Proses hemostasis melibatkan tiga unsur penting yaitu pembuluh darah, platelet dan protein plasma. Segera setelah luka maka terjadi vasokonstriksi untuk mencegah perdarahan, dan platelet bergerak menuju sisi luka untuk melepaskan mediator granul untuk keperluan agregasi platelet, untuk merangsang jalur koagulasi (Nugroho, *et al* 2011).

Perdarahan memerlukan penanganan khusus, sebab perdarahan yang berlangsung lama dan tidak segera ditangani dapat menyebabkan syok, dan bila terjadi terus menerus dapat menyebabkan kematian. Sehingga diperlukan

tindakan-tindakan yang dapat mengendalikan perdarahan. Pengendalian perdarahan dapat dilakukan secara lokal dengan cara menekan bagian yang mengeluarkan darah menggunakan kasa, kain bersih atau alat yang cukup kuat (Tandi, 2022). Selain itu dapat dilakukan juga dengan secara sistemik yaitu pemberian sediaan oral maupun injeksi (Nur & Bahar, 2023). Namun, pada kasus perdarahan besar dan tidak terkontrol proses pembekuan alami tubuh tidak dapat memfasilitasi hemostasis dengan sendirinya.

Upaya pengembangan obat dapat dilakukan dengan rancangan obat. Rancangan obat adalah upaya untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan mempunyai toksisitas yang lebih rendah. Caranya adalah dengan modifikasi struktur, yaitu program penyalinannya dengan mensintesis sejumlah turunan senyawa induk, identifikasi struktur, dan uji aktivitas biologis (Kesuma *et al.* 2018).

Sebelum melakukan modifikasi struktur, diperlukan suatu upaya untuk memprediksi sifat fisikokimia, aktivitas biologis dan toksisitas senyawa yang akan disintesis. Metode sekarang yang sedang berkembang adalah pemodelan molekul yang merupakan suatu cabang ilmu kimia untuk evaluasi sifat-sifat molekul struktur, menggunakan kimia komputasi modern dan grafik molekul dengan teknik visualisasi tiga dimensi, pemodelan molekul banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologis komputasional untuk mempelajari sifat molekul dari sistem yang kecil (obat) hingga molekul biologis yang besar (reseptor), serta untuk memahami aksi obat pada tingkat molekul dan atom, melalui simulasi proses intraksi obat-reseptor (*docking*) dengan bantuan

komputer. Metode *in silico* secara rutin digunakan untuk mengidentifikasi dan memilih target terapeutik yang relevan, mempelajari dasar molekul interaksi ligan-protein, mengembangkan perpustakaan senyawa spesifik target, memodelkan protein-target, yang semuanya dapat digunakan untuk merasionalisasi dan meningkatkan efisiensi, kecepatan dan efektivitas biaya dari proses penemuan obat (Sotriffer, *et al* 2016)

Selain tindakan lokal, diperlukan juga tindakan secara sistemik. Salah satunya dengan pemberian sediaan hemostasis seperti obat herbal karena lebih mudah didapat, lebih murah, lebih aman, dan lebih mudah digunakan. Masyarakat Indonesia khususnya di Kabupaten Bone mengenal dan biasanya menggunakan tanaman herbal daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai pengobatan luka berdarah karena dipercaya memiliki efektivitas dalam penyembuhan luka. Zat aktif dalam daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang diduga berperan dalam penyembuhan luka adalah enzim papain dan carpain, yang sangat penting karena memiliki sifat antibakteri dan proteolitik. Kandungan tanaman pepaya lainnya, termasuk flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida, dan senyawa fenol, memiliki sifat antibakteri, yang merupakan salah satu proses penting dalam penyembuhan luka (Annisa, *et al* 2018).

Menurut penelitian terdahulu oleh (Ardhi Utama, *et al* 2018) melaporkan bahwa ekstrak daun pepaya terbukti mampu meningkatkan jumlah trombosit karena mengandung senyawa flavonoid dan total tanin yang dapat meningkatkan jumlah trombosit darah, hasil penelitian tersebut pun menjelaskan bahwa pemberian ekstrak etano 96% daun pepaya memberikan

efek penghentian perdarahan (hemostasis). Pada penelitian (Januarti, 2023) ekstrak daun pepaya yang memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder berupa saponin, alkaloid, flavonoid dan tanin yang memiliki efek mempercepat proses penyembuhan luka sayat dengan konsentrasi terbaik yaitu 10%.

Namun, perlu diingat bahwa efektivitas daun pepaya sebagai obat menghentikan perdarahan mungkin bervariasi antara individu dan belum sepenuhnya didukung oleh penelitian ilmiah yang kuat. Selain itu, beberapa orang mungkin alergi terhadap daun pepaya atau mengalami iritasi kulit, jadi perlu dilakukan uji coba terlebih dahulu sebelum menggunakannya.

Penting untuk diingat bahwa perawatan medis konvensional dan saran dari profesional kesehatan harus menjadi prioritas utama dalam pengelolaan luka insisi atau kondisi kesehatan lainnya. Jangan menggantikan perawatan medis yang diresepkan dengan obat tradisional tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter.

Dari beberapa penelitian terdahulu masih jarang ditemukan penelitian tentang efektivitas ekstrak etanol daun pepaya sebagai agen hemostasis pada luka khususnya luka iris, sehingga peneliti berinisiatif untuk melakukan penelitian tersebut untuk membuktikan apakah daun pepaya memang berkhasiat sebagai salah satu obat yang dapat mempercepat penyembuhan luka berdarah sebagaimana yang diketahui dan dibuktikan secara empiris oleh masyarakat.

Di dalam Al-Qur'an disebutkan bahwa tanaman memiliki potensi yang dapat dimanfaatkan manusia sebagai makanan dan pengobatan. Sama halnya

dengan tanaman di atas, Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an surah Asy-Syu'ara 26:7.

وَأَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَيْفَ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Terjemahnya:

“Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami telah menumbuhkan di sana segala jenis (tanaman) yang tumbuh baik?”

(Departemen Agama RI, 2019)

Berdasarkan ayat di atas dapat diketahui bahwa Allah SWT, mengisyaratkan kepada manusia untuk mempelajari dan mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya ilmu pengetahuan tentang obat-obat tradisional atau obat-obat yang berasal dari alam, baik dari tumbuh-tumbuhan, hewan, dan mineral. Dimana ketiganya telah dijelaskan di dalam Al-Qur'an bahwa bahan alam mengandung suatu zat atau obat yang dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit manusia. Sebagaimana dalam hadis Bukhari: 5246.

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya:

“Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga”

Kesembuhan seseorang dari suatu penyakit yang diderita memang Allah yang memberi kesembuhan. Akan tetapi, Allah SWT menghendaki agar pengobatan itu dipelajari oleh ahlinya sehingga memberikan kesembuhan bagi yang mengidap penyakit. Dari ayat dan hadis diatas memberikan pemahaman kepada kita bahwa semua penyakit yang menimpa manusia maka niscaya Allah akan turunkan penyembuhnya. Terkadang ada yang dengan mudah menemukan

obatnya, ada juga yang sulit untuk menemukan obatnya. Tugas manusia adalah menggunakan ilmu pengetahuan dan sumber daya yang Allah berikan untuk mencari tahu pengobatan dalam suatu penyakit.

Berdasarkan penjelasan diatas, maka kita memiliki kewajiban untuk melakukan suatu penelitian yang bertujuan untuk mengetahui Efektivitas Daun Pepaya Sebagai Agen Hemostasis Terhadap Luka Iris pada Mencit. Islam sangat menghargai bentuk-bentuk pengobatan yang didasari oleh ilmu pengetahuan melalui penelitian dan ekperimental. Oleh karena itu, setiap pengobatan hendaklah ditangani oleh ahlinya.

B. Hipotesis

Dari uji empiris daun pepaya dapat digunakan oleh masyarakat sebagai alternatif menghentikan pendarahan.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka adapun rumusan masalah dari penelitian ini yaitu:

1. Apakah ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo* ?
2. Berapakah konsentrasi yang efektif dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo* ?
3. Bagaimana reaksi antara reseptor hemostasis dan zat aktif (ligan) secara *In Silico* ?

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka adapun tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo*
2. Untuk mengetahui konsentrasi yang efektif dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara *In Vivo*
4. Mengetahui reaksi antara reseptor hemostasis dan zat aktif (ligan) secara *In Silico*

E. Manfaat Penelitian

Dapat memberikan informasi pada masyarakat mengenai khasiat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai alternatif pengobatan penghentian perdarahan

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kulit

Kulit merupakan penutup serta pelindung permukaan tubuh yang berfungsi sebagai pengatur panas tubuh, melakukan proses ekskresi, dan berfungsi sebagai indra peraba. Lapisan kulit teratas, atau epidermis, membantu melindungi struktur di bawahnya dari kerusakan dan mengurangi rasa sakit karena menutupi ujung akhir saraf sensorik di dalam lapisan dermis. Area utama kulit terdiri dari tiga lapisan:



Gambar 1. Lapisan Kulit
(Utami, 2023)

1. Lapisan Epidermis

Epidermis adalah lapisan kulit terluar yang dapat dilihat oleh mata. Ketebalan epidermis terdiri dari empat lapisan dengan diferensiasi keratinosit yang berbeda-beda, dan sebagian besar sel, yang merupakan 80% dari keseluruhan sel, adalah keratinosit. Ketebalan epidermis berkisar antara 0,4 dan 1,5 mm (Murlistyarini, 2018). Epidermis merupakan lapisan terluar kulit, yang terdiri dari:

- a. *Stratum korneum*, yaitu sel mati, tipis, datar, tidak memiliki inti, dan mengandung zat keratin.
- b. *Stratum lusidum*, yaitu sel bentuk pipih, memiliki batas tegas, tetapi tidak memiliki inti. Telapak kaki memiliki lapisan ini. Batas-batas lapisan yang terlihat seperti pita bening hampir tidak terlihat.
- c. *Stratum granulosum*, yang terdiri dari inti dan granulosum.
- d. Zona germinalis, yang terletak di bawah lapisan tanduk dan terdiri dari dua lapisan epitel yang tidak tegas.
- e. Sel berduri, yaitu sel dengan fibril halus yang menyambung satu sama lain, menciptakan kesan bahwa setiap sel memiliki duri.
- f. Sel basal memproduksi sel epidermis baru secara terus-menerus. Sel-sel ini disusun secara teratur, berurutan, dan rapat sehingga membentuk lapisan pertama atau dua pertama sel basal, yang terletak di atas papilla dermis (Pramestiyani, 2022).

2. Lapisan Dermis

Dermis berada di bawah epidermis. Dermis adalah jaringan ikat longgar yang terdiri dari sel-sel fibrinoplas yang mengeluarkan protein kolagen dan elastin. Susunan serabut kolagen dan elastin yang tidak teratur menyebabkan dermis terenggang dan tahanan. Dalam dermis terdapat pembuluh darah, saraf sensorik dan simpatis, pembuluh limfe, folikel rambut, kelenjar keringat, dan sebacea. Selain itu, terdapat sel mast yang mengeluarkan histamin selama peradangan atau cider, dan makrofag yang membunuh bakteri dan sel mati. Dermis terdiri dari dua lapisan. Lapisan atas disebut pars papilaris (*stratum*

papilaris), dan lapisan bawah disebut pars retikularis. Pars retikularis terdiri dari jaringan ikat longgar yang terdiri dari serabut kolagen, serabut elastis, dan serabut retikulus (Pramestiyani, 2022).

3. Lapisan Subkutan

Lapisan subkutan mengikat kulit secara longgar dengan organ di bawahnya. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh darah dan ujung saraf serta berbagai jenis sel lemak, bergantung pada area tubuh dan nutrisi yang dikonsumsi seseorang. Sel lemak berbentuk bulat dengan inti berdesakan ke pinggir, membentuk cincin. Lapisan lemak ini disebut penikulus adiposus, dan ketebalan dan jumlah lapisan ini tidak sama antara laki-laki dan perempuan. Penikulus adipose berfungsi sebagai pelepasan shock atau pegas ketika trauma mekanis memengaruhi kulit, isolator panas, atau pertahanan suhu. Selaput otot dan lapisan otot berikutnya terletak di bawah subkutan (Pramestiyani, 2022).

B. Luka

Luka dapat terjadi karena kesatuan atau bagian jaringan yang rusak atau hilang. Luka adalah kelainan dari keadaan kulit normal. berupa kerusakan yang berkelanjutan pada kulit, mukosa membran, tulang, atau organ tubuh lainnya. Luka dapat menyebabkan beberapa konsekuensi, seperti : hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, respon stres simpatis, pendarahan dan pembekuan darah kontaminasi bakteri kematian sel (Prasetyo, 2019).

a. Jenis – Jenis Luka

1. Luka insisi atau luka sayat (*vulnus insivum*) adalah luka yang terjadi karena teriris oleh benda tajam, seperti luka pembedahan.

2. Luka memar (*vultus contussum*) adalah luka yang terjadi karena pecahnya pembuluh darah di bawah kulit, tetapi tidak robek atau pendarahan keluar. Ada kemungkinan luka ini terjadi karena benturan keras yang meninggalkan warna merah kehitaman atau kebiruan pada permukaan kulit.
3. Luka robek, juga dikenal sebagai luka laserasi, adalah luka yang menyebabkan kulit robek dengan dimensi panjang, lebar, dan dalam. Luka ini dapat terjadi ketika seseorang jatuh dan terkena benda keras dan tajam (seperti batu atau ranting pohon) yang menyebabkan robekan pada kulit.
4. Luka lecet, atau *vulnus excoriati*, adalah luka yang disebabkan oleh gesekan dengan benda keras. Luka-luka ini memiliki dimensi yang panjang dan lebar, tetapi tidak terlalu dalam seperti luka robek.
5. Luka gores adalah luka yang disebabkan oleh benda tajam, seperti paku atau kawat. Luka ini panjang, tetapi tidak lebar seperti luka lecet.
6. Luka tusuk (*vulnus punctum*) adalah luka yang disebabkan oleh tusukan benda tajam yang menyebabkan luka sempit namun dalam. Luka seperti tusukan pisau adalah contohnya (Prasetyo 2019).

b. Fase Penyembuhan Luka

Proses penyembuhannya luka adalah proses intrinsik dimana jaringan kulit atau organ lain melakukan upaya untuk memperbaiki diri setelah terjadi luka yang di mana akan terjadi proses fisiologis kompleks. Kolagen, pembuluh darah dan epitel merupakan komponen utama dalam proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka ini dapat dibedakan menjadi 3 fase sebagai berikut:

1. Fase Awal (Hemostasis dan inflamasi)

Fase ini dimulai sejak terjadinya luka sampai hari kelima. Segera sesudah terjadinya luka, pembuluh darah yang putus mengalami kontriksi dan retraksi, disertai reaksi hemostasis karena agregasi trombosit bersama jala fibrin membekukan darah. Pada fase ini proses inflamasi, vasodilatasi dan akumulasi leukosit PMN terjadi. Agregat trombosit akan mengeluarkan sitokin dan growth factor mediator inflamasi TGF- β 1 yang juga dikeluarkan oleh makrofag. TGF- β 1 mempunyai peran yang paling utama dalam penyembuhan luka dan terjadinya fibrosis. Sel endotel pembuluh darah di sekitar luka akan berproliferasi membentuk kapiler baru sehingga menandakan dimulainya proses angiogenesis. Ada beberapa faktor dapat menginduksi angiogenesis, tetapi yang terutama adalah *fibroblast growth factor* (bFGF) dan *vascular endotel factor* (VEGF).

2. Fase Proliferasi atau fibroplasi

Fase ini dimulai pada akhir fase inflamasi (sekitar hari ke-5) dan berlangsung sekitar tiga minggu. Proliferasi melibatkan angiogenesis, epitelialisasi, dan produksi matriks. Karena peran fibroblas saat ini sangat penting, fase ini disebut fibroplasi. Fibroblas mengembangkan dan mensintesis kolagen. Fibroblas mengalami proliferasi dan mensintesis kolagen. Serat kolagen yang terbentuk menyebabkan adanya kekuatan untuk bertautnya tepi luka. Secara perlahan matriks fibrin digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi terdiri dari 3 tipe sel: fibroblas, makrofag dan sel endotel. Sel ini membentuk matrik ekstraseluler dan

neovaskularisasi. Jaringan granulasi mulai tampak pada luka sekitar 4 hari setelah trauma. Fibroblas menghasilkan matriks ekstraseluler yang mengisi luka untuk pergerakan keratinosit. Matriks ini merupakan komponen utama yang terlihat pada pembentukan parut. Makrofag menghasilkan growth factor seperti PDGF, FGF dan TGF- β yang merangsang fibroblast untuk proliferasi, migrasi dan membentuk matriks ekstraseluler. Epitelialisasi terjadi pada fase ini, melibatkan migrasi keratinosit dari jaringan sekitar epitel untuk menutupi luka. Membran basalis secara perlahan mengikuti tepi sel tersebut untuk bergerak menutupi permukaan luka.

3. Fase Akhir (*Remodelling*)

Fase *remodelling* jaringan parut adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Proses ini dimulai sekitar hari ke-21 hingga satu tahun. Pembentukan kolagen akan mulai menurun dan stabil. Meskipun jumlah kolagen sudah maksimal, kekuatan tahanan luka hanya 15 % dari kulit normal. Proses *remodelling* akan meningkatkan kekuatan tahanan luka secara drastis. Proses ini didasari pergantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Peningkatan kekuatan terjadi secara signifikan pada minggu ketiga hingga minggu keenam setelah luka. Kekuatan tahanan luka maksimal akan mencapai 90% dari kekuatan kulit normal (Suryadi, *et al* 2013).

C. Hemostasis

Hemostasis adalah penghentian perdarahan dari suatu pembuluh darah yang rusak yaitu penghentian hemoragi, di mana "hemo" berarti "darah" dan

"*stasis*" berarti "mempertahankan". Sementara itu untuk membuat suatu pendarahan dari suatu pembuluh, maka pembuluh tersebut harus mengalami kerusakan atau tekanan di bagian dalam pembuluh harus lebih besar dibandingkan tekanan yang ada di luar untuk memaksa darah keluar dari kerusakan tersebut. Trauma dalam kehidupan sehari-hari yang menyebabkan kapiler kecil, arteriol, dan vena sering pecah sehingga menjadi penyebab tersering pendarahan meskipun kita biasanya tidak menyadari bahwa telah terjadi kerusakan. Tubuh biasanya memiliki mekanisme hemostatik yang cukup untuk memperbaiki kerusakan dan mencegah keluarnya darah dari pembuluh mikrosirkulasi (Sherwood, 2015).

Keluarnya darah selalu terjadi saat luka masihi pada tahap awal. Selama proses ini, hemostasis (pembekuan darah) terjadi. Jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik diaktifkan, yang membantu menghentikan kehilangan darah. Setelah vasokonstriksi arteri sampai ke lapisan endotel yang rusak, terjadi agregasi trombosit. Penggumpalan trombosit dimulai dengan pelepasan adenosin difosfat (ADP). Proses singkat vasokonstriksi ini diikuti oleh vasodilatasi, yang memungkinkan masuknya sel darah putih dan trombosit tambahan (Yunike 2023).

Proses hemostasis termasuk proses yang rumit, dimana melibatkan interaksi dari dinding pembuluh darah, trombosit, sistem koagulasi, dan fibrinolisis. Mekanisme penghentian perdarahan meliputi:

- 1) spasma pembuluh darah
- 2) pembentukan sumbat platelet

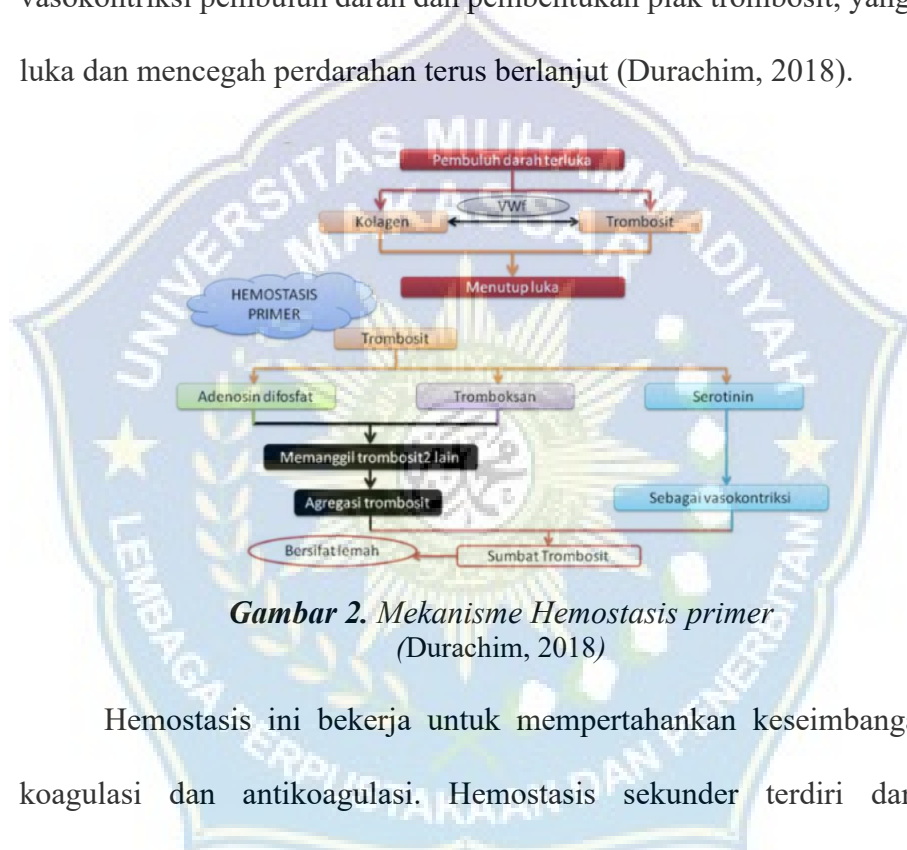
- 3) pembekuan darah (koagulasi)
- 4) penutupan pembuluh darah yang rusak secara permanen oleh jaringan fibrosa.

Semua proses ini didasarkan pada interaksi kompleks tersebut. Walaupun tampak kompleks dan berkembang secara bertahap, komponen hemostasis ini saling berhubungan dan bekerja sama untuk mencegah perdarahan. Ketika pembuluh darah rusak, beberapa respons ditunjukkan oleh tiap-tiap komponen hemostasis. Respon yang paling pertama muncul dari pembuluh darah yang menyempit (vasokonstriksi) untuk menanggapi gangguan keutuhan dindingnya. Adapaun beberapa penyebab timbulnya penyempitan pembuluh darah ini yaitu (1) spasme miogenik local, (2) autacoid jaringan, dan (3) beberapa reflex tertentu. Respon ini akan berlangsung selama beberapa menit hingga jam, waktu yang digunakan komponen hemostaitik lain untuk bekerja melakukan fungsinya (Durachim 2018).

Platelet melekat pada struktur pos intima yang terparap saat dinding pembuluh darah rusak dan kehilangan keutuhannya. Platelet yang melekat tersebut tidak hanya menghasilkan adenosine diphosphate (ADP), tetapi juga menghasilkan platelet lain untuk menghasilkan ADP. Akhirnya, platelet-platelet ini berkumpul untuk membentuk agregat, yang pada akhirnya membentuk sumbat platelet (*platelet plug*) (Durachim, 2018).

Sumbatan platelet ini hanya dapat menutup perdarahan secara bertahap dan harus diperkuat oleh proses tambahan yaitu pembentukan (*clot*) bekuan darah, yang memperkuat penutupan kerusakan pembuluh darah. Dalam kondisi

normal, darah cair berada dalam sistem pembuluh darah. Faktor hemostasis, yang terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan hemostasis tersier, memungkinkan keadaan ini terjadi. Hemostasis primer terdiri dari pembuluh darah dan trombosit. Disebut sebagai hemostasis primer karena ini adalah fase pertama penghentian darah saat terjadi perdarahan. dimulai dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan plak trombosit, yang menutup luka dan mencegah perdarahan terus berlanjut (Durachim, 2018).



Gambar 2. Mekanisme Hemostasis primer (Durachim, 2018)

Hemostasis ini bekerja untuk mempertahankan keseimbangan antara koagulasi dan antikoagulasi. Hemostasis sekunder terdiri dari faktor pembekuan dan anti pembekuan yang akhirnya akan terbentuk benang fibrin. Jika terjadi luka yang besar pada pembuluh darah atau jaringan lain, maka vasokonstriksi dan sumbat trombosit belum cukup untuk mengatasi luka tersebut. Maka terjadilah hemostasis sekunder yang melibatkan trombosit dan faktor koagulasi. Pembentukan jaring-jaring fibrin merupakan bagian dari hemostasis sekunder, yang terjadi secara bertahap dan berlangsung lama.

Setelah luka sudah cukup sembuh, maka proses berlanjut ke hemostasis tersier (Durachim, 2018).

Proses hemostasis lanjut yang dihasilkan oleh darah disebut hemostasis tersier. Dalam proses ini, sistem fibrinolisis diaktifkan untuk menghancurkan bekuan atau plug hemostatik yang sudah terbentuk, sehingga fibrin yang sudah terbentuk tidak lagi menjadi penghalang aliran darah yang akan menyebabkan lisis dan akhirnya akan membuat fibrin dan endotel utuh kembali (Durachim, 2018).



Gambar 3. Mekanisme Hemostasis sekunder dan tersier (Durachim, 2018)

Hemostasis tersier melibatkan fibrinolisis dan mengontrol aktivitas koagulasi. Hemostasis ini adalah suatu proses fisiologis yang kompleks yang mempertahankan fluiditas darah melalui mekanisme prokoagulasi dan antikoagulasi yang ada dalam tubuh. Pasien yang rentan terhadap perdarahan atau trombosis akan diprediksi dengan melihat ketidakseimbangan salah satu dari dua elemen ini. Jadi sebelum melakukan intervensi medis, efek patologis dan klinis harus dipahami (Durachim, 2018).

D. Molecular Docking (*In Silico*)

Molecular docking atau penambatan molekul adalah prosedur komputasional yang digunakan untuk memahami dan memprediksi rekognisi molekuler yang menggambarkan interaksi anatara molekul obat sebagai ligan dengan reseptor. Proses komputasi akan mencari ligan yang menunjukkan kecocokan geometris dan kecocokan energi (memprediksi afinitas ikatan). Metode yang menggunakan proses penambatan molekuler yang akurat dapat memberikan keuntungan dalam mengefesienkan waktu, energi, serta biaya yang dibutuhkan dibandingkan metode konvensional. Dengan *molecular docking* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Farida, 2015).

Farmakologi *in silico* (juga dikenal sebagai terapi komputasi, farmakologi komputasi) adalah bidang yang berkembang pesat yang secara global mencakup pengembangan teknik penggunaan perangkat lunak untuk menangkap, menganalisis, dan mengintegrasikan data biologis dan medis dari berbagai sumber. Lebih khusus lagi, ini mendefinisikan penggunaan informasi ini dalam pembuatan model atau simulasi komputasi yang dapat digunakan untuk membuat prediksi, menyarankan hipotesis, dan pada akhirnya memberikan penemuan atau kemajuan dalam bidang kedokteran dan terapi (Ekins, *et al.* 2007).

Teknik yang digunakan dalam penyelidikan struktur dan sifat molekul menggunakan kimia komputasi dan teknik visualisasi grafis dalam menampilkan gambaran tiga dimensi dalam sistem kimia dikenal dengan

pemodelan molekul. Docking molekuler merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang sampai saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik (Pratama *et al.*, 2017).

Dalam penelitian hemostasis dan trombosit model komputer jenis ini digunakan untuk perencanaan eksperimental, prediksi dan analisis dalam penelitian, untuk menemukan target obat (Nechipurenko *et al.* 2020).

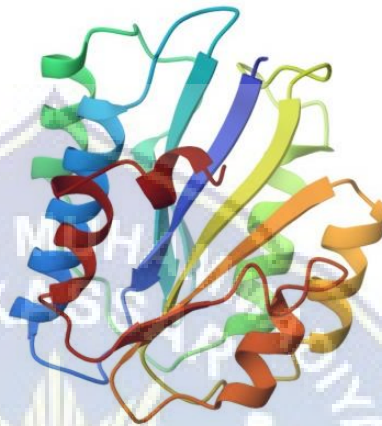
E. Reseptor Hemostasis

1. Reseptor vWF

Von Willebrand Factor (vWF) yang merupakan protein penting dalam proses penghentian perdarahan yang terjadi setelah terjadi cedera pada pembuluh darah. Molekul vWF menempel pada lokasi kerusakan di permukaan arteri dan kapiler yang terbuka atau cedera di pembuluh darah. vWF mengikat kolagen ini dan sekaligus mengikat reseptor pada permukaan platelet, yang disebut GPIb-IX-V. Hal ini menyebabkan platelet menempel pada dinding pembuluh darah yang terluka, membentuk sumbat awal yang disebut platelet plug.

Setelah platelet menempel pada dinding pembuluh darah yang terluka dan membentuk platelet plug, vWF membantu memperkuat interaksi antarplatelet yang memungkinkan terbentuknya agregasi platelet. Ini dilakukan dengan mengikat reseptor lain pada platelet, yang

disebut GPIIb/IIIa, dan menghubungkannya satu sama lain. Proses ini menghasilkan pembentukan agregat platelet yang lebih besar, memperkuat sumbat platelet dan membantu menghentikan perdarahan (Avdonin *et al.*, 2021).



Gambar 4. Struktur vWF

2. Reseptor ADP

Adenosine diphosphate (ADP) berperan sebagai mediator kimiawi yang membantu memperkuat pembentukan sumbat platelet setelah terjadi cedera pada pembuluh darah. ADP menyebabkan trombosit mengalami perubahan bentuk, melepaskan isi granula, dan agregat. Setelah terpapar agonis pengaktif, seperti ADP, trombosit menghidrolisis asam arakidonat dari fosfolipid dan mengubahnya menjadi tromboksan A₂ melalui oksigenasi berurutan melalui siklooksigenase dan tromboksan A₂ sintase. Tromboksan A₂ yang dilepaskan bertindak sebagai mediator umpan balik positif dalam aktivasi dan perekrutan lebih banyak trombosit ke sumbat hemostasis primer. ADP juga menyebabkan adhesi trombosit ke vitronectin atau osteopontin, memiliki peran penting dalam mengikat trombosit ke plak

aterosklerotik yang terganggu dan ke dinding arteri yang terluka (*Jin et al.*, 2002). ADP merupakan molekul kunci dalam proses hemostasis yang berperan dalam memperkuat sumbat platelet yang melalui aktivitas dan agregasi platelet.

Agregasi platelet tersebut menghasilkan ADP (*Adenosine Diphosphate*) dan juga menyebabkan platelet-platelet lain menghasilkan ADP sehingga mereka berkumpul membentuk agregat dan akhirnya membentuk sumbat platelet yang akan menutup perdarahan (Durachim, 2018).



Gambar 5. Struktur Fosfat ADP

F. Uraian Tumbuhan



Gambar 6. Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)
(Dokumentasi Pribadi)

1. Klasifikasi daun pepaya (Sadarwati, *et al* 2019)

Regnum	: Plantae
Subkingdom	: Viridiplantae
Infrakingdom	: Streptophyta
Superdivision	: Embryophyta
Division	: Tracheophyta
Subdivision	: Spermatophytina
Class	: Magnoliopsida
Superorder	: Rosanae
Order	: Brassicales
Family	: Caricaceae
Genus	: <i>Carica</i>
Spesies	: <i>Carica papaya</i> L.

2. Penyebaran Tumbuhan Pepaya

Di Indonesia tanaman pepaya awalnya menyebar luas di pulau jawa senagai tanaman hias. Pada saat itu, masyarakat di pulau jawa tidak begitu mengenal manfaat dan khasiat pepaya, sehingga selain sebagai tanaman

hias, pepaya juga dimanfaatkan oleh warga sebagai tanaman pelengkap untuk memenuhi kebutuhan sendiri. Seiring perjalanan waktu, masyarakat mulai melek akan manfaat pepaya sehingga penelitianpun terus dilakukan. Kini pepaya banyak dibudidayakan hampir di seluruh provinsi di Indonesia untuk berbagai keperluan mulai dari pengobatan tradisional hingga dipanen buahnya untuk dikonsumsi maupun diperjual belikan. Pada tahun 1994 tercatat pulau jawa menjadi serta produsen pepaya terbanyak, yaitu hingga mencapai dua pertiga dari keseluruhan produksi pepaya di Indonesia. Provinsi yang menjadi serta produksi paling banyak adalah Jawa Timur, diikuti oleh Jawa Barat dan Jawa Tengah. Sisanya adalah provinsi lainnya di seluruh Indonesia (Kurnia, 2018)

3. Nama Daerah Tumbuhan

Pepaya dikenal dengan berbagai nama di beberapa daerah seperti: kates dalam bahasa jawa, gedang dalam bahasa sunda, kalajawa dan padu dalam bahasa (Nusa Tenggara), relempaya, betik, puti kayu dalam bahasa Sumatra, kalapay, kaliki unti jawa dalam bahasa Bugis (Annisa Primadiamanti, 2018).

4. Morfologi Daun Pepaya

Daun pepaya memiliki karakteristik sebagai daun tunggal yang besar, dengan bentuk menjari (*palmatifidus*) dan bergerigi. Bagian tangkai daun (*petioles*) dan daun itu sendiri (*lamina*) dapat terlihat pada daun pepaya. Ujung daun pepaya berbentuk meruncing, sementara tangkai daunnya panjang dan berongga. Permukaan daun pepaya bersifat licin

(*laevis*), sedikit berkilau (*nitidus*), dan memiliki tekstur seperti perkamen (perkamentus) dengan tulang daun yang menjari (Sadarwati, *et al* 2019)

5. Kandungan daun pepaya

Bagian tanaman pepaya, seperti daun dan buahnya, diketahui memiliki kemampuan untuk menyembuhkan luka. Kandungan tanaman pepaya tersebut diantaranya flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida, dan senyawa fenol, memiliki sifat antibakteri, yang merupakan salah satu senyawa penting dalam penyembuhan luka. Selain itu daun pepaya memiliki zaat aktif yang bertanggung jawab atas penyembuhan luka yaitu enzim papain, yang sangat penting karena sifatnya yang antibakteri dan proteolitik (Annisa, *et al* 2018).

6. Manfaat Tumbuhan

Pepaya banyak diteliti dimana diketahui bahwa tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan untuk membunuh sel kanker yakni kanker payudara, serviks, hati, paru-paru dan pankreas. Selain itu rebusan daun pepaya juga dapat menyembuhkan berbagai gangguan kewanitan. misalnya keputihan, ketidakteraturan haid. Diluar dari manfaat daun pepaya di bidang kesehatan daun pepaya ini juga banyak dimanfaatkan buahnya untuk konsumsi pribadi dan dijual di pasaran. (Puji *et al.* 2019).

G. Ekstraksi

1. Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi merupakan salah satu teknik pemisahan kimia untuk menghasilkan atau menarik salah satu atau lebih komponen atau senyawa-

senyawa (analit) dari suatu sampel dengan menggunakan pelarut tertentu yang sesuai.

2. Jenis-jenis Ekstraksi

a. Ekstraksi Cara Dingin

1) Maserasi

Salah satu jenis ekstraksi padat cair yang paling sederhana adalah maserasi. Sampel direndam pada suhu kamar dengan pelarut yang tepat untuk melarutkan analit dalam proses ekstraksi. Sampel biasanya direndam selama 3 hingga 5 hari sambil diaduk sesekali untuk mempercepat pelarutan analit.

2) Perkolasi

Perkolasi adalah jenis ekstraksi padat cair yang dilakukan dengan mengalirkan pelarut secara perlahan pada sampel dalam suatu perlokator. Pada ekstraksi jenis ini, pelarut ditambahkan secara terus menerus, sehingga proses ekstraksi selalu melibatkan pelarut baru. Metode ini dapat dilakukan dengan menggunakan pola penetes pelarut dari bejana terpisah yang disesuaikan dengan jumlah pelarut yang keluar atau dengan penambahan pelarut. Proses ekstraksi dihentikan jika analit dalam sampel terekstraksi secara sempurna ditandai dengan pelarut yang digunakan sudah tidak berwarna (Leba, 2017).

3) Sokletasi

Salah satu jenis ekstraksi yang menggunakan alat soklet adalah sokletasi. Dalam proses ekstraksi, pelarut dan sampel diletakkan secara terpisah. Konsep dari sokletasi adalah ekstraksi terus menerus menggunakan pelarut yang relatif sedikit. Setelah ekstraksi selesai, pelarut dapat diuapkan untuk menghasilkan ekstrak. Pelarut yang biasanya digunakan adalah pelarut yang mudah menguap atau memiliki titik didih yang rendah (Leba, 2017).

b. Ekstraksi Secara Panas

1) Refluks

Refluks adalah pemisahan zat dengan campurannya yang dilakukan pada titik didih pelarut tersebut, dengan waktu tertentu dan sejumlah pelarut tertentu dengan menggunakan kondensor. Umumnya dilakukan tiga kali sampai lima kali pengulangan agar proses ekstraksinya sempurna. Metode refluks ini digunakan untuk sampel-sampel yang mempunyai tekstur kasar dan tahan pemanasan langsung selain itu metode refluks ini membutuhkan volume total pelarut yang besar dan sejumlah manipulasi dari operator.

2) Destilasi Uap

Pada tekanan udara normal, destilasi uap air adalah metode yang populer untuk mengekstraksi minyak menguap (esensial) dari sampel tanaman. Ini digunakan untuk menyari simplisia yang mengandung minyak menguap atau bahan kimia dengan titik didih tinggi.

3) Infusa

Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstrak simplisia nabati dengan air selama lima belas menit pada suhu 90° C. Kemudian, campurkan simplisia dengan air secukupnya dalam panci dan panaskan selama lima belas menit, mulai mencapai pada suhu 90° C, sambil sekali-kali diaduk. Selagi kain flanel panas. Tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga volume infus selesai.

4) Dekokta

Sediaan cair yang disebut dekokta dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90° C. selama waktu yang lebih lama 30 menit. Ini dilakukan untuk meningkatkan kandungan senyawa dalam sari. Sifat simplisia yang digunakan menentukan pembuatan decocta atau infusa. Decocta digunakan untuk simplisia keras, yang tidak mengandung minyak atsiri dan tidak tahan panas, dan infusa digunakan untuk simplisia lunak, yang mengandung minyak atsiri dan tidak tahan panas. Contoh simplisia termasuk akar, batang, daun, opium, buah, dan kulit buah (Dewi, 2023).

H. Hewan Uji

Penggunaan hewan uji dalam proses penelitian harus memperhatikan kesejahteraan hewan uji tersebut sesuai dengan prinsip lima kebebasan yaitu bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa nyeri, trauma dan penyakit, dan bebas mengekspresikan tingkah laku alami. Penggunaan hewan uji juga harus menerapkan prinsip *replacement*, *reduction*,

dan *refinement* (3R) harus diterapkan saat menggunakan hewan coba, mulai dari saat hewan diterima hingga saat penelitian berakhir (Mutiarahmi, *et al* 2021).



Gambar 7. Mencit (*Mus musculus*)
(Dokumentasi Pribadi)

1. Klasifikasi Hewan Uji (Rejeki, *et al* 2018)

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Murinane
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

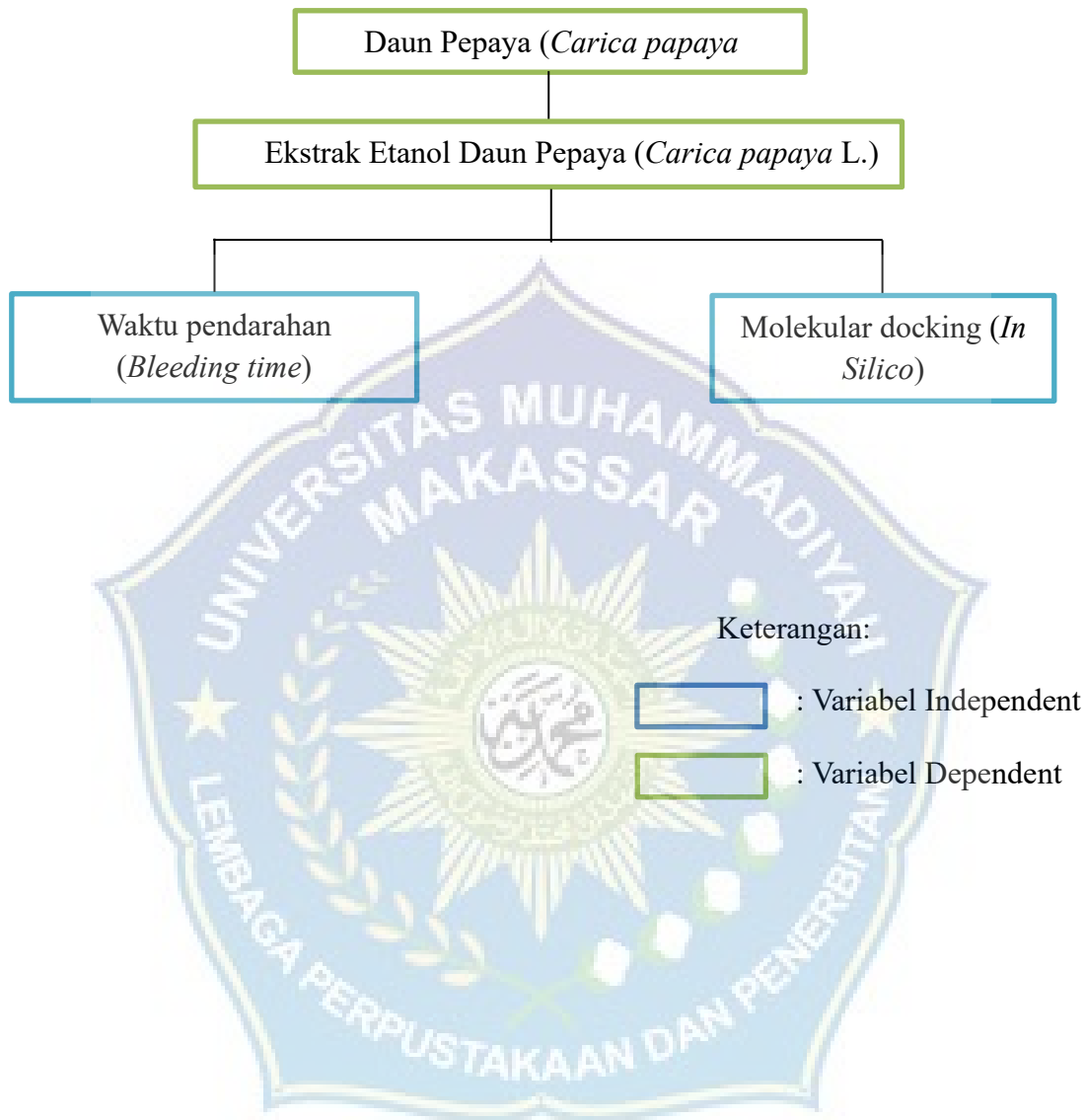
2. Karakteristik Hewan

Komponen tubuh mencit terdiri dari kepala, badan, leher. Rambutnya berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih cerah. Binatang ini sangat aktif di malam hari, yang mencakup kategori hewan nokturnal. Dapat bertahan selama 1-2 tahun dan bahkan mencapai usia 3 tahun. Tikus siap untuk dikawinkan ketika mereka berusia 8 minggu sedangkan pada mencit saat mencit betina

mengalami estrus, mereka menikah. Siklus menstruasi 4–5 hari, dan masa bunting 19–21 hari. Berat badan setiap mencit berbeda-beda. Mencit dewasa beratnya 20-40 gram, dan mencit betina 25–40 gram (Rejeki, et al 2018).



I. Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah ekperimental yang dilakukan di laboratorium yaitu uji efektivitas ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai hemostasis pada mencit. Sebelum pelaksanaan penelitian ini maka peneliti akan mengajukan persetujuan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar karena perlakuan intervensi pada hewan uji.

B. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakognosi dan Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat yang digunakan adalah batang pengaduk, cawan porselin, gegep kayu, gelas kimia (iwaki[®]), gelas ukur (iwaki[®]), kaca arloji, kertas saring, *rotary evaporator* IKA 8 HB digital[®]), sarung tangan, masker, sendok besi, corong kaca (pyrex[®]), sendok tanduk, stopwatch, tabung reaksi (iwaki[®]), pipet tetes, timbangan hewan, wadah maserasi, kertas *whattman* no.41, labu takar, pisau bedah (*surgical scissor*), spoit, *PyRx, Discovery Studio*.

2. Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah akuades, asam asetat anhidrat, etanol 96 %, ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.), eter, FeCl₃, HCl, H₂SO₄, mencit, kloroform, magnesium, betadin[®] (*povidone iodine*), pereaksi meyer, pereaksi *dragendorff*, pereaksi *bouchardat*, alkohol 70%.

D. Prosedur Penelitian

1. Pengumpulan Sampel

Daun pepaya diperoleh dari Desa Aluppang Kecamatan Dua Boccoe Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan.

2. Pengolahan Sampel

Sampel daun pepaya (*Carica papaya* L.) dipanen pada pagi hari pada saat tumbuhan masih segar, kemudian dilakukan sortasi basah dan pencucian menggunakan air mengalir untuk menghilangkan semua kotoran-kotoran yang masih menempel pada simplisia, lalu sampel dikeringkan dengan cara ditiriskan untuk menghilangkan kandungan air. Selanjutnya dilakukan perajangan, dimana sampel dipotong kecil-kecil untuk mempermudah proses pengeringan. Sampel dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak terpapar matahari langsung. Setelah sampel kering kemudian dilakukan sortasi kering untuk menjamin simplisia benar-benar bebas dari benda asing (Sidrotullah, 2021). Selanjutnya simplisia dirajang kembali dan dihaluskan dengan blender atau alat lain tanpa menyebabkan kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang

dibutuhkan. Setelah itu diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu (Depkes RI, 2008)

3. Metode Ekstraksi

Proses ekstraksi daun pepaya dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi dilakukan dengan memasukkan 743 gram serbuk simplisia yang telah diserbukkan, ditimbang dan dimasukkan ke wadah maserasi. Selanjutnya ditambahkan pelarut etanol 96% dan direndam selama 3 kali 24 jam. Setelah masa perendaman selesai, maserat dipisahkan dengan cara disaring dengan menggunakan kertas saring *Whatman* No.41. filtrate yang dihasilkan kemudian diuapkan dengan menggunakan “*rotary evaporator*” dengan suhu 50°C sehingga diperoleh ekstrak etanol pekat atau kental. Hitung rendemen yang diperoleh yaitu persentase bobot (b/b) antara rendamen dengan bobot serbuk simplisia yang digunakan dengan penimbangan (Depkes RI, 2008).

4. Identifikasi Golongan Senyawa

Identifikasi golongan senyawa dilakukan untuk mengetahui golongan metabolit dalam daun pepaya (*Carica papaya* L.) meliputi:

a. Uji Bebas Etanol

Uji bebas etanol dilakukan dengan cara memasukkan 1 ml ekstrak kental ke dalam tabung reaksi lalu ditambahkan 2 tetes H₂SO₄ dan 2 tetes asam asetat lalu dipanaskan. Ekstrak dikatakan bebas etanol bila pada ekstrak tidak ada bau ester khas dari etanol (Tivani *et al* 2021).

b. Identifikasi alkaloid

Ditimbang sebanyak 0,5 g ekstrak kemudian ditambahkan dengan asam klorida 2N dan 9 ml air suling kemudian dilakukan pemanasan di atas tangas air selama 2 menit, lalu didinginkan lalu disaring. Filtrat kemudian dilakukan 3 pengujian yaitu:

- 1) Diambil 3 tetes filtrat, lalu ditambahkan 2 tetes pereaksi Mayer menghasilkan endapan putih.
- 2) Diambil 3 tetes filtrat lalu ditambahkan 2 tetes pereaksi Bouchardat menghasilkan endapan coklat hitam.
- 3) Diambil 3 tetes filtrat lalu ditambahkan 2 tetes pereaksi Dragendrof menghasilkan endapan merah bata.

Apabila dari ketiga pengujian diatas diantaranya ada 2 atau 3 pengujian yang hasilnya sesuai pengujian diatas, maka simplisia dinyatakan positif mengandung alkaloid (Marjoni, M 2023).

c. Identifikasi flavonoid

Untuk menguji flavonoid, ditimbang sampel sebanyak 0,5gram lalu ditambahkan beberapa tetes HCl pekat dan sedikit serbuk magnesium. Bila terjadi perubahan warna merah, kuning, kuning jingga menunjukkan sampel mengandung flavonoid (Marjoni, M 2023).

d. Identifikasi saponin

Untuk menguji saponin yaitu siapkan 1 mL akuades dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi sampel 0,5 gram. Kocok tabung selama 1-2 menit. Terbentuknya busa yang cukup permanen (tidak hilang selama

5 menit) menunjukkan bahwa sampel positif mengandung saponin (Jati *et al.* 2019).

e. Identifikasi tanin

Untuk menguji tanin, ditimbang 0,5gram sampel lalu dicampur dengan air dan kemudian dididihkan selama beberapa menit. Kemudian disaring, tambahkan 3 tetes FeCl_3 ke filtrate. Jika warna biru tua atau hitam kehijauan terbentuk maka sampel mengandung tanin (Jati *et al.* 2019).

f. Identifikasi steroid

Uji steroid dilakukan dengan menambah 0,5 g sampel ke 0,5 mL kloroform dan 0,5 mL asam asetat anhidrat. Kemudian dimasukkan 2 mL H_2SO_4 2 N melalui dinding tabung. Apabila terbentuk warna ungu kemerahan menunjukkan kehadiran triterpenoid, sedangkan warna hijau atau biru menunjukkan kehadiran steroid (Jati *et al.* 2019).

E. Persiapan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit yang sehat berusia 3-4 bulan, dengan bobot 20-30 gram. Hewan uji diadaptasikan dengan lingkungan selama 1 pekan. Selama proses adaptasi diamati dan diukur berat badan hewan uji setiap hari. Hewan uji yang sakit ditandai dengan penurunan berat badan dan aktivitas menurun.

1. Pemberian Perlakuan pada Mencit (*Bleeding Time*)

Pertama mencit dikelompokkan menjadi 5 masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit jantan. Ekor mencit kemudian diberi tanda sepanjang 2

cm dari ujung ekor. Kemudian diberikan anastesi dengan menggunakan eter dan di semprot dengan alkohol 70% sebagai antiseptik. Lalu ekor mencit di beri luka potong sepanjang 3 mm menggunakan *surgical scissor*. Setelah diberi luka potong, ekor mencit dicelupkan kedalam masing-masing kelompok perlakuan selama 30 detik, setiap darah yang keluar dari ekor mencit ditotolkan dikertas *whattman* no. 41 setiap 5 detik sampai darah berhenti. Waktu mulai diukur menggunakan *stopwatch* ketika darah terserap pertama kali sampai darah berhenti dengan ditunjukkan tidak ada lagi darah yang terserap pada kertas *whatman*. Interval waktu saat darah keluar pertama kali hingga darah berhenti keluar adalah waktu perdarahan (*bleeding time*) (Sidrotullah, 2021).

2. Analisis Data

Analisis data digunakan untuk melihat pembekuan darah dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) menggunakan SPSS. Data luka iris setiap menit sampai darah berhenti menggunakan metode analisis *Oneway anova*. Jika terdapat perbedaan atau pengaruh secara nyata ($P < 0,05$) maka akan dilanjutkan dengan uji *post hoc test*. Untuk melihat perbedaan nyata pada kelompok perlakuan.

F. Docking In Silico

1. Penyiapan Ligan dan Reseptor

Penyiapan ligan, ligan atau zat aktif (*Carpain, Papain*) dan kontrol positif betadine di cari di laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> kemudian dibuka dan di download dalam bentuk 3D. Selanjutnya penyiapan protein atau

reseptor, protein atau reseptor yang digunakan yaitu vWF (1ATZ) dan ADP (4PXZ) yang ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya. Di cari dan di download di laman <https://www.rcsb.org/> dalam bentuk 3D. Lalu dilakukan penyiapan molekul protein di *Discovery Studio* dengan menghilangkan molekul air dan molekul-molekul yang dapat mengganggu proses docking

2. Proses Docking

Docking dilakukan menggunakan aplikasi PyRx kemudian hasil docking di download dalam bentuk exel selanjutnya dianalisa kembali menggunakan *Discovery Studio* untuk melihat urutan asam amino mana zat aktif (*carpain*, *papain*) tersebut berikatan dengan reseptor. Hasil docking kemudian di *download*.

G. Kode Etik Penelitian

Sebelum pelaksanaan penelitian yang menggunakan hewan uji, peneliti akan mengajukan persetujuan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Hasil Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)

Berat ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang diperoleh dengan ekstraksi.

Tabel 4. 1 Hasil Rendamen

Sampel	Jenis Pelarut	Berat Simplisia (g)	Berat Ekstrak Kental (g)	Rendamen (%)
Daun Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	Etanol 96%	743	82	11,3

2. Hasil Uji Bebas Etanol

Tabel 4. 2 Hasil Uji Bebas Etanol

Sampel	Pereaksi	Parameter	Hasil Pengamatan
Daun Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	H ₂ SO ₄ + CH ₃ COOH	Tidak Tercium Bau Ester khas Etanol	+

Keterangan (+) = Mengandung Senyawa Uji

(-) = Tidak Mengandung Senyawa Uji

3. Hasil Uji Skrinning Fitokimia

Skrinning fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder apa saja yang terdapat dalam ekstrak daun pepaya yang telah dibuat. Hasil dari pengujian didapatkan bahwa ekstrak daun pepaya positif mengandung Alkaloid, flavonoid, steroid, saponin dan tannin. Berikut tabel beserta gambar yang merupakan hasil uji skrinning fitokimia:

Tabel 4. 3 Hasil Uji Skrinning Fitokimia Daun Pepaya

No	Kandungan Kimia	Metode Pengujian	Parameter	Hasil	Keterangan
1	Alkaloid	H ₂ O + 1 ml HCl 2N + Pereaksi mayer, Bouchardat, Dragendrof	Uji Positif ditunjukka oleh terbentuknya endapan putih, endapan coklat hitam, ndapan merah bata	Endapan putih dan endapan merah bata	+
2	Flavonoid	H ₂ O + 1 ml HCl pekat + 0,1 serbuk Mg	Uji positif ditunjukkan oleh terbentuknya warna kuning jingga	Kuning jingga	+
3	Steroid	H ₂ O + 0,5 ml CHCl ₃ + 0,5 ml (CH ₃ CO) ₂ O + H ₂ SO ₄ 2N 0,5 ml	Uji positif ditunjukkan oleh terbentuknya warnna hijau	Warna hijau	+
4	Saponin	H ₂ O	Uji positif ditunjukkan oleh terbentuknya busa (tidak hilang selama 5 menit)	Terbentuknya busa	+
5	Tanin	H ₂ O + 3 tetes FeCl ₃	Uji positif ditunjukkan oleh terbentuknya warna biru tua atau hitam kehijauan	Hijau Kehitaman	+

Keterangan (+) = Mengandung Senyawa Uji

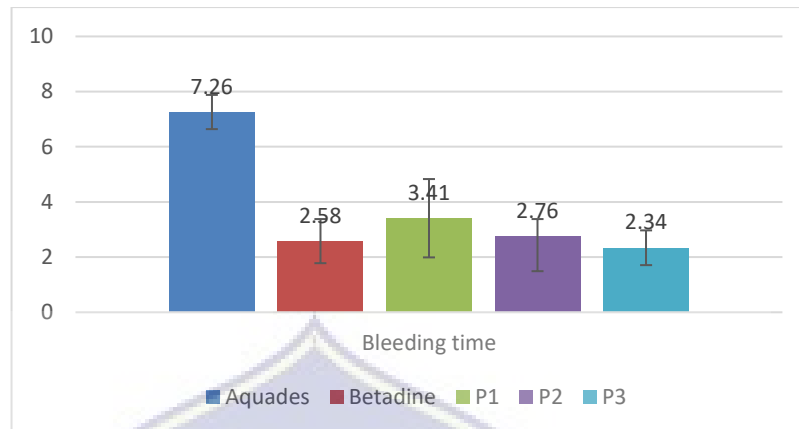
(-) = Tidak Mengandung Senyawa Uji

4. Hasil Uji *Bleeding Time*

Tabel 4. 4 Hasil Uji *Bleeding Time* pada Mencit (*Mus musculus*)

Hewan Uji	Replikasi	Kelompok Perlakuan (Menit.Detik)				
		Akuades (K-)	Betadine (K+)	P1	P2	P3
Mencit	1	7.10	3.16	3.07	2.30	2.04
	2	8.35	1.21	1.53	5.01	2.16
	3	7.13	2.42	3.54	3.36	3.00
	4	6.44	2.20	2.28	2.07	3.05
	5	7.48	3.23	5.01	2.45	1.36
	6	7.08	3.26	5.05	1.39	2.48
	Σ	43.58	15.48	20.48	16.58	14.09
	X	7.26±	2.58±	3.41±	2.76±	2.34±
			0.62	0.80	1.42	1.27

5. Diagram Diagram *Bleeding Time*



Gambar 8 Diagram Hasil Rata-rata *Bleeding Time* pada Mencit

6. Hasil *Docking Reseptor vWF-Ligan*

Tabel 4. 5 Nilai *Binding Affinity* Ligan dengan Reseptor vWF

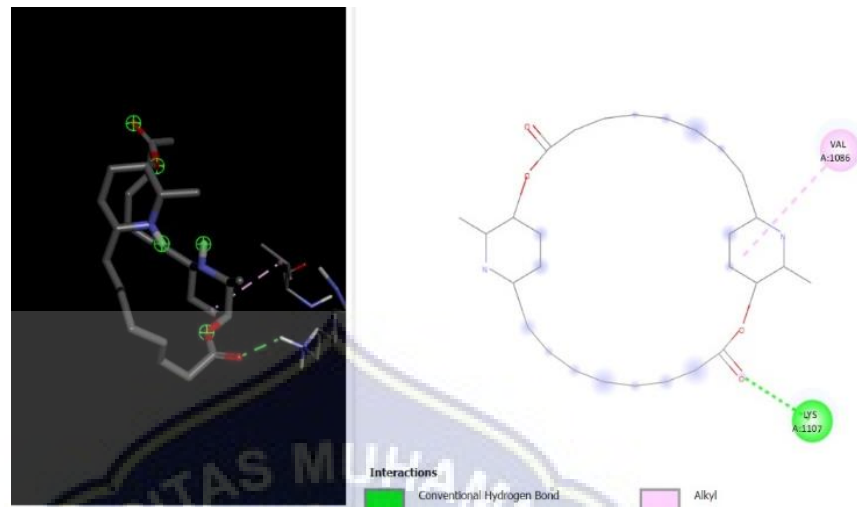
No	Ligan	Binding Affinity (kcal/mol)
1	<i>Carpain</i> (ID-442630)	-7,2
2	<i>Papain</i> (ID-125825)	-6,5
4	Betadin (ID-6917)	-4,3

7. Hasil *Docking Reseptor ADP-Ligan*

Tabel 4. 6 Nilai *Binding Affinity* Ligan dengan Reseptor ADP

No	Ligan	Binding Affinity (kcal/mol)
1	<i>Carpain</i> (ID-442630)	-8,7
3	<i>Papain</i> (ID-125825)	-6,3
5	Betadin (ID-6917)	-4,8

8. Hasil *Docking In Silico*



Gambar 9 Hasil Interaksi antara Reseptor vWF dan Ligan *Carpain*



Gambar 10 Hasil Interaksi antara Reseptor ADP dan Ligan *Carpain*

B. Pembahasan

Penelitian ini telah diajukan pembuatan *ethical clearance* di FKIK Unismuh Makassar yang dinyatakan layak etik dan penelitian ini dapat dilakukan oleh peneliti. Adapun Proses pertama pada penelitian ini yaitu pembuatan simplisia diawali dengan pengambilan sampel sebanyak 4 kg. Sampel daun pepaya diambil di Desa Cabbeng Kec. Dua Boccoe Kab. Bone Provinsi Sulawesi Selatan. Kriteria daun pepaya yang diambil adalah daun

pepaya nomor 3-5 yang memiliki kadar senyawa metabolit sekunder paling melimpah, diambil di pagi hari saat zat kimia tanaman masih baik dan belum berfotosintesis. Daun pepaya yang telah dipetik kemudian disortasi basah yang bertujuan untuk memastikan bahwa tidak ada lagi zat pengotor seperti tanah, kerikil, debu, rumput atau daun yang telah rusak serta pengotor lain yang terbawa saat proses pengambilan sampel. Daun pepaya di keringkan dengan cara diangin-anginkan saja dan tidak terkena cahaya matahari langsung agar metabolit sekunder yang terdapat dalam daun pepaya tidak hilang atau rusak. Pengeringan dilakukan selama kurang lebih 4-6 hari sampai daun pepaya benar-benar kering. Ciri-ciri simplisia daun pepaya sudah kering adalah selain kadar airnya harus <10% ketika daun di kepal daun langsung menjadi serpihan kecil (Januarti *et al* 2023). Daun pepaya yang telah kering, kemudian disortasi kering untuk memastikan bahwa tidak ada benda-benda asing atau kotoran yang ikut terbawa pada saat proses penjemuran.

Daun yang telah disortasi kering kemudian dipotong-potong kecil dengan menggunakan gunting untuk memisahkan tulang daun, selanjutnya di haluskan dengan menggunakan blender hingga halus dan diayak dengan menggunakan mesh No.40 untuk memperoleh simplisia dengan ukuran yang seragam. Hal ini dilakukan untuk menjaga keseragaman kandungan zat aktif dan pelarutan yang optimal pada saat eksekusi. Ukuran simplisia berpengaruh terhadap jumlah ekstrak yang dihasilkan karena dengan luas permukaan simplisia yang semakin besar maka akan semakin meningkatkan jumlah permukaan simplisia yang kontak dengan pelarut. Hal ini akan menyebabkan jumlah senyawa yang dapat

terekstrak juga akan semakin besar sehingga dapat menyebabkan ekstrak yang dihasilkan menjadi lebih kental (Widwiasuti *et al.* 2022)

Daun pepaya diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dengan menggunakan perbandingan pelarut 1:10 yaitu simplisia daun pepaya sebanyak 743 gram direndam dengan 7.430 ml etanol 96%, ekstraksi bertujuan untuk menarik atau memisahkan senyawa dari campurannya atau simplisia (Hanani, E *et al.* 2016). Penggunaan pelarut etanol 96% karena sifatnya mampu menarik hampir semua zat-zat baik yang bersifat polar, semipolar, dan nonpolar. Pelarut etanol juga memiliki titik didih yang cukup rendah sehingga mudah diuapkan tanpa menggunakan suhu yang tinggi (Ramadhan *et al.* 2020).

Setelah dilakukan proses maserasi selama 3 x 24 jam diperoleh maserat sebanyak 8 liter yang kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C kemudian diangin anginkan hingga memperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 82 gram dengan nilai rendemen 11,3% Syarat rendemen ekstrak kental yaitu tidak kurang dari 10% (Depkes RI, 2017). Sehingga hasil rendemen yang diperoleh dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) telah memenuhi syarat.

Ekstrak kental yang telah diperoleh kemudian dilakukan uji bebas etanol dan identifikasi senyawa. Uji bebas etanol dilakukan untuk mengetahui masih ada atau tidaknya etanol yang terkandung dalam ekstrak. Uji bebas etanol dilakukan dengan cara memasukkan 1 ml ekstrak kental ke dalam tabung reaksi lalu ditambahkan 2 tetes H₂SO₄ dan 2 tetes asam asetat lalu dipanaskan. Ekstrak

dikatakan bebas etanol bila pada ekstrak tidak ada bau ester khas dari etanol (Tivani, *et al* 2021)

Identifikasi senyawa bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.). Adapun senyawa aktif yang terkandung dalam daun pepaya setelah dilakukan skrinning fitokimia dapat dilihat pada tabel 1.2. yaitu pertama positif mengandung alkaloid yang ditandai dengan terbentuknya endapan putih pada sampel yang ditetesi dengan pereaksi mayer, endapan coklat tua pada sampel yang ditetesi dengan pereaksi bouchardat, dan endapan merah bata pada sampel yang ditetesi pereaksi dragendrof. Kedua sampel dinyatakan positif mengandung flavonoid ditandai dengan terbentuknya warna jingga pada sampel setelah pemberian pereaksi. Ketiga sampel positif mengandung steroid ditandai dengan terbentuknya warna hijau pada sampel setelah pemberian pereaksi. Keempat, sampel positif mengandung saponin ditandai dengan terbentuknya busa yang tidak hilang setelah 10 menit. Kelima sampel dinyatakan mengandung tanin ditunjukkan oleh terbentuknya warna biru tua atau hitam kehijauan.

Setelah kandungan senyawa pada ekstrak etanol daun pepaya diketahui, kemudian dilakukan perlakuan terhadap hewan uji. Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) karena secara struktural dan fisiologi mirip dengan manusia (Yusuf, *et al* 2022). Sebelum hewan uji diberi perlakuan, terlebih dahulu hewan uji diadaptasikan selama 1 pekan dengan memperhatikan kesejahteraan hewan uji tersebut sesuai dengan prinsip lima kebebasan (5F)

yaitu bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa nyeri, trauma dan penyakit, dan bebas mengekspresikan tingkah laku alami. Penggunaan hewan uji juga harus menerapkan prinsip *replacement*, *reduction*, dan *refinement* (3R) harus diterapkan saat menggunakan hewan coba, mulai dari saat hewan diterima hingga saat penelitian berakhir (Mutiarahmi, *et al* 2021). Agar hewan uji terbiasa dengan kondisi lingkungan yang baru sehingga hewan uji tidak mengalami stres. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode Duke untuk melihat waktu perdarahan pada mencit (*bleeding time*). Penelitian ini menggunakan lima kelompok perlakuan dengan jumlah mencit 30 ekor. Dari lima kelompok tersebut dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (K-) (aquades), kelompok kontrol positif (K+) (betadin *povidone iodine*), kelompok (P1) sebagai kelompok perlakuan dengan diberikan ekstrak etanol 96% daun pepaya (*Carica papaya* L.) konsentrasi 10%, kelompok (P2) sebagai kelompok perlakuan dengan diberikan ekstrak etanol 96% daun pepaya (*Carica papaya* L.) konsentrasi 20%, dan kelompok (P3) sebagai kelompok perlakuan dengan diberikan ekstrak etanol 96% daun pepaya (*Carica papaya* L.) konsentrasi 30%.

Hewan yang telah dibagi dalam masing-masing kelompok kemudian diberikan perlakuan guna untuk mengetahui waktu pendarahan (*bleeding time*) yaitu memotong ekor hewan uji sepanjang 3 mm dari ujung ekor kemudian dicelupkan pada masing-masing kelompok perlakuan lalu dicatat hasil yang diperoleh. *Bleeding time* merupakan waktu mulai pendarahan pada mencit

sampai darah mencit berhenti keluar, yaitu ketika tidak ada noda darah pada kertas *whattman* (Sutopo, *et al* 2016)

Berdasarkan table 1.4. ketiga konsentrasi ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki efek hemostasis karena berada pada rentang waktu berhentinya pendarahan pada metode Duke yaitu 60 sampai 180 detik (Setiabudy, 2009). Trombosit merupakan faktor penting dalam proses hemostasis. Dibutuhkan sekitar 60 detik untuk serat fibrin untuk berganti-ganti antara luka, jadi setelah beberapa menit sumbat trombosit terbentuk sepenuhnya (Septiani Putri *et al.* 2022).

Hasil uji ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap parameter hemostasis yaitu dengan menggunakan metode Duke. Pada uji percobaan waktu perdarahan kelompok (K-) menggunakan akuades sebagai (kontrol negatif) diperoleh waktu rata-rata perdarahan hasil yang didapatkan sesuai dengan literatur yang dimana akuades mengandung senyawa netral yang tidak akan memberikan efek hemostasis. Pada kelompok (K+) dengan menggunakan betadin sebagai (kontrol positif) diperoleh rata-rata waktu perdarahan 2.58 ± 0.80 menit, untuk kelompok (P1) menggunakan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 10% diperoleh rata-rata waktu perdarahan 3.41 ± 1.42 menit. Untuk kelompok 4 (P2) dengan menggunakan ekstrak etanol daun pepaya 20% diperoleh hasil rata-rata waktu perdarahan 2.76 ± 1.27 menit. Dan untuk kelompok (P3) dengan menggunakan ekstrak etanol daun pepaya 30% diperoleh hasil rata-rata waktu perdarahan 2.34 ± 0.63 menit. Dari hasil yang diperoleh sesuai dengan literatur (Setiabudy,

2009) dalam bukunya berjudul “Hemostasis dan Trombosit” yang menyatakan bahwa waktu perdarahan normal dengan metode *bleeding time* yaitu 60-180 detik yaitu setara dengan 1-3 menit.

Data hasil penelitian yang telah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan metode uji ANOVA *one-way* menggunakan program IBM SPSS 26. Sebelum dilakukan uji *one-way anova* terlebih dahulu dilakukan uji normalitas pada data *bleeding time* yang diperoleh. Uji normalitas yang digunakan yaitu uji *Sharpiro-wilk*. Dari uji normalitas didapatkan $p\text{-value} > 0.05$ yang artinya data penelitian *bleeding time* berdistribusi dengan baik atau normal. Kemudian dilakukan uji *Test of Homogeneity Of Variance* didapatkan hasil $\text{sig } P \geq 0.05$ menunjukkan bahwa data *bleeding time* homogen. Setelah dilakukan uji normalitas dan homogenitas dapat dinyatakan bahwa data yang diperoleh memenuhi syarat untuk dilanjutkan ke uji ANOVA (*Analysis Of Variance*) *one-way*.

Pada analisis data menggunakan uji *one way ANOVA* didapatkan hasil nilai $P=0.000$ ($p < 0.05$) sehingga disimpulkan terdapat perbedaan waktu perdarahan (*bleeding time*) yang signifikan antara kelompok perlakuan. Dari hasil *one way ANOVA* dapat ditentukan bahwa hipotesis peneliti diterima yaitu dari uji empiris daun pepaya dapat digunakan oleh masyarakat sebagai alternatif menghentikan pendarahan. Maka ekstrak etanol 96% daun pepaya (*Carica papaya* L.) mampu mempengaruhi waktu penghentian pendarahan (*bleeding time*) pada hewan uji.

Pada uji lanjutan *post hoc* dengan menggunakan *Honestly significant difference (HSD)*, untuk membandingkan seluruh pasangan rata-rata perlakuan setelah uji *one-way ANOVA*. Pada pengujian waktu perdarahan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif (betadin *povidone iodine*) didapatkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian kontrol positif (betadin *povidone iodine*) mempunyai efek penghentian pendarahan lebih cepat dibandingkan dengan kontrol negatif yang hanya diberi aquades. Hal ini dikarenakan sifat dari kontrol negatif (aquades) adalah netral, sehingga tidak akan memberikan efek terhadap proses penghentian perdarahan (hemostasis) pada hewan uji. Sedangkan penggunaan kontrol positif (betadin *povidone iodine*) menyebabkan denaturasi protein di area luka, yang membantu mempercepat pembentukan bekuan darah selain itu betadin dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah kecil di area luka (vasokonstriksi), yang mengurangi aliran darah ke area tersebut sehingga hal ini akan mempengaruhi kecepatan waktu penghentian perdarahan.

Efek antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan (P1), (P2), dan (P3) didapatkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 90% daun pepaya pada konsentrasi 10%, 20%, 30% mempunyai efek penghentian perdarahan lebih cepat dibandingkan dengan kontrol negatif yang hanya diberi aquades.

Hasil analisis *PostHoc* dengan menggunakan uji *Honestly significant difference (HSD)*. Antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan (P1), (P2) dan (P3) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($P > 0,05$). Hal

tersebut menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki efek penghentian perdarahan yang sama dengan kelompok perlakuan (P1), (P2) dan (P3) yang diberikan ekstrak etanol 96% daun pepaya konsentrasi 10%, 20%, dan 30%.

Kemudian pada (table 1.4.) antara kelompok perlakuan didapatkan hasil P1 (konsentrasi 10%) terhadap P2 (konsentrasi 20%) tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Hal tersebut menunjukkan kelompok P1 dengan P2 mempunyai efek yang menghentikan pendarahan yang sebanding, meskipun rata-rata waktu menghentikan pendarahan kelompok P2 lebih cepat dari rata-rata waktu kelompok P1 dalam menghentikan perdarahan. Pada kelompok perlakuan P1 terhadap kelompok P3, didapatkan tidak ada perbedaan signifikan ($p>0,05$) hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok P1 dengan P3 mempunyai efek menghentikan pendarahan yang sebanding juga. Meskipun rata-rata waktu perdarahan kelompok P3 jauh lebih cepat dari rata-rata waktu perdarahan kelompok P1 dalam menghentikan perdarahan. Kelompok P3 dengan konsentrasi pemberian ekstrak etanol 96% daun pepaya sebesar 30% memiliki rata-rata waktu sebesar 2.34 menit. Sedangkan kelompok P1 7.26 menit. Dengan didapatkannya hasil tersebut, maka kelompok perlakuan P3 (konsentrasi 30%) memiliki kemampuan yang lebih singkat dalam menghentikan perdarahan. Sedangkan antara kelompok P2 dan P3 didapatkan perbedaan yang tidak signifikan ($p>0,05$). Hal tersebut menunjukkan kelompok P2 dengan kelompok P3 mempunyai efek menghentikan pendarahan yang

sebanding, meskipun rata-rata waktu menghentikan perdarahan kelompok P3 lebih cepat dari rata-rata waktu kelompok P2 dalam menghentikan perdarahan.

Hasil yang diperoleh dari uji statistik menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun pepaya (*Carica papaya* L) dapat mempengaruhi waktu perdarahan (*bleeding time*) pada mencit, dan pemberian ekstrak etanol daun pepaya dengan konsentrasi 30% justru lebih baik dari pada kontrol positif betadin *povidone iodine*. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka lebih efektif dalam penghentian perdarahan.

Hal ini dipengaruhi oleh adanya zat aktif seperti tanin, saponin, dan flavonoid yang terkandung didalam ekstrak etanol daun pepaya, dimana ketiga zat aktif tersebut merupakan senyawa utama yang diduga dapat membantu mempercepat proses hemostasis

Tanin bekerja sebagai vasokonstriktor melalui efek astringennya yang dapat mengurangi permeabilitas kapiler, kontraksi ruang antar sel, pengerasan endothelium kapiler dan membentuk lapisan pelindung sehingga lapisan superfisial sel akan menghasilkan vasokonstriksi lokal kapiler. Tanin juga dapat mempercepat keluarnya protein sehingga dapat menginduksi sintesis tromboksan A2 dan serotonin. Serotonin dan tromboksan memiliki fungsi sebagai vasokonstriksi kuat, selain itu tromboksan A2 juga berfungsi dalam proses aktivasi tromboksan yang saling berdekatan yang akan menyebabkan terjadinya agregasi trombosit. Adanya agregasi trombosit pada daerah luka menyebabkan terhentinya perdarahan (Sutopo, *et al* 2016)

Flavonoid bekerja secara sinergis dengan tanin dalam mempercepat waktu perdarahan. Flavonoid dapat meningkatkan fungsi endotel dengan menurunkan tekanan oksidatif, flavonoid juga dapat menekan prostasiklin yang merupakan vasodilator dan menghambat agregasi trombosit. Apabila prostasiklin dihambat, maka agregasi trombosit akan terbentuk lebih banyak sehingga waktu perdarahan akan memendek (Kusumastuti, *et al* 2021).

Waktu perdarahan yang memendek juga dipengaruhi oleh adanya zat saponin yang memiliki sifat mengendapkan sel darah sehingga dapat menginduksi sintesis tromboksan A2 dan serotonin untuk beragregasi lebih cepat yang akan menyebabkan terhentinya perdarahan (Pattewar, 2012).

Reseptor vWF (*van Willebrand Factor*) merupakan protein penting yang ditemukan dalam darah dan berperan dalam proses hemostasis normal (Kersten *et al.* 2018). Reseptor vWF membantu platelet (sel darah merah) dan kolagen yang ada pada pembuluh darah yang rusak ketika dinding pembuluh darah terluka. Reseptor vWF berikatan dengan platelet dan kolagen untuk menempel pada area yang terluka dan menjadi aktif kemudian melepaskan zat yang membantu menarik banyak platelet ke area luka untuk menutup luka dan menghentikan perdarahan. *Carpain* dan *papain* yang terkandung dalam daun pepaya dapat meningkatkan agregasi platelet atau memperbaiki fungsi platelet sehingga ketika berikatan dengan protein vWF akan mempercepat penghentian perdarahan. Agregasi platelet tersebut menghasilkan ADP (*Adenosine Diphosphate*) dan juga menyebabkan platelet-platelet lain menghasilkan ADP

sehingga mereka berkumpul membentuk agregat dan akhirnya membentuk sumbat platelet yang akan menutup perdarahan (Durachim, 2018).

Berdasarkan hasil pengujian *In Silico* pada (table 4.5) diketahui bahwa antara protein atau reseptor vWF (1ATZ) dengan ligan *carpain* diperoleh *binding affinity* sebesar -7,2 kkal/mol, ligan *papain* sebesar -6,5 kkal/mol, dan *betadin* sebesar -4,3 kkal/mol. Dari hasil *docking* reseptor vWF (1ATZ) dengan ligan (*carpain*, *papain*, dan *betadin*) ini menunjukkan bahwa ligan *carpain* memiliki *binding affinity* terkecil dibandingkan dengan ligan *papain* dan *betadin*. Pada gambar 7 hasil interaksi antara ligan *carpain* (442630) dengan reseptor vWF (1ATZ) diperoleh hasil bahwa ada ikatan hidrogen konvensional pada asam amino (Lysin 1107) dan ikatan alkyl pada asam amino (Valina 1086).

Berdasarkan hasil *docking* pada (table 4.6) antara protein atau reseptor ADP (4PXZ) dengan ligan *carpain* didapatkan *binding affinity* sebesar -8,7 kkal/mol, ligan *papain* sebesar -6,3 kkal/mol, dan *betadin* sebesar -4,8 kkal/mol. Dari hasil *docking* tersebut didapatkan hasil bahwa reseptor ADP dengan *carpain* memiliki *binding affinity* terkecil daripada ligan *papain* dan *betadin*. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka afinitas antar reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antar reseptor semakin rendah (Bayu, *et al.* 2020). Pada gambar 8 hasil interaksi antara reseptor ADP (4PXZ) dengan ligan *carpain* diketahui bahwa terdapat ikatan alkyl pada asam amino (Isoleusin 68) dan ikatan pi-sigma pada asam amino (Triptofan 149).

Dari hasil *in silico* tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa zat aktif *carpain* yang memiliki *binding affinity* sebesar -8,7 kkal/mol pada reseptor ADP (4PXZ) dan -7,2 kkal/mol pada reseptor vWF (1ATZ) yang artinya memiliki ikatan terbaik terhadap reseptor hemostasis dan juga dari data penelitian diatas memperlihatkan adanya ikatan kompleks antara zat aktif atau ligan *carpain* dengan asam amino maka diprediksi bahwa zat aktif tersebut yang merupakan turunan dari flavonoid dan tanin dan saponin dari daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas hemostasis pada reseptor vWF dan ADP. Jika secara molekuler zat aktif tersebut dapat berikatan baik dengan reseptor vWF dan ADP maka secara *in vivo* zat aktif tersebut pun dapat diprediksi berefek sebagai agen hemostasis.

Sedangkan kontrol positif (betadin *povidone iodine*) yang memiliki *binding affinity* besar yaitu -3,5 kkal/mol pada reseptor ADP (4PXZ) dan -4,3 kkal/mol pada reseptor vWF (1ATZ), jika dibandingkan dengan ligan *carpain* dan *papain* maka betadin ini memiliki *binding affinity* paling besar yang artinya ikatannya paling rendah. Namun dari beberapa jurnal hemostasis betadin ini sering menjadi pilihan sebagai kontrol positif dalam penelitian hemostasis khususnya pada pemberian topikal dan terbukti dapat menghentikan perdarahan karena betadin ini secara tidak langsung dapat menghentikan perdarahan sebab betadin ini memiliki efek astrigen ringan yang dapat membantu mengecilkan pembuluh darah dan secara tidak langsung mendukung hemostasis, akan tetapi setelah dilakukan uji *in silico* atau *moleculer docking* diketahui bahwa betadin

tidak lebih baik efeknya dibandingkan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dalam menghentikan perdarahan (hemostasis).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitiann uji efektivitas ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai agen hemostasis pada mencit (*Mus musculus*) secara in vivo dan in silico maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan sebagai agen hemostasis terhadap luka potong pada mencit jantan (*Mus musculus*) dengan konsentrasi 10%, 20% dan 30%.
2. Ekstrak etanol daun pepaya dengan konsentrasi 30% memiliki efek hemostasis paling efektif dengan rerata waktu penghentian perdarahan 2.34 menit, hal tersebut menunjukkan waktu henti perdarahan lebih cepat seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak.
3. Zat aktif carpain (ligan) memiliki binding affinity paling baik pada reseptor vWF (1ATZ) dan ADP (4PXZ)

B. Saran

Diharapkan untuk melakukan penelitian lanjutan terhadap penelitian ini dengan penggunaan kontrol positif yang memiliki efek hemostasis sehingga hasil yang didapatkan lebih maksimal. Serta dapat diujikan untuk *In Silico* menggunakan aplikasi dan reseptor yang lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadi, Ellyani, MKes Siti Raudah, MSi dr Nina Indriyani Nasruddin, MGizi Muji Rahayu, Zulkifli, MSi apt Mirnawati Salampe, MKes apt Besse Hardianti, et al. 2023, Haryanto. *Biomedik Dasar*.
- Annisa Primadiamanti. 2018. "Uji Efektivitas Sediaan Salep Batang Pepaya (*Carica Papaya L*) Sebagai Penyembuh Luka." *Jurnal Farmasi Malahayati* 2(2): 69–79. <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/farmasi/article/view/1239/1000>.
- Ardhi Utama, Saktya Yudha. 2018. "The Effect of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya l.*) to the Bleeding Time on Mice with Trombositopenia." *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)* 6(3): 133. doi:10.21927/ijnd.2018.6(3).133-138.
- Avdonin, P. P., Tsvetaeva, N. V., Goncharov, N. V., Rybakova, E. Y., Trufanov, S. K., Tsitrina, A. A., & Avdonin, P. V. (2021). Von Willebrand Factor in Health and Disease. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 15(3), 201–218. <https://doi.org/10.1134/S1990747821040036>
- Bayu Herdi Al Huda, Nining Sugihartini, Hari susanti, and Dwi Utami. 2020. "Docking Molekuler Senyawa B-Karoten Dalam Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera L.*) Sebagai Penghambat Enzim Tirosinase Dengan Autodock – Vina." *Jurnal Insan Farmasi Indonesia* 3(2): 230–40. doi:10.36387/jifi.v3i2.540.
- Depkes RI. 2008. "Farmakope Herbal Indonesia." *Farmakope Herbal Indonesia*: 1–221.
- Dewi, Bellinda. 2023. *Fitokimia*. Jl. Winosari Km.6 Yogyakarta: Pustakabarupress.
- Durachim, Adang. 2018. *Hemostasis*. ed. Adhi Susilo. Kementerian Kesehatan Republik Indonesi.
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). *In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling*. *British journal of pharmacology*, 152(1), 9-20.
- Farida Suhud. 2015. "Uji Aktivitas In-Silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-Benzoilurea Induk Dan Tersubstitusi Sebagai Agen Antiproliferatif." *Jurnal Farmasi Indonesia* 7(4): 245-251.
- Hanani, Endang. 2016. *Analisis Fitokimia*. ed. Veronica. Jakarta.
- Januarti, Ika Buana, Komalasari, and Aries Badrus Sholeh. 2023. "Potensi Gel Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Sebagai Penyembuh Luka Sayat Pada Kelinci." *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian* 8(3): 1215–28. doi:10.37874/ms.v8i3.576.
- Jati, Kirana, Ninda, Tri Prasetya, Agung, Mursiti, and Sri. 2019. "Isolasi,

- Identifikasi, Dan Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Alkaloid Pada Daun Pepaya Info Artikel.” *Jurnal MIPA* 42(1): 1–6.
- Jin, J., Quinton, T. M., Zhang, J., Rittenhouse, S. E., & Kunapuli, S. P. (2002). Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A2 generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin α IIb β 3 and ADP receptors. *Blood*, 99(1), 193–198. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.1.193>
- Kementrian Kesehatan RI. 2017. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.
- Kersten, Eveline, Constantin C. Paun, Rosa L. Schellevis, Carel B. Hoyng, Cécile Delcourt, Imre Lengyel, Tunde Peto, et al. 2018. “Systemic and Ocular Fluid Compounds as Potential Biomarkers in Age-Related Macular Degeneration.” *Survey of Ophthalmology* 63(1): 9–39. doi:10.1016/j.survophthal.2017.05.003.
- Kesuma, Dini, Siswandono Siswandono, Bambang Tri Purwanto, and Suko Hardjono. 2018. “Uji in Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N’- Feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker.” *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* 3(1): 1. doi:10.20961/jpscr.v3i1.16266.
- Kurnia, Rahmat. 2018. *Fakta Seputar Pepaya - Rohmat Kurnia - Google Buku*. Bhuana.
- Kusumastuti, Dwi Mukti, Zainul Cholid, and Winny Adriatmoko. 2021. “Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Waktu Perdarahan (Bleeding Time) Pada Mencit Strain Balb-C.” *STOMATOGNATIC - Jurnal Kedokteran Gigi* 18(2): 61. doi:10.19184/stoma.v18i2.28058.
- Leba, Maria Aloisia Uron. 2017. *Ekstraksi Dan Real Kromatografi*. yogyakarta.
- Marjoni, M, Riza. 2023. *Fitokimia*. Jakarta: Trans Info Media.
- Mutiarahmi, Citra Nur, Tyagita Hartady, and Ronny Lesmana. 2021. “Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: A Literature Review.” *Indonesia Medicus Veterinus* 10(1): 134–45. doi:10.19087/imv.2020.10.1.134.
- Nechipurenko, Dmitry Y., Aleksey M. Shibeko, Anastasia N. Sveshnikova, and Mikhail A. Pantelev. 2020. “In Silico Hemostasis Modeling and Prediction.” *Hamostaseologie* 40(4): 524–35. doi:10.1055/a-1213-2117.
- Pattewar, Seema V. 2012. “*Kalanchoe Pinnata*: Phytochemical and Pharmacological Profile.” *International Journal of Phytopharmacy* 2(1): 1–8. doi:10.7439/ijpp.v2i1.223.
- Pramata, A. A., Rifai, Y., & Marzuki A. (2017). Docking Molekuler Senyawa 5,5’-

Dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 21(3), 67-69.
<https://doi.org/10.20956/mff.v21i3.6857>

Pramestiyani, Mustika. 2022. *Anatomi Fisiologi*. ed. Mila Sari.

Prasetyo, Byu Febram. 2019. *Tanaman Obat Untuk Luka*.

Ramadhan, Hafiz, Lisa Andina, Vebruati Vebruati, Nafila Nafila, Kristina Anes Yuliana, Duratul Baidah, and Novi Puji Lestari. 2020. "Perbandingan Rendemen Dan Skrining Fitokimia Dari Ekstrak Etanol 96% Daun, Buah Dan Kulit Buah Terap (*Artocarpus Odoratissimus Blanco*)."
Jurnal Ilmiah Farmako Bahari 11(2): 103. doi:10.52434/jfb.v11i2.876.

Rejeki, Purwo Sri., Eka Arum Cahyaning. Putri, and Rizka Eka. Prasetya. 2018. Airlangga University Press *Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit*.

Sadarwati, Tri Puji Lestari, and M.A. Hanny Ferry Fernanda Fernanda. 2019. *Aplikasi Pemanfaatan Daun Pepaya (Carica Papaya) Sebagai Biolarvasida Terhadap Larva Aedes Aegypti*. ed. Nuria Reny hariyati. Kota Baru Driyorejo, Jln. Granit Kumala 1/12, Gresik 61177.

Septiani Putri, Tria, Heti Rais Khasanah, Dira Irnameria, Jon Farizal, and Nadia Pudiarifanti. 2022. "Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium Lappaceum*) Sebagai Hemostasis Terhadap Luka Potong Pada Mencit Jantan Galur Swiss-Webster."
Journal Pharmacopoeia 1(2): 95–105. doi:10.33088/jp.v1i2.264.

Setiabudy. 2009. *Hemostasis Dan Trombosis*. keempat. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta.

Sherwood, Lauralee. 2015. "Sherwood Introduction to Human Physiology 8th Edition."
Sherwood Introduction to Human Physiology 8th edition: 5–24.

Sidrotullah, M Sidrotullah. 2021. "Efek Waktu Henti Pendarahan (Bleeding Time) Daun Bantotan (*Ageratum Conyzoides L.*) Pada Mencit (*Mus Musculus*)."
Journal Syifa Sciences and Clinical Research 3Sidrotull(1): 37–44. doi:10.37311/jsscr.v3i1.9909.

Sotriffer, Christoph A. 2016. In *Silico Drug Discovery and Design: Theory, Methods, Challenges, and Applications* *Theory, Methods, Challenges, and Applications*.

Suryadi, Iwan Antara, AAGN Asmarajaya, and Maliawan Sri. 2013. "Proses Penyembuhan Dan Penanganan Luka."
e-Jurnal Medika Udayana: 254–72.

Sutopo, Tri, Rochmadina Suci Bestari, and Retno Sintowati. 2016. "The Effect of the 70% Ethanol Extract of Betel Leaf (*Piper Betle L.*) on Bleeding Time in Mice Swiss Webster Strain."
Biomedika 8(2): 1–8.

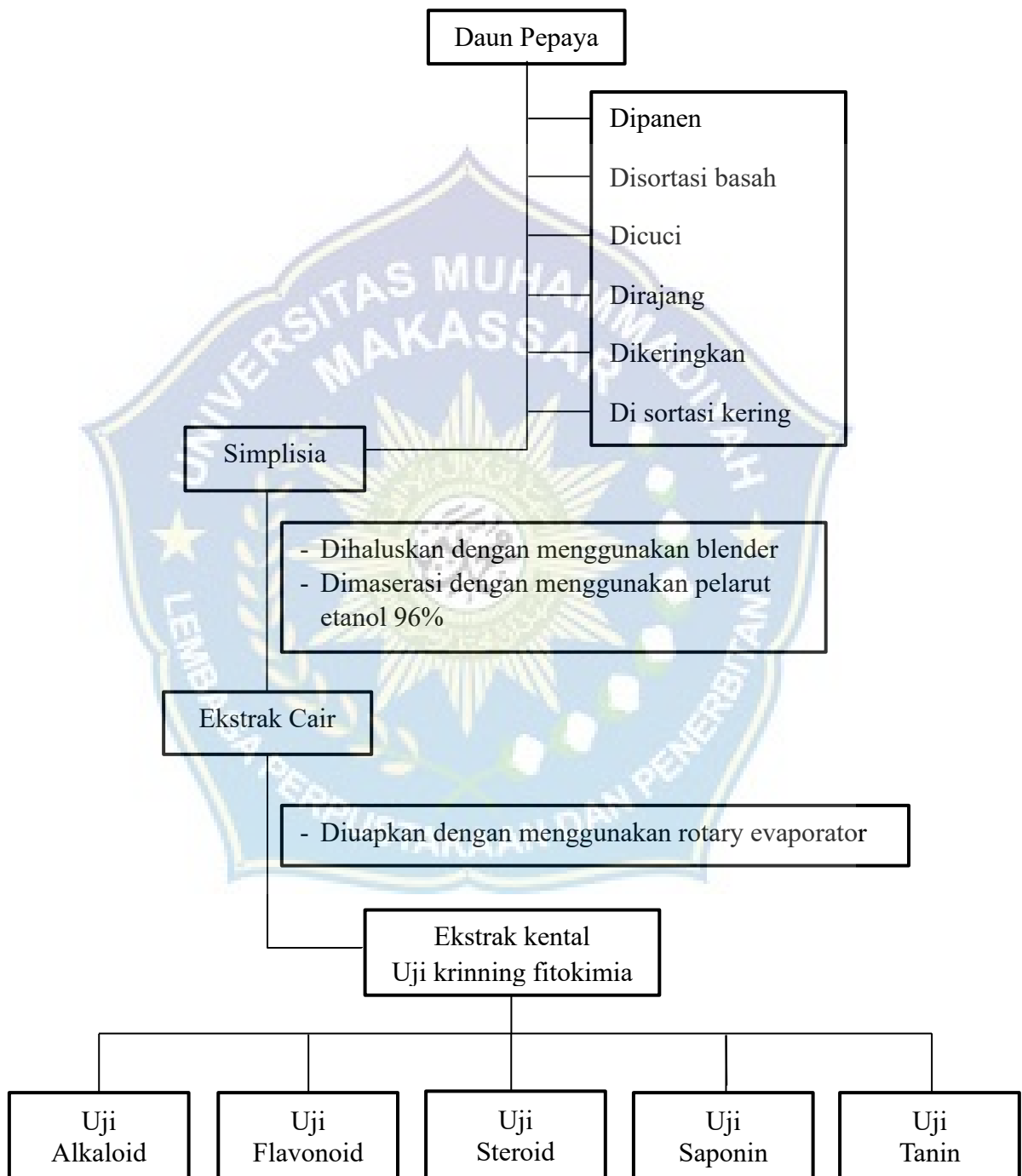
Tandi, Andre Nugroho. 2022. "Pengetahuan Pertolongan Pertama Pada Perdarahan

- Luar Volunteer Fire Brigade Di Dataran Tinggi Pt Freeport Indonesia.” *Jurnal Kesehatan* 10(1): 35–40. doi:10.55912/jks.v10i1.46.
- Tivani, Inur, Wilda Amananti, and Anggi Rima Putri. 2021. “Uji AKtivitas Antibakteri Handwash Ekstak Daun Turi (*Sesbania Grandiflora* L) Terhadap *Staphylococcus Aureus*.” *Jurnal Ilmiah Manutung* 7(1): 86–91.
- Umar, Ibnu, Sujud, and Reza Widiyanto. 2020. “Hemostasis and Disseminated Tinjauan Pustaka.” *Journal of Anaesthesia and Pain* 1(2): 19–32.
- Utami. 2023. *Anatomi & Fisiologi Manusia*. pertama. ed. Sepriano. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Widwiasuti, Hanandayu, Riska Yudhistia Asworo, Yustina Suhandini Tjahjaningsih, Niken Cahyaning Wulandari, and Abriyanti Dewi. 2022. “Pengaruh Ukuran Simplisia Dan Lama Kontak Pada Ekstraksi Senyawa Aktif Simplisia Kayu Jawa (*Lannea Coromandelica*) Menggunakan Metode Maserasi.” *Jurnal Kimia Mulawarman* 19(2): 86. doi:10.30872/jkm.v19i2.1141.
- Yunike. 2023. *No Title Manajemen Luka*. pertama. ed. Neila sulung. Pt Global Eksklusif Teknologi.
- Yusuf, M Muhamad Rafliansyah Al-Gizar, Yahdiel Yudistira A. Rorrong, Deny Romadhon Badaring, Hajar Aswanti, Siti Mauldyda Ayu MZ, Nurazizah, Aulia Dzalsabila, et al. 2022. “Percobaan Memahami Perawatan Dan Kesejahteraan Hewan Percobaan.” *Jurusan Biologi FMIPA Prgram Studi Biologi*: 1–109.

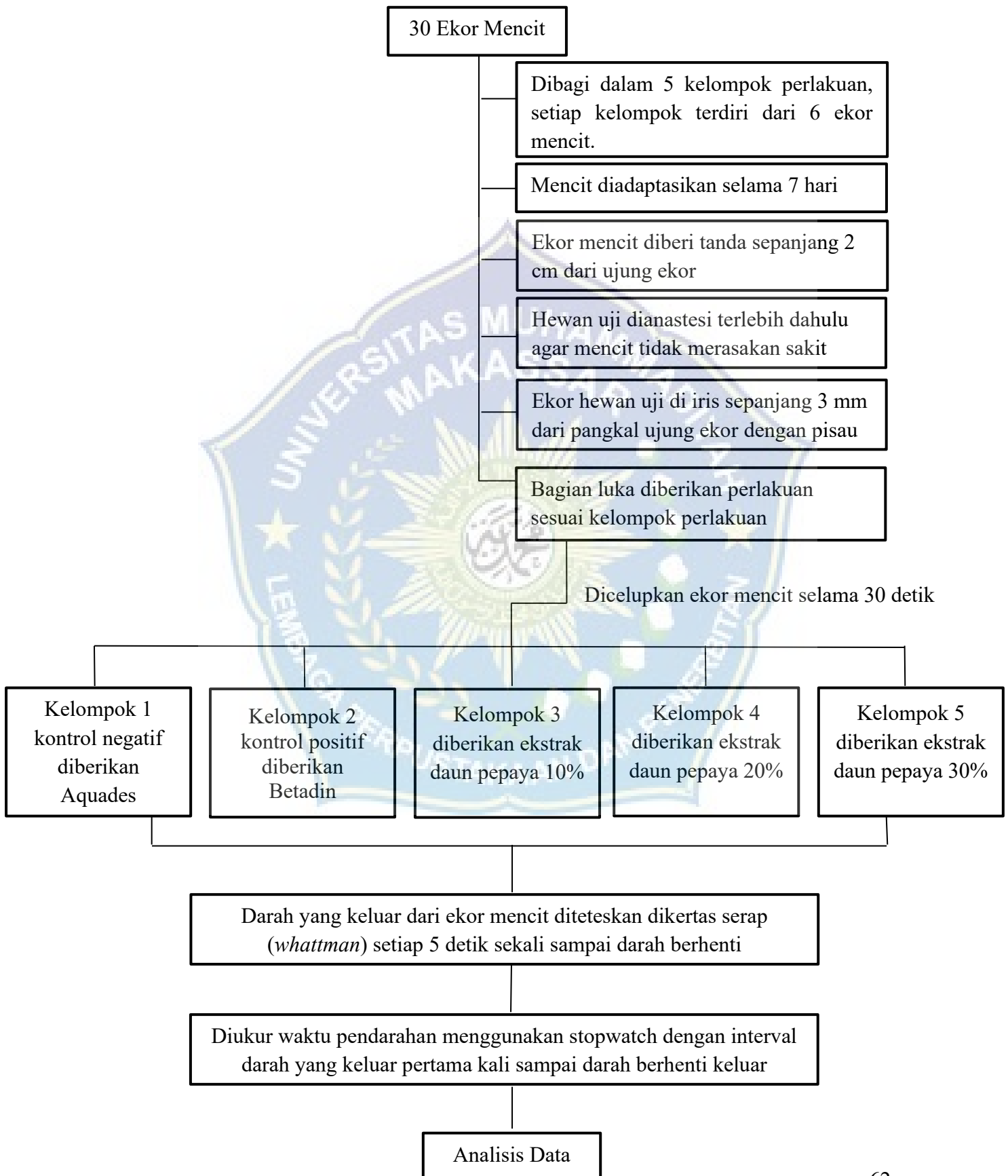
LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja

1. Proses Pembuatan Ekstrak Kental



2. Proses Perlakuan Hewan Uji



Lampiran 2. Perhitungan

a. Perhitungan Randemen

$$\begin{aligned}\% \text{ Randemen Ekstrak Daun Pepaya} &= \frac{\text{bobot ekstrak}}{\text{bobot simplisia}} \times 100\% \\ &= \frac{82}{743} \times 100\% \\ &= 11,3\%\end{aligned}$$

b. Perhitungan pembuatan larutan kelompok perlakuan

$$\% \text{ konsentrasi} = \frac{m}{v} 100\%$$

Ket :

m : massa/berat ekstrak (gram)

v : volume pelarut (mL)

a. Kelompok Ekstrak Etanol Daun Pepaya 10%

$$\begin{aligned}10\% &= \frac{m}{25} 100\% \\ 10\% &= \frac{100\% \cdot m}{25} \\ 100\% \cdot m &= 10\% \cdot 25 \\ m &= \frac{250\%}{100\%} \\ m &= 2.5 \text{ gram}\end{aligned}$$

Konsentrasi 10% dibuat dengan menimbang 2.5 gram ekstrak etanol daun pepaya dan dilarutkan dalam 25 mL akuades

b. Kelompok Ekstrak Etanol Daun Pepaya 20%

$$\begin{aligned}20\% &= \frac{m}{25} 100\% \\ 20\% &= \frac{100\% \cdot m}{25} \\ 100\% \cdot m &= 20\% \cdot 25 \\ m &= \frac{500\%}{100\%} \\ m &= 5 \text{ gram}\end{aligned}$$

Konsentrasi 20% dibuat dengan menimbang 5 gram ekstrak etanol daun pepaya dan dilarutkan dalam 25 mL akuades

c. Kelompok Ekstrak Etanol Daun Pepaya 30%

$$\begin{aligned}30\% &= \frac{m}{25} 100\% \\ 30\% &= \frac{100\% \cdot m}{25} \\ 100\% \cdot m &= 30\% \cdot 25 \\ m &= \frac{750\%}{100\%} \\ m &= 7.5 \text{ gram}\end{aligned}$$

Konsentrasi 30% dibuat dengan menimbang 7.5 gram ekstrak etanol daun pepaya dan dilarutkan dalam 25 mL akuades

c. Perhitungan jumlah hewan uji

Rumus Federer:

$$(t-1)(n-1) > 15$$

t : jumlah kelompok

n : jumlah subjek per kelompok

$$(t-1)(n-1) > 15$$

$$(5-1)(n-1) > 15$$

$$4n-4 > 15$$

$$4n > 19$$

$$n > 4,75$$

jumlah subjek/hewan uji perkelompok adalah besar dari 4 ekor, dalam penelitian ini menggunakan 6 ekor hewan uji mencit.



Lampiran 3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)



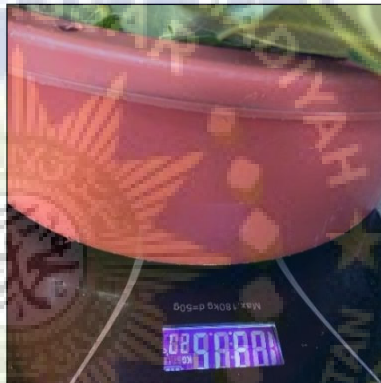
Gambar 3.1.
Pengambilan Sampel



Gambar 3.2. Pencucian
Sampel



Gambar 3.3. Sortasi
Basah



Gambar 3.4.
Penimbangan Sampel



Gambar 3.5. Pengeringan
Sampel



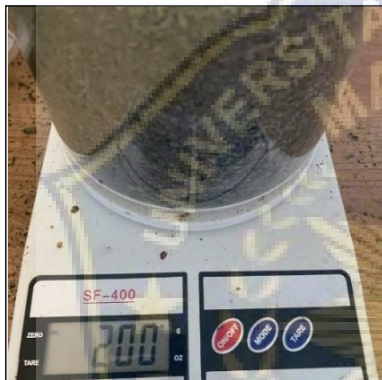
Gambar 3.6. Sortasi
Kering



Gambar 3.7. Perajangan Sampel



Gambar 3.8. Simplisia



Gambar 3.9. Penimbangan Simplisia



Gambar 3.10. Sampel di Diamkan 3x24 Jam

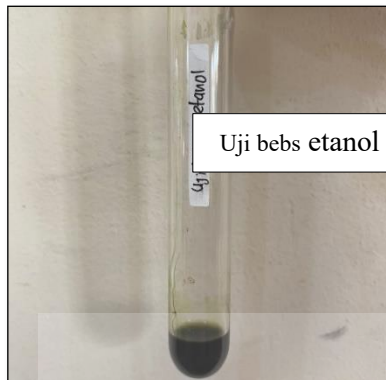


Gambar 3.11. Proses Penguapan Ekstrak Cair

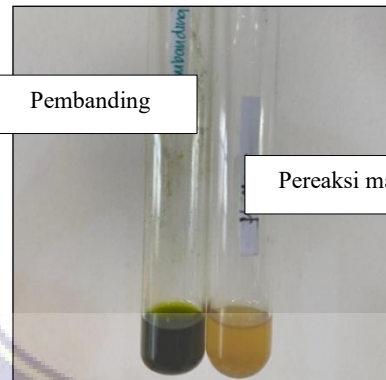


Gambar 3.12. Ekstrak Kental

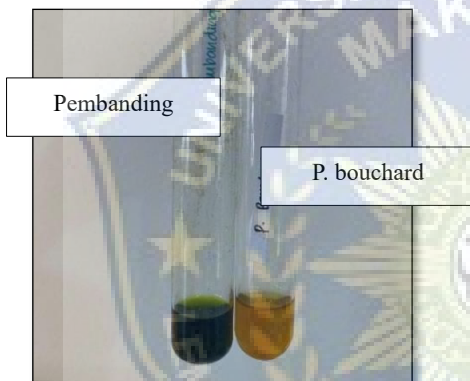
Lampiran 4. Srinning fitokimia ekstrask etanol daun pepaya



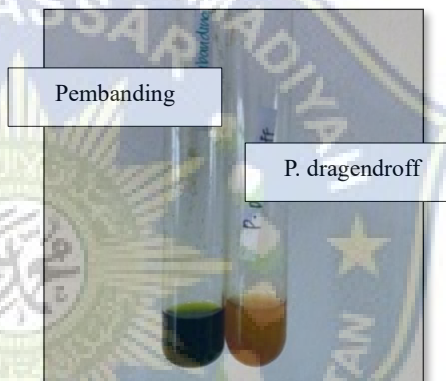
Gambar 4.1. Uji Bebas Etanol



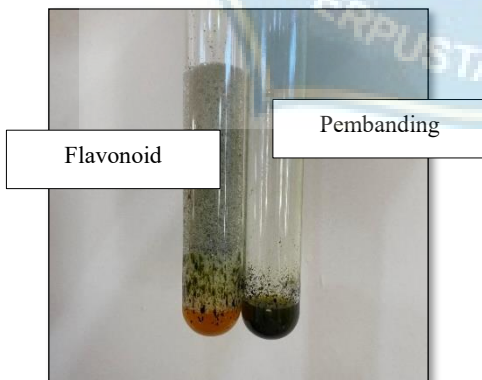
Gambar 4.2. Uji Alkaloid
Pereaksi Mayer



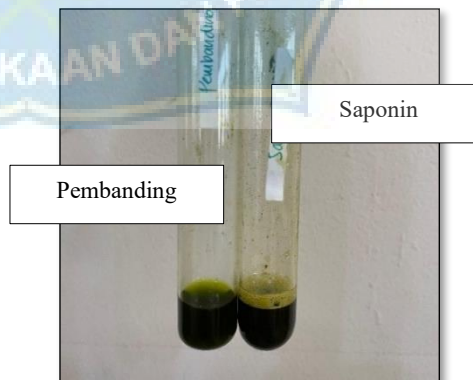
Gambar 4.3. Uji Alkaloid
Pereaksi Bouchard



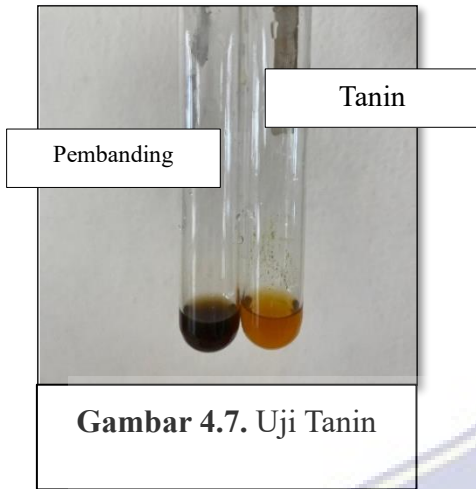
Gambar 4.4. Uji Alkaloid
Pereaksi Dragendroff



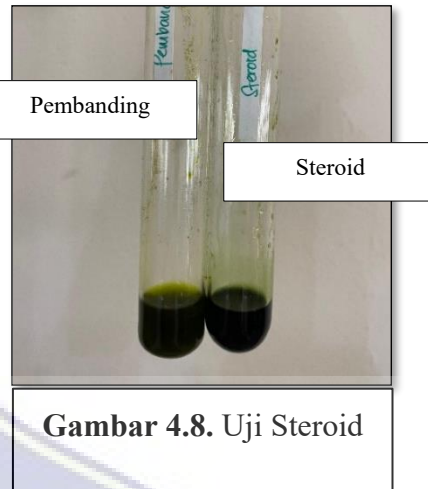
Gambar 4.5. Uji
Flavonoid



Gambar 4.6. Uji Saponin

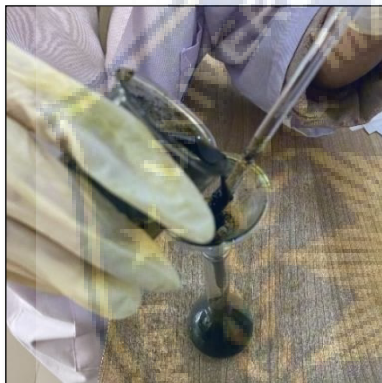


Gambar 4.7. Uji Tanin



Gambar 4.8. Uji Steroid

Lampiran 5. Pembuatan Larutan Uji 10%, 20% dan 30%



Gambar 5.1. Sampel Dimasukkan ke dalam Labu Ukur

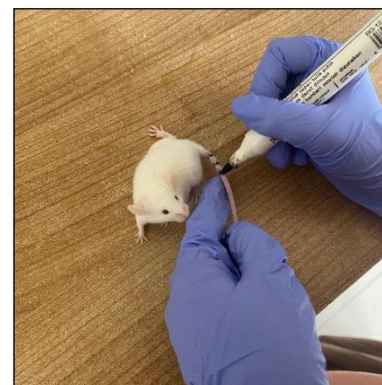


Gambar 5.2. Aquades, Betadin, ekstrak 10%,20%,30%

Lampiran 6. Pemberian Perlakuan Terhadap Hewan Uji



Gambar 6.1. Preparasi Hewan Uji



Gambar 6.2. Pemberian Tanda pada Hewan Uji



Gambar 6.3.
Penimbangan Hewan Uji



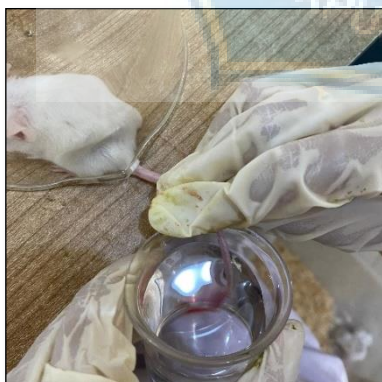
Gambar 6.4. Diukur
Ekor HU



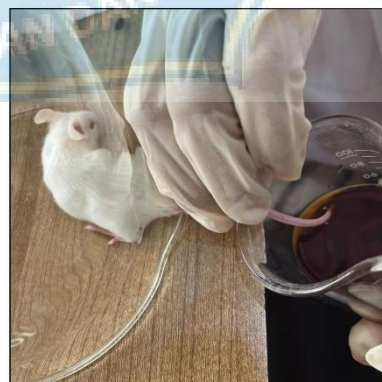
Gambar 6.5. Disterilkan
Hewan Uji



Gambar 6.6. Dipotong
Ekor Hewan Uji



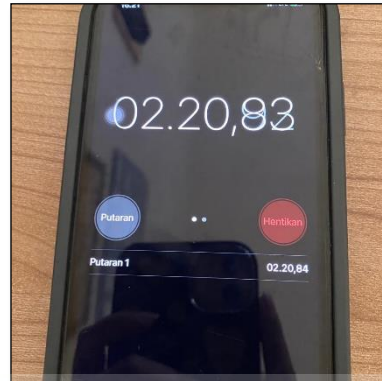
Gambar 6.7. Pemberian
Perlakuan pada HU



Gambar 6.8. Pemberian
Perlakuan pada HU



Gambar 6.9. Penotolan Ekor HU



Gambar 6.10. Catat Waktu Darah Berhenti

Uj Replikasi	Kelompok Perlakuan (Menit.Detik)				
	Aguades	Betadine	P1	P2	P3
1	7.10	3.16	3.07	2.30	2.04
2	8.35	1.21	1.53	5.01	2.16
3	7.13	2.42	3.54	3.36	3.00
4	6.44	2.20	2.28	2.07	3.05
5	7.48	3.23	5.01	2.45	1.36
6	7.08	3.26	5.05	1.39	2.18

Gambar 6.11. Di Data Hasil yang Didapatkan



Gambar 6.12. Hasil *Bleeding Time*

Lampiran 7. Waktu Perdarahan (*Bleeding time*)

Tests of Normality

Kelompok Perlakuan	Bleding Time	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	aquades	.250	6	.200*	.909	6	.431
	betadin	.263	6	.200*	.856	6	.176
	ekstrak 10%	.202	6	.200*	.925	6	.544
	ekstrak 20%	.264	6	.200*	.904	6	.397
	ekstrak 30%	.179	6	.200*	.939	6	.648

Oneway

Descriptives

Kelompok Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
aquades	6	7.2633	.62988	.25715	6.6023	7.9244	6.44	8.35
betadin	6	2.5800	.80848	.33006	1.7316	3.4284	1.21	3.26
ekstrak 10%	6	3.4133	1.42782	.58290	1.9149	4.9117	1.53	5.05
ekstrak 20%	6	2.7633	1.27147	.51907	1.4290	4.0977	1.39	5.01
ekstrak 30%	6	2.3483	.63901	.26088	1.6777	3.0189	1.36	3.05
Total	30	3.6737	2.08425	.38053	2.8954	4.4519	1.21	8.35

Test of Homogeneity of Variances

Kelompok Perlakuan	Based on	Levene			Sig.
		Statistic	df1	df2	
	Based on Mean	1.726	4	25	.176
	Based on Median	1.230	4	25	.324
	Based on Median and with adjusted df	1.230	4	16.308	.337
	Based on trimmed mean	1.655	4	25	.192

ANOVA

Kelompok Perlakuan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	100.409	4	25.102	24.543	.000
Within Groups	25.570	25	1.023		
Total	125.979	29			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kelompok Perlakuan

	(I) Bleding Time	(J) Bleding Time	Mean	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
			Difference (I-J)			Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	aquades	betadin	4.68333*	.58390	.000	2.9685	6.3982
		ekstrak 10%	3.85000*	.58390	.000	2.1352	5.5648
		ekstrak 20%	4.50000*	.58390	.000	2.7852	6.2148
		ekstrak 30%	4.91500*	.58390	.000	3.2002	6.6298
	betadin	aquades	-4.68333*	.58390	.000	-6.3982	-2.9685
		ekstrak 10%	-.83333	.58390	.617	-2.5482	.8815
		ekstrak 20%	-.18333	.58390	.998	-1.8982	1.5315
		ekstrak 30%	.23167	.58390	.994	-1.4832	1.9465
	ekstrak 10%	aquades	-3.85000*	.58390	.000	-5.5648	-2.1352
		betadin	.83333	.58390	.617	-.8815	2.5482
		ekstrak 20%	.65000	.58390	.798	-1.0648	2.3648
		ekstrak 30%	1.06500	.58390	.383	-.6498	2.7798
ekstrak 20%	aquades	-4.50000*	.58390	.000	-6.2148	-2.7852	
	betadin	.18333	.58390	.998	-1.5315	1.8982	
	ekstrak 10%	-.65000	.58390	.798	-2.3648	1.0648	
	ekstrak 30%	.41500	.58390	.952	-1.2998	2.1298	
ekstrak 30%	aquades	-4.91500*	.58390	.000	-6.6298	-3.2002	
	betadin	-.23167	.58390	.994	-1.9465	1.4832	
	ekstrak 10%	-1.06500	.58390	.383	-2.7798	.6498	
	ekstrak 20%	-.41500	.58390	.952	-2.1298	1.2998	
LSD	aquades	betadin	4.68333*	.58390	.000	3.4808	5.8859
		ekstrak 10%	3.85000*	.58390	.000	2.6474	5.0526
		ekstrak 20%	4.50000*	.58390	.000	3.2974	5.7026
		ekstrak 30%	4.91500*	.58390	.000	3.7124	6.1176
	betadin	aquades	-4.68333*	.58390	.000	-5.8859	-3.4808

	ekstrak 10%	-.83333	.58390	.166	-2.0359	.3692
	ekstrak 20%	-.18333	.58390	.756	-1.3859	1.0192
	ekstrak 30%	.23167	.58390	.695	-.9709	1.4342
ekstrak 10%	aquades	-3.85000*	.58390	.000	-5.0526	-2.6474
	betadin	.83333	.58390	.166	-.3692	2.0359
	ekstrak 20%	.65000	.58390	.276	-.5526	1.8526
	ekstrak 30%	1.06500	.58390	.080	-.1376	2.2676
ekstrak 20%	aquades	-4.50000*	.58390	.000	-5.7026	-3.2974
	betadin	.18333	.58390	.756	-1.0192	1.3859
	ekstrak 10%	-.65000	.58390	.276	-1.8526	.5526
	ekstrak 30%	.41500	.58390	.484	-.7876	1.6176
ekstrak 30%	aquades	-4.91500*	.58390	.000	-6.1176	-3.7124
	betadin	-.23167	.58390	.695	-1.4342	.9709
	ekstrak 10%	-1.06500	.58390	.080	-2.2676	.1376
	ekstrak 20%	-.41500	.58390	.484	-1.6176	.7876

Kelompok Perlakuan

		Subset for alpha = 0.05	
Bleding Time	N	1	2
Tukey HSD ^a	ekstrak 30%	6	2.3483
	betadin	6	2.5800
	ekstrak 20%	6	2.7633
	ekstrak 10%	6	3.4133
	aquades	6	7.2633
	Sig.		.383
			1.000

Lampiran 8. Surat Komisi Etik Penelitian



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Alamat: Lt.3 KEPK Jl. Sultan Mauludin No. 259, E-mail: ethics@med.unismuh.ac.id, Makassar, Sulawesi Selatan

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 547/UM.PKE/VII/46/2024

Tanggal: 30 Juli 2024

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	20240636400	Nama Sponsor	-
Peneliti Utama	Yulfina Wahdania		
Judul Peneliti	Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (<i>Carica Papaya L.</i>) Sebagai Agen Hemostatis Pada Mencit (<i>Mus musculus</i>) Secara In Vivo dan In Silico		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	16 Juli 2024
No Versi PSP	1	Tanggal Versi	13 Juni 2024
Tempat Penelitian	Laboratorium Mikrobiologi Farmasi Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard	Masa Berlaku	30 Juli 2024
		Sampai Tanggal	30 Juli 2025
Ketua Komisi Etik Penelitian FKIK Unismuh Makassar	Nama : dr. Muh. Ihsan Kitta, M.Kes.,Sp.OT(K)	Tanda tangan:	 30 Juli 2024
Sekretaris Komisi Etik Penelitian FKIK Unismuh Makassar	Nama : Juliani Ibrahim, M.Sc,Ph.D	Tanda tangan:	 30 Juli 2024

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk Persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan di lengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (Progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (Protocol deviation/violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

Lampiran 9. Surat Keterangan Kesehatan Hewan Uji



PEMERINTAH KABUPATEN GOWA DINAS PETERNAKAN DAN PERKEBUNAN

Jl. Tumanurung no.17 telp/fax (0411)4057000 Sungguminasa-Gowa

SURAT KETERANGAN KESEHATAN HEWAN (SKKH)

Nomer SKKH: 113062024

Yang bertandatangan dibawah ini :

Drh Widodo

Dokter Hewan Berwenang pada Dinas Peternakan dan Perkebunan, menerangkan bahwa pada hari ini, Kamis 2024 telah memeriksa hewan seperti disebut di bawah ini :

No	Jenis Hewan	Jumlah	Jenis Kelamin	Umur	Keterangan
1	Mencit	30 ekor	Jantan	2-3 Bulan	

Menerangkan bahwa :

- a. Hewan tersebut diatas sehat atau saat pemeriksaan tidak menunjukkan tanda klinis penyakit hewan menular.

Nama Pemilik	
Nama	Taslim
Nomor HP	082193181456
Daerah Asal Ternak	Kel. Batangkaluku Kec.Somba Opu, Kab. Gowa

Demikian Surat keterangan ini dibuat, dan diberikan kepada yang bersangkutan untuk dipergunakan seperlunya .

Sungguminasa, 2024
Dokter Hewan Berwenang,

drh Widodo
NIP.: 19831009 201001 1 019

Lampiran 10. Bukti Pembelian Hewan Uji

AJ HAMSTER PET SHOP

Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo Gowa No.

WA : 0821 9318 1456

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : TASLIM
Alamat : Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo (Samping Es Delta)
No. WA : 0821 9318 1456

Menerangkan dibawah ini :

Nama : Yulfina Wahdania
NIM : 105131108920
Jurusan : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas : Muhammadiyah Makassar
Judul Penelitian : UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN PAPAYA (*Carica Papaya*
L.) SEBAGAI AGEN HEMOSTATIS PADA MENCIT (*Mus musculus*)
SECARA IN VIVO DAN IN SILICO

Telah melakukan pembelian Mencit (*Mus musculus*) usia 3-4 bulan dengan berat 20-30 gram sebanyak 30 ekor dalam kondisi sehat yang digunakan sebagai hewan percobaan dan penelitian.

Pembelian dilakukan 1 Juli - 2024

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Gowa, 1 Juli 2024



TASLIM

Lampiran 11. Surat Permohonan Izin Penelitian

 **MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR**
LEMBAGA PENELITIAN PENGEMBANGAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
Jl. Sultan Alauddin No. 259 Telp.866972 Fax (0411)865588 Makassar 90221 e-mail :lp3m@unismuh.ac.id

Nomor : 4004/05/C.4-VIII/III/1445/2024 30 March 2024 M
Lamp : 1 (satu) Rangkap Proposal 20 Ramadhan 1445
Hal : Permohonan Izin Penelitian

Kepada Yth,
Ketua Lab Farmasi
Universitas Muhamamdiyah Makassar
di -
Makassar

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Berdasarkan surat Dekan Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar, nomor: 032/05/A.6-VIII/III/45/2024 tanggal 28 Maret 2024, menerangkan bahwa mahasiswa tersebut di bawah ini :

Nama : YULFINA WAHDANIA
No. Stambuk : 10513 1108920
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Jurusan : Farmasi
Pekerjaan : Mahasiswa

Bermaksud melaksanakan penelitian/pengumpulan data dalam rangka penulisan Skripsi dengan judul :

"UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (CARICA PAPAYA L) SEBAGAI AGEN HEMOSTATIS TERHADAP LUKA IRIS PADA KELINCI (ORYCTOLAGUS CUNICULUS) SECARA IN VIVO DAN IN SILICO"

Yang akan dilaksanakan dari tanggal 5 April 2024 s/d 5 Juni 2024.

Sehubungan dengan maksud di atas, kiranya Mahasiswa tersebut diberikan izin untuk melakukan penelitian sesuai ketentuan yang berlaku.
Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan Jazakumullahu khaeran

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Ketua LP3M,

Muh. Arief Muhsin, M.Pd.
NBM 1127761

03-24

Lampiran 12. Surat Keterangan Bebas Plagiat



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAKASSAR
UPT PERPUSTAKAAN DAN PENERBITAN

Alamat Kantor: Jl.Sultan Alauddin NO.259 Makassar 90221 Tlp.(0411) 866972,881593, Fax.(0411) 865588

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

SURAT KETERANGAN BEBAS PLAGIAT

UPT Perpustakaan dan Penerbitan Universitas Muhammadiyah Makassar,
Menerangkan bahwa mahasiswa yang tersebut namanya di bawah ini:

Nama : Yulfina Wahdania

Nim : 105131108920

Program Studi : Farmasi

Dengan nilai:

No	Bab	Nilai	Ambang Batas
1	Bab 1	10 %	10 %
2	Bab 2	4 %	25 %
3	Bab 3	10 %	10 %
4	Bab 4	7 %	10 %
5	Bab 5	0 %	5 %

Dinyatakan telah lulus cek plagiat yang diadakan oleh UPT- Perpustakaan dan Penerbitan Universitas Muhammadiyah Makassar Menggunakan Aplikasi Turnitin.

Demikian surat keterangan ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 23 Agustus 2024

Mengetahui,

Kepala UPT- Perpustakaan dan Penerbitan,



Jl. Sultan Alauddin no 259 makassar 90222
Telepon (0411)866972,881 593,fax (0411)865 588
Website: www.library.unismuh.ac.id
E-mail : perpustakaan@unismuh.ac.id

BAB I Yulfina Wahdania - 105131108920

ORIGINALITY REPORT

10% SIMILARITY INDEX **10%** INTERNET SOURCES **0%** PUBLICATIONS **%** STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositori.uin-alauddin.ac.id Internet Source	3%
2	digilib.uinsa.ac.id Internet Source	2%
3	docplayer.info Internet Source	1%
4	core.ac.uk Internet Source	1%
5	journal.ugm.ac.id Internet Source	1%
6	repository.ub.ac.id Internet Source	1%
7	www.scribd.com Internet Source	1%

Exclude quotes Off Exclude matches Off
Exclude bibliography Off



BAB II Yulfina Wahdania - 105131108920

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

4%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	eprints.umm.ac.id Internet Source		1%
2	text-id.123dok.com Internet Source		1%
3	jurnal.untan.ac.id Internet Source		1%
4	aguzhnong.blogspot.com Internet Source		1%
5	nersrezasyahbandi.blogspot.com Internet Source		<1%
6	bali.tribunnews.com Internet Source		<1%
7	cepch.wordpress.com Internet Source		<1%
8	doku.pub Internet Source		<1%
9	www.flickr.com Internet Source		<1%

BAB III Yulfina Wahdania - 105131108920

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repository.ung.ac.id

Internet Source



8%

2

ejournal.delihusada.ac.id

Internet Source



2%

Exclude quotes

Exclude matches

Exclude bibliography




BAB IV Yulfina Wahdania - 105131108920

ORIGINALITY REPORT

7 %	7 %	4 %	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	eprints.ums.ac.id Internet Source		3 %
2	jurnal.unej.ac.id Internet Source		2 %
3	id.scribd.com Internet Source		1 %
4	eprints.poltektegal.ac.id Internet Source		<1 %
5	www.coursehero.com Internet Source		<1 %
6	Deliza Dhiakhalda Sarinastiti, Tantri Analisawati Sudarsono, Kurnia Ritma Dhanti, Linda Wijayanti et al. "The effect of a combination of kepok banana peel (musa acuminata balbisiana colla) and bay leaf (syzygium polyanthum) extracts on bleeding time in wistar rats (rattus norvegicus)", MEDIA ILMU KESEHATAN, 2024 Publication		<1 %

BAB V Yulfina Wahdania - 105131108920

ORIGINALITY REPORT

0%

SIMILARITY INDEX

0%

INTERNET SOURCES

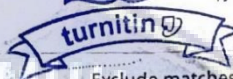
0%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES



Exclude quotes

Off

Exclude matches

Off

Exclude bibliography

Off

