

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*)

#### 1. Klasisifikasi tanaman

Klasifikasi tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae	
Divisi	: Spermatophyta	
Sub divisi	: Angiospermae	
Kelas	: Dicotyledonae	
Bangsa	: Cistales	
Suku	: Caricaceae	
Marga	: Carica	
Jenis	: <i>Carica papaya L.</i>	(Depkes RI 2000)



**Gambar 1. Tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) (BPOM 2010).**

#### 2. Nama daerah

Tanaman pepaya dikenal dengan berbagai nama lain yaitu pente (Aceh), pertek (Gayo), botik (Batak Toba), bala (Nias), sikailo (Mentawai), kates (Palembang), kalikih (Minangkabau), gedang (Lampung), gedang (Sunda), kates (Jawa Tengah), kates (Madura), gedang kustela (Banjar), buah medung (Dayak Busang), buah dong (Dayak Kenya), kates (Sasak), kampaya (Bima), kala jawa (Sumbawa), padu (Flores), papaya (Gorontalo), papaya (Buol), kaliki (Baree),

papaya (Manado), unti jawa (Makasar), kaliki riaure (Bugis), papai (Buru), papaya (Halmahera), papae (Ambon), palaki (Seram), kapaya (Tidore), tapaya (Ternate), ihwarwerah (Sarmi), siberiani (Windesi) (BPOM 2008).

### 3. Morfologi tanaman

Tanaman pepaya merupakan perdu dengan tinggi  $\pm 10$  m. Batang tidak berkayu, silindris, berongga berwarna putih kotor. Daun tunggal, bentuknya bulat, ujungnya runcing, pangkalnya bertoreh dan tepinya bergerigi dengan diameter 25-27 cm, pertulangan menjari dengan panjang tangkai 25-100 cm berwarna hijau. Bunga tunggal, bentuknya bintang, terdapat di ketiak daun, berkelamin satu atau berumah dua. Bunga jantan terletak pada tandan yang serupa malai, kelopak kecil dengan kepala sari bertangkai pendek atau duduk dan warnanya kuning, bentuk mahkotanya terompet, tepinya bertajuk lima dan bertabung panjang dengan warna putih kekuningan. Bunga betina berdiri sendiri, mahkotanya lepas, kepala putiknya lima, duduk, bakal buahnya beruang satu dan warnanya putih kekuningan. Buah buni, bentuknya bulat memanjang, bergading, warna hijau muda bila masih muda dan jingga bila sudah tua. Bentuk biji bulat panjang, kecil dan bagian luarnya dibungkus selaput yang berisi cairan dengan warna putih bila masih muda dan hitam bila sudah tua. Akar tunggang, bercabang dan berwarna putih kekuningan (BPOM 2008).

### 4. Kandungan kimia

Daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin (Depkes RI 2000).

**4.1. Alkaloid.** Senyawa alkaloid suatu golongan senyawa organik yang memiliki paling sedikit satu atom nitrogen. Alkaloid berupa padatan kristal tidak berwarna dan bersifat basa. Alkaloid sukar larut dalam air tetapi mudah larut dalam pelarut organik. Bentuk garam alkaloid mudah larut dalam air dan etanol dan sukar larut dalam pelarut organik (Babbar 2015).

**4.2. Saponin.** Senyawa saponin adalah senyawa glikosida kompleks dengan berat molekul tinggi yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air dan menimbulkan hemolisis sel darah merah (Harbone 1973).

**4.3. Flavanoid.** Senyawa flavonoid termasuk golongan fenol berwarna kuning atau merah jingga berubah bila ditambah basa atau amonia, sehingga senyawa ini mudah dideteksi pada kromatogram atau dalam larutan (Harbone 1987). Flavonoid memiliki dua gugus hidroksil berada pada cincin A pada posisi lima dan tujuh dan satu gugus hidroksil terletak di cincin B pada posisi tiga (Kozłowska dan Szostak-Węgierek 2014).

**4.3. Tanin.** Tanin terdiri dari tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin terhidrolisis dapat dihidrolisis oleh asam atau enzim seperti tannase. Tanin terhidrolisis terbentuk dari beberapa molekul asam fenolat yang disatukan oleh hubungan ester dengan molekul glukosa. Tanin yang terkondensasi tidak mudah terhidrolisis menjadi molekul yang lebih sederhana dan tidak mengandung gugus gula. Tanin terkondensasi memiliki struktur polimer flavan-3-ol (Evans 2002).

## 5. Khasiat

Daun pepaya berkhasiat sebagai obat malaria dan menambah nafsu makan. Akar dan bijinya berkhasiat sebagai obat cacing, getah buahnya berkhasiat sebagai obat memperbaiki pencernaan.

Untuk obat malaria dipakai  $\pm 100$  gram daun segar *Carica papaya*, dicuci lalu ditumbuk, sampai lumat, ditambahkan 1 gelas air matang, diperas dan disaring. Hasil saringan diminum sekaligus (Depkes RI 2000).

## B. Simplisia

### 1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain simplisia merupakan bahan yang dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Yang dimaksud dengan eksudat tanaman ialah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau yang dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya, atau zat-zat nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya. Simplisia hewani ialah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang

dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral ialah simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Depkes RI 1985).

## **2. Pengumpulan simplisia**

Simplisia yang digunakan pada penelitian ini adalah simplisia nabati pada bagian daun. Kadar senyawa aktif dalam suatu simplisia berbeda-beda antara lain tergantung pada bagian tanaman yang digunakan, umur tanaman atau bagian tanaman pada saat panen, waktu panen, dan lingkungan tempat tumbuh. Pemanenan dilakukan pada daun yang telah membuka sempurna dan terletak di bagian cabang atau batang yang menerima sinar matahari sempurna. Pada daun tersebut terjadi kegiatan fotosintesis yang sempurna (Depkes RI 1985).

## **3. Pengeringan**

Tujuan pengeringan ialah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Penurunan mutu atau kerusakan simplisia akan dicegah dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik. Pengeringan simplisia dilakukan dengan menggunakan sinar matahari atau menggunakan suatu alat pengering. Hal-hal yang perlu diperhatikan selama proses pengeringan adalah suhu pengeringan, kelembaban udara, aliran udara, waktu pengeringan dan luas permukaan bahan (Depkes RI 1985).

## **C. Ekstrak**

### **1. Pengertian ekstrak**

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

### **2. Metode ekstraksi**

**2.1. Maserasi.** Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan.

Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserat pertama dan seterusnya (BPOM 2000).

**2.2. Perkolasi.** Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetasan/penampungan ekstrak), sampai diperoleh ekstrak yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Ditjen POM 2000).

**2.3. Refluks.** Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Ditjen POM 2000).

**2.4. Soxhlet.** Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Ditjen POM 2000).

### **3. Pelarut**

Pemilihan pelarut digunakan dalam ekstraksi dari bahan obat tertentu berdasarkan daya larut zat aktif, zat yang tidak aktif serta zat yang tidak diinginkan tergantung preparat yang digunakan (Ansel 1989). Pelarut harus stabil secara kimia dan fisika, bereaksi netral, tidak mudah terbakar, selektif yaitu hanya menarik zat berkhasiat yang dikehendaki dan tidak mempunyai zat berkhasiat. (Depkes RI 1986).

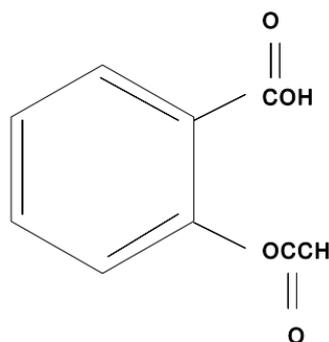
Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol. Etanol merupakan pelarut yang mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, tidak beracun, bereaksi netral, absorpsinya baik, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit, dapat bercampur dengan air dengan segala perbandingan, serta kuman sulit tumbuh. Etanol merupakan pelarut pengestraksi yang

mempunyai kemampuan ekstraksi yang terbaik untuk hampir semua senyawa (Asghar *et al.* 2016).

## D. Monografi Obat

### 1. Aspirin®

#### 1.1. Struktur kimia



Gambar 2. Struktur kimia aspirin

**1.2. Pemerian dan kelarutan.** Butiran putih, berbentuk tabular. Seperti jarum atau bubuk kristal putih. Tidak berbau atau memiliki bau samar. Sedikit larut dalam air, muda larut dalam alkohol, larut dalam kloroform dan eter, sedikit larut dalam eter absolut (Bayer Inc 2017).

**1.3. Farmakokinetika.** Aspirin® cepat diserap di lambung dan usus kecil proksimal. Mukosa lambung permeabel terhadap bentuk asam asetilsalisilat yang tidak terionisasi, yang melewati dinding lambung melalui proses difusi pasif (Bayer Inc 2017).

**1.4. Mekanisme kerja.** Aspirin® sebagai antiplatelet mengganggu produksi prostaglandin di berbagai organ dan jaringan melalui asetilasi enzim cyclooxygenase. Penghambatan agregasi trombosit karena kemampuan Aspirin® untuk mengganggu produksi tromboksan A<sub>2</sub> dalam trombosit (Bayer Inc 2017).

Aspirin® dalam menurunkan jumlah trombosit dengan mengaktifkan *Bax* (*BCL2 Associated X*) dan menginduksi pelepasan sitokrom c mitokondria ke dalam sitosol yang mengarah ke aktivasi caspase-3 melalui konstitusi kompleks apoptosome dengan Apaf-1 dan caspase-9 (Nayak *et al.* 2014).

**1.5. Efek samping.** Efek samping Aspirin® adalah mual, muntah, diare, perdarahan gastrointestinal dan/atau ulserasi, dispepsia, nyeri ulu hati, hematemesis, melena, sakit perut. Karena penghambatan platelet dapat terjadi perdarahan perioperatif, hematoma, epistaksis, perdarahan urogenital, dan perdarahan gingiva (Bayer Inc 2017).

**1.6. Interaksi obat.** Interaksi dengan metotreksat meningkatkan toksisitas hematologi metotreksat dengan menghambat eliminasi metotreksat. Interaksi dengan warfarin dan heparin dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan (Bayer Inc 2017).

**1.7. Dosis dan aturan pakai.** Dosis oral analgesik dan antipiretik Aspirin® adalah 325mg-650 mg setiap 4-6 jam. Dosis oral nyeri migrain adalah 1000mg saat sakit. Dosis oral anti-inflamasi adalah 975mg 4-6 kali sehari. Dosis pencegahan infark miokard non-fatal pertama adalah 81-325 mg sekali sehari sesuai dengan keperluan individu pasien (Bayer Inc 2017).

## **2. PSIDII® (kapsul)**

**2.1. Komposisi.** Kapsul PSIDII berisi ekstrak daun jambu biji (*Psidium folium*) 71,4% dan amilum sampai 100% ( setara dengan ekstrak *Psidium folium* 500 mg)

**2.2. Indikasi.** PSIDII digunakan sebagai pembantu meningkatkan jumlah trombosit.

**2.3. Dosis dan aturan pakai.** PSIDII dikonsumsi sebanyak 1-2 kapsul, 3 kali sehari.

## **E. Hewan Percobaan**

### **1. Sistematika hewan percobaan**

Klasifikasi mencit sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae

Marga : Mus

Jenis : *Mus musculus* (Akbar 2010)

## 2. Karakteristik utama mencit

Mencit laboratorium satu spesies dengan Mencit liar atau mencit rumah. Semua galur mencit laboratorium merupakan keturunan dari mencit liar sesudah melalui peternakan selektif. Berat badan mencit umumnya pada umur empat minggu berat badan mencapai 18-20 gram. Mencit makan segala macam makanan (omnivorus) dan mau mencoba makan apapun makanan yang tersedia bahkan bahan yang tidak bisa dimakan. Makanan yang diberikan untuk Mencit biasanya berbentuk pelet secara tanpa batas (*ad libitum*). Air minum dapat diberikan dengan botol-botol gelas atau plastik dan Mencit dapat minum air dari botol tersebut melalui pipa gelas (Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

Mencit diberi pakan berbentuk pelet daripada tepung untuk mengurangi perubahan komposisi dan diperlukan untuk membuat aus gigi. Pakan sebaiknya disimpan pada suhu 15-16°C dan dihabiskan paling lama 4-6 minggu. Air minum tersedia tanpa dibatasi dan dapat diberikan dalam botol dengan pipa yang dilengkapi "klep" peluru bulat yang terletak di ujung pipa. Untuk mencegah pertumbuhan kuman, air minum dapat diasamkan atau diklorisasi. Kandang Mencit berupa kotak sebesar kotak sepatu yang terbuat dari bahan plastik (polipropilen atau polikarbonat), aluminium atau baja tahan karat. Syarat kandang mudah dibersihkan, tahan lama, tahan gigitan dan aman (Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

Lama hidup mencit satu sampai tiga tahun, dengan masa kebuntingan yang pendek (18-21 hari) dan masa aktivitas reproduksi yang lama (2-14 bulan) sepanjang hidupnya. Mencit mencapai dewasa pada umur 35 hari dan dikawinkan pada umur delapan minggu (jantan dan betina). Siklus reproduksi mencit bersifat poliestrus dimana siklus estrus (berahi) berlangsung sampai lima hari dan lamanya estrus 12-14 jam. Mencit jantan dewasa memiliki berat 20-40 gram sedangkan mencit betina dewasa 18-35 gram. Hewan ini dapat hidup pada temperatur 30°C (Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

## F. Trombosit

### 1. Definisi

Trombosit memiliki peranan penting dalam hemostatis. Trombosit berbentuk cakram tidak teratur, berdiameter 2-4  $\mu$ m, dan memiliki banyak vesikula tetapi tidak memiliki nukleus. Trombosit bersirkulasi dalam keadaan istirahat sebagai cakram kecil. Trombosit terbentuk di sumsum tulang dari sel megakaryocytes. Konsentrasi normal trombosit dalam darah berkisar 150.000-400.000 di setiap mikroliter darah. Trombosit mengandung bahan kimia dapat meningkatkan pembekuan darah. Trombosit membantu menghentikan kehilangan darah dari pembuluh darah yang rusak dengan membentuk sumbat platelet. Trombosit memiliki rentang hidup 5 hingga 9 hari. Trombosit yang lebih muda memiliki kemampuan fungsional yang lebih besar dari pada trombosit tua. Trombosit tua dan mati dihilangkan oleh makrofag di limpa dan hati (George 2000).

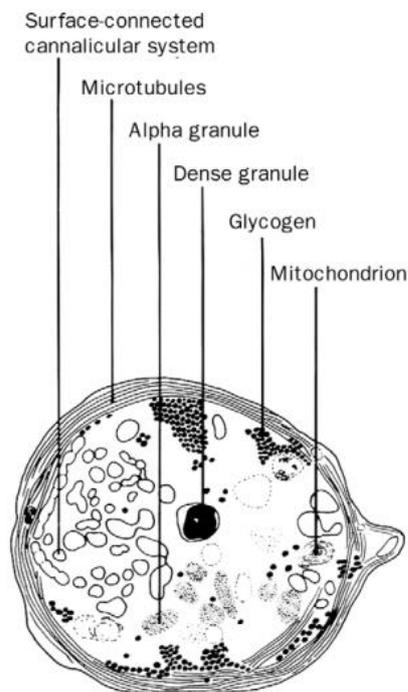
### 2. Morfologi

Trombosit tidak memiliki nukleus tetapi memiliki mitokondria. Membran plasma trombosit terdiri dari bilayer fosfolipid dimana tempat ekspresi berbagai reseptor permukaan dan lipid raft yang membantu dalam menandakan dan menghubungkan intraselular. Penanda ini termasuk CD36, CD63, CD9, GPCR, IIbIIIa, dan GLUT3. Reseptor permukaan ini juga memicu pelepasan  $\alpha$  granul yang berperan dalam koagulasi, inflamasi, aterosklerosis, pertahanan antimikroba inang, angiogenesis, perbaikan luka, dan tumorigenesis. GPCR memainkan peran penting dalam sekresi ADP dari granula padat yang merupakan produk sekretorik utamanya. Fosfolipid disusun secara asimetris dilapisan dalam membran plasma menjaga stabilitas permukaan trombosit selama keadaan nonprokoagulan. Selama aktivasi permukaan platelet secara bertahap membuka aminofosfolipid oleh flop tergantung ATP dan scramblase untuk memulai kaskade koagulasi (Ghoshal dan Bhattacharyya 2014).

Sistem kanalikuli terbuka (OCS) adalah sistem terowongan yang ada di seluruh sel trombosit dan tetap terhubung dengan membran plasma. Peran utama OCS adalah memasukkan unsur-unsur eksternal ke dalam trombosit serta melepaskan isi granul keluar. Sistem kanalikuli terbuka memfasilitasi

pembentukan filopodia selama aktivasi trombosit selain sebagai tempat penyimpanan utama untuk glikoprotein membran plasma. Sistem tubular yang padat dari trombosit adalah jaringan saluran tertutup sisa retikulum endoplasma dan terutama terlibat dalam penyerapan kalsium dengan bantuan kaskade reaksi yang melibatkan aktivasi reseptor G protein-coupled PAR-1. Sitoskeleton yang sangat khusus dari trombosit mempertahankan struktur diskoidnya serta melindungi sel agar tidak terpotong dalam aliran darah. Sitoskeleton memiliki tiga komponen utama yaitu kerangka membran spectrinbased, aktin sitoskeleton, dan kumparan mikrotubulus marginal (Ghoshal dan Bhattacharyya 2014).

Trombosit memiliki  $\alpha$  dan granula padat sebagai penyimpanan molekul aktif biologis yang terlibat dalam inisiasi koagulasi dan mengajak sel lain selama peradangan. Granul  $\alpha$  mengandung GPIIb/IIIa, fibrinogen, dan vWf yang memulai kaskade koagulasi. Protein membran penting untuk fungsi trombosit seperti GPIIb/IIIa, P-selectin (CD62P), dan CD36 banyak dibungkus menjadi Granul  $\alpha$ . Granula padat menyimpan molekul aktif hemostatik seperti katekolamin, serotonin, kalsium, adenosin 5'-difosfat (ADP), dan adenosin 5'-trifosfat (ATP) yang disekresikan selama aktivasi trombosit (Ghoshal dan Bhattacharyya 2014).



**Gambar 3. Struktur trombosit hasil mikroskop elektron (George 2000).**

### 3. Pembentukan trombosit

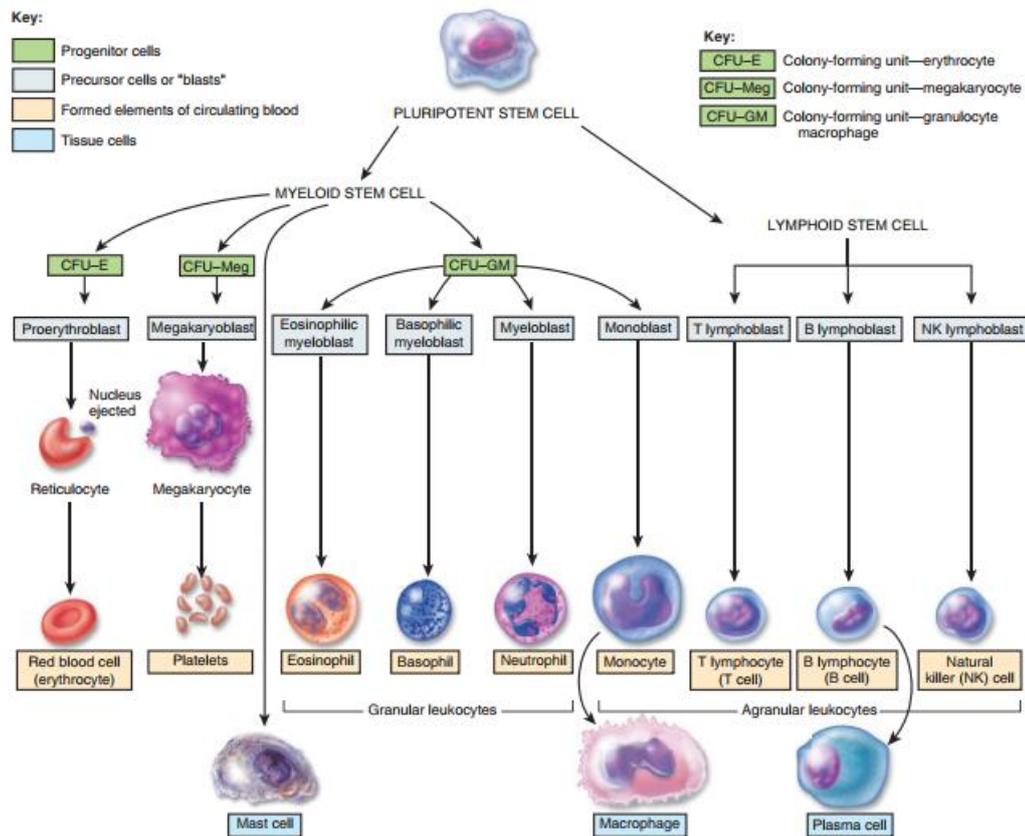
Untuk membentuk sel darah, sel induk berpotensi majemuk dalam sumsum tulang merah menghasilkan dua jenis sel induk lebih lanjut, yang memiliki kapasitas untuk berkembang menjadi beberapa jenis sel. Sel-sel induk ini disebut sel induk myeloid dan sel induk limfoid. Sel induk myeloid memulai perkembangannya di sumsum tulang merah dan menghasilkan sel darah merah, trombosit, monosit, neutrofil, eosinofil, basofil, dan sel mast. Sel induk limfoid, yang menghasilkan limfosit, memulai perkembangannya di sumsum tulang merah tetapi matang dalam jaringan limfatik. Sel induk limfoid juga menghasilkan sel pembunuh alami (NK) (Tortora dan Derrickson 2014).

Beberapa sel induk myeloid berdiferensiasi menjadi sel progenitor selama hemopoiesis. Sel induk myeloid lainnya dan sel induk limfoid berkembang secara langsung menjadi sel prekursor. Sel-sel progenitor tidak lagi mampu mereproduksi diri mereka sendiri dan mulai memunculkan jenis darah yang lebih spesifik. Beberapa sel progenitor dikenal sebagai unit pembentuk koloni (CFU). Unit pembentuk koloni yang dihasilkan diantaranya CFU-E menghasilkan eritrosit (sel darah merah); CFU-Meg menghasilkan megakariosit, sumber trombosit; dan CFU-GM menghasilkan granulosit (neutrofil) dan monosit (Tortora dan Derrickson 2014).

Sel prekursor atau sel blast adalah generasi selanjutnya dari sel progenitor. Sel blast berkembang menjadi jenis-jenis darah seperti monoblas berkembang menjadi monosit, mieloblas eosinofilik berkembang menjadi eosinofil, dan seterusnya (Tortora dan Derrickson 2014).

Beberapa hormon yang disebut faktor pertumbuhan hemopoietik mengatur diferensiasi dan proliferasi sel progenitor tertentu. Erythropoietin (EPO) meningkatkan jumlah prekursor sel darah merah. EPO diproduksi terutama oleh sel-sel di ginjal yang terletak di antara tubulus ginjal (sel interstitial peritubular). Thrombopoietin (TPO) adalah hormon yang diproduksi oleh hati yang menstimulasi pembentukan trombosit dari megakaryocytes (Tortora dan Derrickson 2014).

Di bawah pengaruh hormon thrombopoietin, sel-sel induk myeloid berkembang menjadi sel-sel pembentuk koloni megakaryosit yang pada gilirannya berkembang menjadi sel-sel prekursor yang disebut megakaryoblast. Megakaryoblasts berubah menjadi megakaryocytes, sel besar yang terpisah menjadi 2000 hingga 3000 fragmen. Setiap fragmen, tertutup oleh selaput plasma, adalah platelet. Trombosit putus dari megakaryocytes di sumsum tulang merah dan kemudian masuk ke sirkulasi darah. Antara 150.000 dan 400.000 trombosit ada di setiap mikroliter darah. Masing-masing berbentuk cakram tidak teratur, berdiameter 2-4 m, dan memiliki banyak vesikula tetapi tidak memiliki nukleus (Tortora dan Derrickson 2014).



**Gambar 4. Pembentukan sel darah trombosit dari sel stem pluripotent (Tortora dan Derrickson 2014)**

## G. Landasan Teori

Trombositopenia merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistem sirkulasi jumlahnya dibawah 150.000/ $\mu$ l darah (Guyton dan Hall, 2007). Trombositopenia disebabkan oleh produksi trombosit yang tidak efektif oleh sumsum tulang, perusakan trombosit yang dipercepat atau sekuestrasi limpa. Trombositopenia terjadi pada penderita anemia, leukemia, infeksi virus dan protozoa, masa kehamilan dan kemoterapi (Izak dan Bussel 2014).

Menurut Nayak *et al.* (2014), pemberian aspirin dengan dosis 10 dan 15 mg/kg pada mencit dapat menurunkan jumlah trombosit. Penurunan jumlah trombosit dipengaruhi pelepasan sitokrom c mitokondria ke dalam sitosol oleh *Bax (BCL2 Associated X)*, yang mengarah ke aktivasi caspase-3 melalui konstitusi kompleks apoptosome dengan Apaf-1 dan caspase-9 (Nayak *et al.* 2014).

Berdasarkan penelitian Patil *et al.* (2013) ekstrak daun pepaya dengan dosis 400 dan 800 mg/kg dapat meningkatkan jumlah trombosit pada tikus yang diinduksi siklofosamid. Alkaloid yang terdapat dalam daun pepaya dapat mencegah penghancuran sumsum tulang dan meningkatkan produksi trombosit (Patil *et al.* 2013).

Menurut Tahir *et al.* (2014) senyawa alkaloid, flavonoid, dan tanin yang terdapat dalam daun pepaya meningkatkan jumlah trombosit dengan meningkatkan jumlah megakariosit di sumsum tulang.

## H. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

Pertama, ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dosis 150, 300 dan 600 mg/kgBB dapat meningkatkan jumlah trombosit pada mencit yang diinduksi aspirin.

Kedua, ekstrak etanol daun pepaya dosis 150, 300 dan 600 mg/kgBB dapat menurunkan waktu pembekuan darah pada mencit yang diinduksi aspirin.

Ketiga, dosis efektif ekstrak etanol daun pepaya dalam meningkatkan jumlah trombosit dan menurunkan waktu pembekuan darah pada mencit yang diinduksi aspirin adalah 600 mg/kgBB.

## I. Kerangka Konsep Penelitian

