

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Malaria merupakan penyakit infeksi serius yang ditandai dengan demam dan dapat berakibat fatal, terutama di wilayah tropis dengan tingkat endemisitas tinggi. Penyakit ini masih menjadi tantangan kesehatan global maupun nasional karena angka kejadiannya yang tinggi (Sabneno dan Junias., 2025). Menurut laporan World Health Organization (WHO., 2023), diperkirakan terdapat lebih dari 247 juta kasus malaria di seluruh dunia pada tahun 2022 dengan angka kematian mencapai lebih dari 600.000 jiwa per tahun, yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum*. Di Indonesia, kasus malaria pada tahun 2024 tercatat sebanyak 543.965 kasus positif, meningkat sekitar 30% dibandingkan tahun 2023 sebesar 418.546 kasus. Wilayah Papua menjadi penyumbang terbesar dengan proporsi mencapai 93% dari total kasus nasional (Kementerian Kesehatan RI., 2024). Tingginya angka kejadian ini menunjukkan bahwa malaria masih menjadi masalah kesehatan yang memerlukan penanganan serius. Pengobatan malaria umumnya menggunakan obat antimalaria seperti klorokuin dan primakuin. Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa *Plasmodium falciparum* telah mengalami resistensi terhadap beberapa obat tersebut, sehingga menurunkan efektivitas terapi (Rahmasari et al., 2022). Kondisi ini mendorong perlunya pengembangan kandidat obat baru yang lebih aman, efektif, dan terjangkau.

Salah satu alternatif yang berpotensi dikembangkan adalah pemanfaatan tanaman obat, seperti *Carica papaya*. Daun pepaya diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder yang memiliki aktivitas biologis, seperti alkaloid, flavanoid, saponin, steroid atau triterpenoid, dan kuinon (Dehi et al., 2025). Selain itu, secara empiris daun pepaya telah digunakan masyarakat untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk malaria (Mustawil et al., 2023). Dalam upaya mengidentifikasi senyawa aktif secara lebih efisien, pendekatan *in silico* menjadi salah satu metode yang banyak digunakan dalam penemuan

obat modern. Metode ini memungkinkan proses skrining awal senyawa dilakukan dengan waktu dan biaya yang lebih rendah dibandingkan metode eksperimental (Yuliana, 2020). Pendekatan seperti *molecular docking*, QSAR, dan prediksi ADMET mampu memberikan gambaran awal terkait potensi aktivitas biologis dan profil farmakokinetik suatu senyawa (Prasetyo, 2021). Pendekatan seperti *molecular docking*, QSAR, dan prediksi ADMET mampu memberikan gambaran awal terkait potensi aktivitas biologis dan profil farmakokinetik suatu senyawa (Prasetyo, 2021). Pada penelitian ini, identifikasi senyawa dilakukan menggunakan database *KNAPSACK*, yang dipilih karena memiliki keunggulan dalam menghubungkan spesies tanaman secara spesifik dengan kandungan metabolit sekundernya berdasarkan data eksperimental yang telah dilaporkan. Dibandingkan dengan database lain seperti CMAUP atau TCMSP yang lebih berfokus pada hubungan senyawa-target atau obat tradisional tertentu, *KNAPSACK* menyediakan cakupan yang lebih luas untuk eksplorasi senyawa alami berbasis tumbuhan, sehingga lebih sesuai digunakan pada tahap awal penelusuran senyawa dalam *Carica papaya*. Meskipun pendekatan *in silico* tidak dapat menggantikan uji biologis secara langsung, hasil prediksi yang diperoleh dapat digunakan sebagai dasar dalam menentukan prioritas senyawa yang berpotensi untuk diuji lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo*. Oleh karena itu, penelitian ini difokuskan pada tahap skrining awal untuk mengidentifikasi dan memprediksi potensi senyawa aktif dari daun pepaya sebagai kandidat antimalaria.

Selain itu, pemilihan bentuk sediaan juga menjadi aspek penting dalam pengembangan obat. Salah satu bentuk sediaan yang potensial adalah sirup, karena mampu meningkatkan penerimaan pasien dengan menutupi rasa pahit ekstrak tanaman serta mudah dikonsumsi oleh berbagai kelompok usia, terutama anak-anak (Aulton dan Taylor, 2017). Namun, formulasi sirup dalam penelitian ini tidak dimaksudkan sebagai bentuk akhir terapi antimalaria, melainkan sebagai studi awal pengembangan sediaan berbasis ekstrak daun pepaya yang mengacu pada hasil skrining *in silico*. Dengan demikian, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah awal

yang menghubungkan identifikasi senyawa aktif dengan pengembangan bentuk sediaan, yang selanjutnya tetap memerlukan pengujian aktivitas biologis secara *in vitro* dan *in vivo* pada penelitian lanjutan.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja metabolit sekunder yang terkandung dalam daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai antimalaria berdasarkan data dari *KNAPSACK*?
2. Bagaimanakah potensi antiplasmodial, farmakokinetik dan prediksi toksisitas senyawa-senyawa tersebut antimalaria berdasarkan data dari *Way2drug*, *SwissADME* dan *Protox*?
3. Pada konsentrasi berapakah sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) menunjukkan stabilitas fisik yang optimal berdasarkan parameter organoleptik, pH, homogenitas, bobot jenis dan viskositas?

C. Tujuan Khusus Penelitian

1. Untuk mengetahui apa saja metabolit sekunder yang terkandung dalam daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai antimalaria berdasarkan data dari *KNAPSACK*.
2. Untuk mengetahui potensi antiplasmodial, farmakokinetik dan prediksi toksisitas senyawa-senyawa tersebut antimalaria berdasarkan data dari *Way2drug*, *SwissADME* dan *Protox*.
3. Untuk mengetahui konsentrasi berapakah sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) menunjukkan stabilitas fisik yang optimal berdasarkan parameter organoleptik, pH, homogenitas, bobot jenis dan viskositas?

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Diharapkan dapat memperkaya ilmu formulasi obat herbal, khususnya penggunaan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai antimalaria, serta penerapan studi *in silico* dan uji stabilitas fisik dalam pengembangan sediaan sirup.

2. Manfaat Praktis

Diharapkan dapat memberikan alternatif sediaan antimalaria berbasis herbal yang mudah digunakan dalam bentuk sirup, serta menjadi acuan bagi industri farmasi dalam mengembangkan produk fitofarmaka dengan pendekatan *in silico* dan stabilitas yang teruji.

3. Manfaat Kebijakan

Diharapkan dapat menjadi rujukan dalam penyusunan regulasi atau standar mutu sediaan fitofarmaka, serta mendorong kebijakan pengembangan dan penggunaan obat tradisional yang aman, efektif, dan stabil. Selain itu, penelitian ini juga dapat memperkuat kemandirian bahan baku obat nasional dan mendukung program pengentasan malaria di daerah endemis.

E. Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian

Penelitian ini mencakup kajian terhadap potensi antimalaria dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dianalisis melalui pendekatan *in silico* serta evaluasi stabilitas fisik dari sediaan sirup yang diformulasikan. Ruang lingkup penelitian meliputi identifikasi metabolit daun pepaya berdasarkan data dari database *KNAPSACK*, evaluasi potensi antiplasmodial dari senyawa-senyawa tersebut menggunakan perangkat lunak *Way2drug*, prediksi farmakokinetik menggunakan Swiss ADME, prediksi toksisitas menggunakan *Protox* serta penentuan konsentrasi optimal ekstrak daun pepaya dalam sediaan sirup berdasarkan parameter stabilitas fisik. Batasan penelitian ini meliputi penggunaan data senyawa aktif yang hanya berasal dari daun pepaya dan bersumber dari database *KNAPSACK*, serta evaluasi farmakokinetik dan toksisitas yang dilakukan secara prediktif melalui pendekatan *in silico*. Formulasi yang dikembangkan terbatas pada bentuk sediaan sirup, dan evaluasi stabilitas hanya difokuskan pada parameter fisik seperti warna, bau, pH, homogenitas uji bobot jenis dan viskositas tanpa melibatkan analisis stabilitas kimia atau mikrobiologis. Selain itu, variasi konsentrasi ekstrak yang digunakan dibatasi pada kisaran tertentu yang ditentukan berdasarkan studi pendahuluan atau referensi ilmiah.

F. Sistematika Penulisan

Penulisan karya ilmiah ini disusun secara sistematis dan terstruktur untuk mempermudah pembaca dalam memahami seluruh tahapan penelitian. Bagian awal mencakup elemen-elemen pendukung seperti halaman judul, lembar pengesahan, kata pengantar, daftar isi, daftar gambar, daftar tabel, serta daftar lampiran. Bab I berisi pendahuluan yang meliputi latar belakang, perumusan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, ruang lingkup serta batasan penelitian, hingga sistematika penulisan. Bab II menyajikan tinjauan pustaka yang mengulas teori-teori relevan, termasuk karakteristik tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) kandungan senyawa aktifnya dan manfaatnya yang berpotensi sebagai antimalaria, uraian ekstraksi, formulasi sediaan sirup, prinsip studi *in silico* dalam penemuan obat, parameter farmakokinetik dan toksisitas, *KNAPSACK*, *Way2drug*, *swiss ADME* serta penelitian terdahulu yang mendukung studi ini, kerangka teori, kerangka konseptual dan hipotesis.

Bab III menguraikan metodologi penelitian, meliputi jenis dan rancangan penelitian, bahan dan alat yang digunakan, serta prosedur penelitian, termasuk proses pembuatan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) formulasi sirup, dan uji stabilitas fisik. Selain itu, bab ini juga menjelaskan teknik analisis data yang digunakan untuk mengolah dan menafsirkan hasil. Bab IV berisi hasil dan pembahasan yang meliputi data studi *in silico*, formulasi, serta uji stabilitas fisik sirup yang dianalisis berdasarkan teori dan penelitian terdahulu. Bab V memuat kesimpulan dari temuan penelitian dan saran untuk pengembangan lebih lanjut. Penulisan ditutup dengan daftar pustaka dan lampiran yang mencakup data pendukung seperti hasil uji dan dokumentasi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Deskripsi Tanaman Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

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 24 hias, pepaya juga dimanfaatkan oleh warga sebagai tanaman pelengkap untuk memenuhi kebutuhan sendiri. Seiring perjalanan waktu, masyarakat mulai meleak 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).



Gambar 2.1 Tanaman Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Sumber : Febrianti Rahmat (2024)

Adapun klasifikasi dari tanaman daun pepaya menurut (Tamam, 2017) yaitu :

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

1. Morfologi Tanaman Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Daun pepaya merupakan daun tunggal yang berukuran besar, bercanggap menjari (palmatifidus) serta bergerigi dan mempunyai bagian-bagian tangkai daun (petioles) juga helaian daun (lamina). Ujung daun pepaya meruncing, tangkai daunnya panjang dan berongga. Permukaan daun pepaya licin (laevis), sedikit mengkilat (nitidus), daging seperti perkamen (perkamentus) dengan susunan tulang daun menjari (palminervis) dimana letak daun yang termuda terbentuk dibagian tengah tanaman (Sudarwati dan Fernanda, 2015).

2. Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Daun *Carica papaya* L. menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan glikosida . Daun pepaya juga mengandung fenolat seperti asam protocatechic, asam p-coumaric, asam caffeic, 5,7-dimethoxycoumarin, chlorogenic acid, kaempferoldan quercetin, papain, chymopapain, cystatin, tokoferol, asam askorbat, glukosida cyanogenik, glukosinolat, asam nikotinik dan tokoferol (Longdet dan Adoga, 2017).

Daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, dan karposid. Daun pepaya mengandung suatu glukosinolat yang disebut benzil isotiosianat. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan. Uji fitokimia menunjukkan bahwa daun pepaya mungkin efektif dalam pengembangan pengobatan antimalaria alami menurut penelitian oleh (Dehi et al, 2025).

3. Manfaat Tanaman Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Manfaat daun pepaya untuk mengobati malaria, demam berdarah, penyakit kuning, diare, dan masalah kulit seperti jerawat, serta meningkatkan nafsu makan, membantu pencernaan, dan memberikan sifat antioksidan, sesuai dengan penelitian (Mustawil et al, 2023). Daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktifitas farmakologi sebagai antibakteri, antimalaria, antiinflamasi dan antihama. Hal ini dikarenakan daun pepaya mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder yang dimanfaatkan sebagai obat (Waruwu et al, 2021).

Ekstrak daun pepaya memiliki aktivitas antimalaria karena kandungan bioaktif yang dapat menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum*, salah satu parasit penyebab malaria pada manusia. Skrining fitokimia terhadap daun pepaya bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang mungkin berperan dalam mekanisme antimalaria (Hasanah, 2019).

B. Uraian Ekstraksi

1. Ekstraksi

Salah satu cara untuk mendapatkan manfaat dari kandungan bahan alam adalah dengan mengambil sari atau memisahkan kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman tersebut. Cara yang paling umum digunakan untuk mendapatkan sari atau kandungan senyawa aktif pada suatu tanaman biasanya dilakukan dengan teknik ekstraksi (Sudarwati dan Fernanda, 2015).

2. Metode Ekstraksi

Menurut (Sudarwati dan Fernanda, 2015) secara umum metode ekstraksi dibedakan berdasarkan ada tidaknya proses pemanasan. Pemanasan ini sangat berpengaruh terhadap efektifitas proses ekstraksi juga bergantung pada senyawa target yang diharapkan setelah proses ekstraksi. Berikut ini jenis-jenis ekstraksi bahan alam yang sering dilakukan :

a. Ekstraksi Cara Dingin

Metode ini artinya tidak ada proses pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung, tujuannya untuk menghindari rusaknya senyawa yang dimaksud rusak karena pemanasan. Jenis ekstraksi dingin adalah maserasi dan perkolasi.

1) Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dengan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel.

2) Perkolasi

Perkolasi adalah proses penyarian simplisia dengan jalan melewati pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu percolator. Perkolasi bertujuan supaya zat berkhasiat tertarik seluruhnya dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan ataupun tidak tahan pemanasan.

b. Ekstraksi Cara Panas

Metode ini pastinya melibatkan panas dalam prosesnya. Dengan adanya panas secara otomatis akan mempercepat proses penyarian dibandingkan cara dingin. Metodenya adalah refluks, ekstraksi dengan alat soxhlet dan infusa.

1) Reflux

Salah satu metode sintesis senyawa anorganik adalah refluks, metode ini digunakan apabila dalam sintesis tersebut menggunakan pelarut yang volatil. Pada kondisi ini jika dilakukan pemanasan biasa maka pelarut akan menguap sebelum reaksi berjalan sampai selesai.

2) Soxhlet

Sokletasi adalah suatu metode atau proses pemisahan suatu komponen yang terdapat dalam zat padat dengan cara penyaringan berulang-ulang dengan menggunakan pelarut tertentu, sehingga semua komponen yang diinginkan akan terisolasi. Sokletasi digunakan pada pelarut organik tertentu dan dengan cara pemanasan.

3) Infusa

Infusa merupakan metode ekstraksi dengan pelarut air. Pada waktu proses infusasi berlangsung, temperatur pelarut air harus mencapai suhu 90°C selama 15 menit.

C. Sediaan Sirup

Sirup adalah sediaan sediaan cair berupa larutan yang mengandung sakarosa. Kecuali dinyatakan lain, kadar sakarosa $C_{12}H_{22}O_{11}$ tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 66% (Depkes RI., 1979). Kadar gula dalam sirup pada suhu kamar maksimum 66% sakarosa, bila lebih tinggi akan terjadi pengkristalan tetapi bila lebih rendah dari 62% maka sirup akan membusuk. Kadar gula dalam sirup pada suhu kamar maksimum 66% sakarosa, bila lebih tinggi akan terjadi pengkristalan tetapi bila lebih rendah dari 62% maka sirup akan membusuk (Anief, 2006).

Pernyataan lain menyatakan sirup merupakan sejenis minuman ringan berupa larutan kental dengan cita rasa beraneka ragam, biasanya mempunyai kandungan gula minimal 65%. Berdasarkan bahan baku, sirup dibedakan menjadi tiga, yaitu sirup esens, sirup glukosa, dan sirup buah-buahan (Yanuarto et al, 2022). Sediaan sirup biasanya digunakan karena selain mudah digunakan, sirup memiliki rasa yang manis dan aroma yang harum serta warna yang menarik sehingga disukai oleh berbagai kalangan terutama anak-anak dan masyarakat yang sulit menelan obat dalam bentuk sediaan oral lainnya (Fahriani, 2020).

D. Malaria

Malaria adalah penyakit yang mengancam jiwa yang disebarkan ke manusia melalui beberapa jenis nyamuk. Hal ini banyak ditemukan di negara-negara tropis. Penyakit ini dapat dicegah dan disembuhkan. Laporan malaria dunia yang terbaru menyatakan bahwa secara keseluruhan, bahaya ini menghambat kemajuan dalam perang global melawan malaria. Jumlah kasus malaria di seluruh dunia pada tahun 2022 mencapai 249 juta, jauh di atas perkiraan sebelum pandemi COVID-19. Hal Ini meningkat lima juta kasus dibandingkan tahun 2021 (WHO, 2023). Malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok risiko tinggi yaitu bayi, anak balita dan ibu hamil. Selain itu, malaria secara langsung menyebabkan anemia dan dapat menurunkan produktivitas kerja (Kementerian Kesehatan RI., 2019). Demam, kelelahan, muntah, sakit kepala, dan pucat karena kekurangan darah adalah gejala malaria umum. Kasus yang parah dapat menyebabkan kejang, gangguan kesadaran, sesak napas, atau bahkan kematian. Untuk mencegah penularan malaria dan mencegah komplikasi, penyakit malaria harus ditangani secara cepat dan tepat. Baik manusia maupun nyamuk *Anopheles* membutuhkan inang atau tempat untuk hidup parasit malaria, *Plasmodium*, yang memiliki siklus hidup yang kompleks (Putri, 2024).

Malaria disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*, dengan spesies yang paling berbahaya adalah *Plasmodium falciparum* karena tingkat virulensinya yang tinggi. Parasit ini memiliki siklus hidup yang kompleks yang melibatkan dua inang, yaitu manusia dan nyamuk *Anopheles*. Pada manusia, sporozoit yang masuk melalui gigitan nyamuk akan menuju hati dan menginfeksi sel hepatosit (fase eksoeritrositik). Selanjutnya berkembang menjadi merozoit yang dilepaskan ke dalam aliran darah dan menginfeksi eritrosit (fase eritrositik). Dalam eritrosit, parasit berkembang melalui stadium trofozoit dan skizon yang menyebabkan lisis sel darah merah, sehingga menimbulkan gejala klinis seperti demam periodik dan anemia. Sebagian parasit berkembang menjadi gametosit yang kemudian akan diambil oleh nyamuk untuk melanjutkan siklus hidupnya (Cowman et al., 2016; Ashley et al., 2018). Dalam pengembangan obat antimalaria, pemahaman terhadap target molekuler pada *Plasmodium* menjadi sangat penting, terutama dalam studi *in silico*. Salah satu target utama adalah proses detoksifikasi heme di dalam vakuola makanan parasit. Obat seperti klorokuin bekerja dengan menghambat polimerisasi heme menjadi hemozoin, sehingga menyebabkan akumulasi heme toksik yang membunuh parasit (Fidock et al., 2004). Selain itu, jalur metabolisme folat juga menjadi target penting, di mana obat seperti pirimetamin menghambat enzim dihydrofolate reductase (DHFR) yang berperan dalam sintesis DNA parasit. Target lain meliputi protein transporter membran, enzim protease, serta jalur metabolisme energi yang esensial bagi kelangsungan hidup parasit (Ashley et al., 2018). Namun demikian, penggunaan obat antimalaria saat ini menghadapi tantangan berupa munculnya resistensi, terutama pada *Plasmodium falciparum*. Mekanisme resistensi dapat terjadi akibat mutasi gen yang mengkode protein transporter seperti PfCRT (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter) dan PfMDR1 yang mempengaruhi distribusi obat dalam parasit. Mutasi ini menyebabkan penurunan akumulasi obat dalam vakuola makanan sehingga efektivitasnya berkurang. Selain itu, perubahan pada target enzim dan peningkatan sistem detoksifikasi juga berkontribusi terhadap resistensi (Fidock et al., 2004;

Cowman et al., 2016). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan kandidat obat baru yang mampu menargetkan protein atau jalur metabolisme lain pada *Plasmodium*. Pendekatan *in silico* menjadi salah satu metode yang penting dalam tahap awal penemuan obat karena mampu mengidentifikasi interaksi antara senyawa dengan target protein secara cepat dan efisien, sehingga mendukung proses skrining kandidat antimalaria baru sebelum dilakukan uji eksperimental lebih lanjut.

E. Studi *In Silico*

Pendekatan *in silico* adalah metode komputasi untuk menemukan kandidat obat baru (Afiansyah et al, 2023). Metode *in silico* memiliki kelebihan yaitu lebih murah, mendapatkan hasil yang lebih cepat, meminimalisir waktu dan tenaga (Li et al, 2017). Metode *in silico* adalah kajian penelitian dalam bidang biologi dan kimia yang berbasis komputasi. Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia yang memiliki sifat kimiawi. Tahapan analisis *in silico* dimulai memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi. Penggunaan metode *in silico* telah dilakukan untuk memprediksi efek farmokologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti (Bare et al, 2019). Metode *in silico* memiliki kelebihan, diantaranya dapat mengurangi penggunaan dari bahan, alat dan hewan percobaan yang berlebihan serta dapat menghemat dalam pembiayaan percobaan (Dona et al, 2019).

F. *KNAPSACK*

KNAPSACK merupakan platform database yang dikenal kredibel dalam menyediakan data senyawa metabolit tanaman dengan koleksi yang terus diperbarui (Lena et al, 2023). Database ini menghubungkan informasi antara spesies organisme, khususnya tumbuhan, dengan kandungan senyawa kimianya, seperti nama senyawa, struktur kimia, rumus molekul, serta sumber biologisnya. Prinsip kerja *KNAPSACK* adalah melakukan kurasi dan integrasi data dari berbagai publikasi ilmiah sehingga memungkinkan penelusuran senyawa berdasarkan nama organisme maupun berdasarkan struktur kimianya. Dalam penelitian ini, hasil pengambilan data dari *KNAPSACK* kemudian

diunifikasi dengan melengkapi data dalam lembar kerja terkait identitas senyawa berupa nama senyawa, rumus molekul, dan struktur kimia untuk keperluan analisis lanjutan (Yaligar dan Jyothi, 2020). Meskipun *KNAPSACK* merupakan database yang komprehensif, terdapat beberapa keterbatasan, antara lain ketergantungan pada data literatur yang tersedia, kemungkinan adanya duplikasi atau ketidakkonsistenan data, serta tidak semua senyawa memiliki informasi aktivitas biologis yang lengkap. Oleh karena itu, diperlukan analisis lanjutan untuk mengevaluasi potensi bioaktivitas senyawa.

G. *Way2drug*

Way2drug atau *PASS Online* digunakan untuk melakukan penyaringan potensi bioaktivitas senyawa secara *in silico*. Platform ini bekerja menggunakan metode *PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)*, yaitu dengan memprediksi aktivitas biologis suatu senyawa berdasarkan kesamaan struktur kimia terhadap senyawa yang telah diketahui aktivitasnya melalui pendekatan *structure–activity relationship (SAR)*. Tahapan analisis dilakukan dengan memasukkan struktur senyawa dalam bentuk *SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)* ke dalam sistem *Way2drug* (<http://Way2drug.com/passonline/>). Hasil prediksi kemudian ditampilkan dalam dua parameter utama, yaitu *Pa (probability of activity)* dan *Pi (probability of inactivity)*. Nilai *Pa* menunjukkan kemungkinan suatu senyawa memiliki aktivitas biologis tertentu, sedangkan *Pi* menunjukkan kemungkinan ketidakaktifan. Interpretasi hasil dilakukan dengan membandingkan nilai *Pa* dan *Pi*, di mana senyawa dinyatakan berpotensi aktif apabila memenuhi kriteria $Pa > Pi$. Selain itu, untuk memperoleh kandidat senyawa dengan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi, digunakan batas seleksi $Pa > 0,7$ (Annisa et al, 2024).

H. *Swiss ADME*

Pada proses dalam memprediksi *ADME* senyawa yang terkandung dalam suatu produk alam tertentu, dapat memanfaatkan sebuah perangkat lunak yang disebut dengan *Swiss ADME*. *Swiss ADME* adalah sebuah perangkat lunak yang dapat digunakan untuk menganalisis parameter *ADME*, sifat

farmakokinetik dan sifat yang memiliki kemiripan dengan obat dari satu atau beberapa molekul untuk mendukung penemuan obat. *Classyfire* dapat digunakan oleh para ahli maupun tidak ahli untuk melakukan prediksi dengan cepat parameter-parameter yang diinginkan untuk mengumpulkan informasi guna mendukung upaya penemuan obat (Daina et al, 2017). Selanjutnya sejumlah senyawa dalam *KNAPSACK* diidentifikasi untuk mendapatkan senyawa dengan kemiripan obat yang tinggi sesuai dengan kriteria *Lipinski Rules of Five* melalui database Swiss ADME (Yaligar dan Jyothi, 2020).

Uji *drug-likeness* merupakan langkah awal yang digunakan untuk membedakan antara molekul yang berpotensi sebagai obat dan yang tidak berdasarkan karakteristik dan sifat farmakokinetiknya (Article et al., 2021). Parameter druglikeness dirancang untuk menyaring molekul dengan kemungkinan besar menunjukkan bioavailabilitas oral yang baik pada manusia. Dalam studi ini, parameter yang digunakan ialah *Lipinski*, *Ghose*, *Veber*, *Egan* dan *Muegge*. *Lipinski's Rule of Five* memiliki aturan mencakup berat molekul, logP, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hydrogen untuk memprediksi bioavailabilitas oral (Lipinski, 2004). *Ghose* menilai senyawa berdasarkan logP, berat molekul, jumlah atom, dan volume molar dalam rentang tertentu (Ghose et al., 1999). *Veber rule* menilai jumlah rotatable bonds dan polar surface area (PSA) sebagai penentu permeabilitas membran dan penyerapan oral (Veber et al., 2002). *Egan rule* mengombinasikan nilai logP dan PSA untuk memprediksi kemampuan senyawa menembus membran biologis (Egan et al., 2000), sedangkan *Muegge* menggunakan parameter tambahan seperti jumlah cincin, atom polar, dan logP untuk menilai kesesuaian molekul secara farmakoforik (Muegge et al., 2001).

I. *Protox*

Protox Web Server merupakan lab virtual yang dapat memprediksi toksisitas molekul kecil (Banerjee et al., 2024). Prediksi toksisitas senyawa adalah komponen penting dalam proses desain obat. Perkiraan toksisitas komputasi tidak hanya lebih cepat daripada menghitung dosis toksik pada hewan, tetapi juga dapat mengurangi jumlah percobaan hewan yang dilakukan.

Protox web server memprediksi berbagai titik akhir toksisitas, termasuk toksisitas akut, hepatotoksitas, sitotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, imunotoksitas, dan hasil buruk pada jalur dan target toksisitas saat menjalankan uji toksisitas virtual. Hasil toksisitas oral akut yang diekspresikan sebagai LD50 (mg/Kg) dan kelas toksisitas yang sesuai untuk setiap senyawa yang teridentifikasi (Nursanti et al., 2023).

J. Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas

Studi farmakokinetik dan toksisitas merupakan salah satu parameter dalam pengembangan obat. Parameter farmakokinetik meliputi nilai absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat sedangkan nilai toksisitas merupakan faktor keamanan pada suatu komponen senyawa atau sediaan (Anwar et al, 2024). Toksisitas dan profil farmakokinetik merupakan hal penting dan tantangan besar dalam pengembangan obat baru (Reichel dan Lienau, 2016). Faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas suatu obat meliputi struktur kimia senyawa aktif obat, dosis, dan cara penggunaan (Alves et al, 2021). Analisis farmakokinetik bertujuan untuk mengetahui nasib obat dalam tubuh mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme hingga ekskresi obat. Analisis profil farmakokinetik sangat penting dilakukan karena bertujuan untuk mengetahui efektifitas dan keamanan obat (Chunarkar-Patil et al, 2024).

K. Formula

1. Master Formula

Tabel 2. 1 Formulasi Sirup (Herdaningsih. & Kartikasari., 2022)

Bahan	Formula			Kegunaan
	F1 %	F2 %	F3 %	
Ekstrak daun iler	3	4,5	6	Zat Aktif
Propilenglikol	12	12	12	Pelarut
Nipagin	0,2	0,2	0,2	Pengawet
Sirup simplex	Ad	Ad	Ad	Pemanis
	100 gr	100 gr	100 gr	

2. Modifikasi Formula

Tabel 2. 2 Formula Sirup Ekstrak Daun Pepaya Yang Telah Dmodifikasi

Bahan	Formula			Kegunaan	Jurnal Acuan Konsentrasi (Arifuddin et al., 2019)
	F1 %	F2 %	F3 %		
Ekstrak daun pepaya	10	15	20	Zat Aktif	
Propilenglikol	12	12	12	Pelarut	
Nipagin	0,2	0,2	0,2	Pengawet	
Sirup simplex	Ad	Ad	Ad	Pemanis	
	50 gr	50 gr	50 gr		

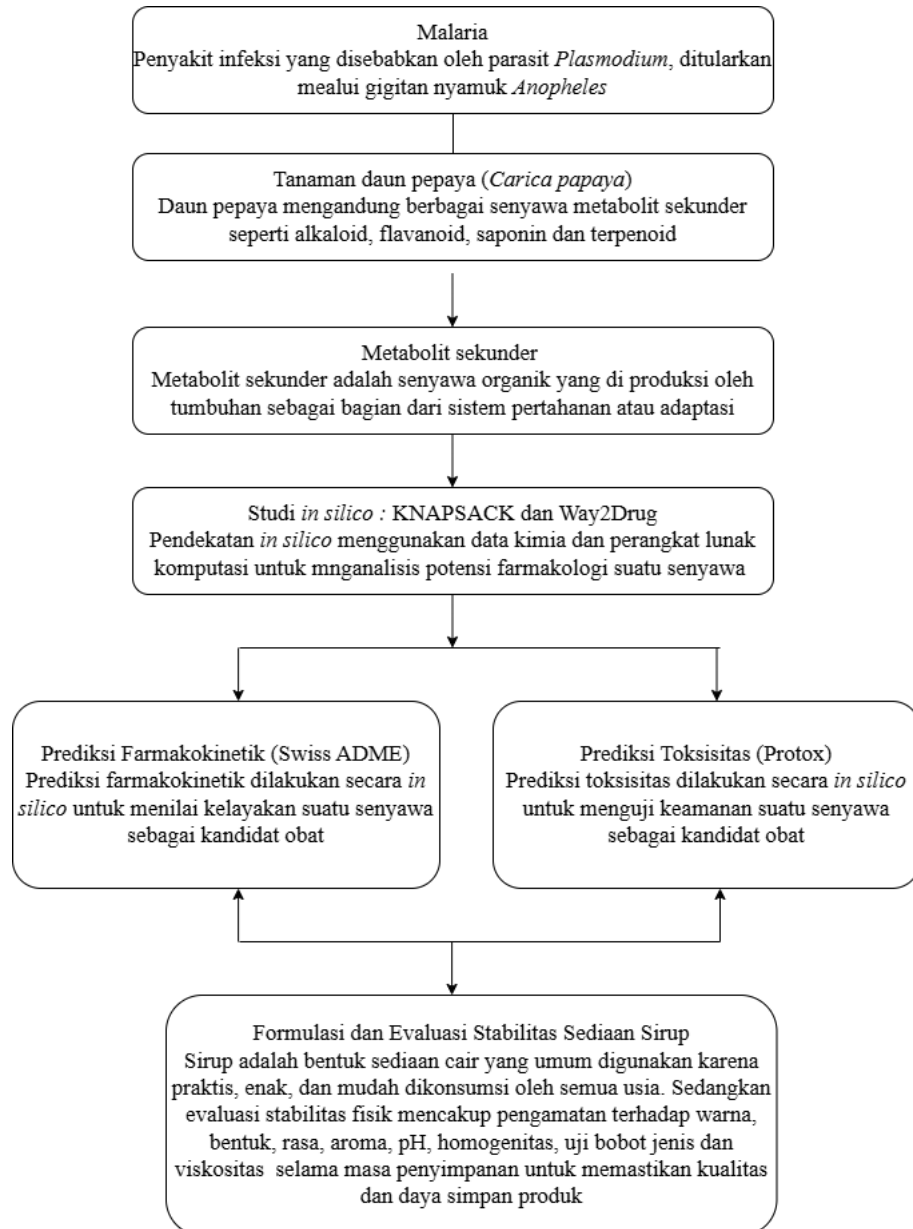
L. Monografi Bahan

1. Propilenglikol : Yang dapat membantu melarutkan zat aktif, misalnya propilenglikol (Fickri., 2019). Pemerian cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopik, penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Khasiat dan penggunaan sebagai pelarut (Depkes RI., 1979).
2. Nipagin : Nipagin sebagai pengawet dikarenakan dalam pembuatan sirup ini menggunakan sirupus simplex (Rowe et al, 2009). Nipagin memiliki pemerian berupa hablur kecil tidak berwarna atau serbuk hablur putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, serta memiliki sedikit rasa terbakar. Berdasarkan sifat kelarutannya, nipagin sukar larut dalam air dan benzen, namun mudah larut dalam etanol dan eter, serta larut dalam minyak, propilen glikol, dan gliserol (Depkes RI., 1979).
3. Sirup simpleks : Pemerian cairan jernih, tidak berwarna, penyimpanan dalam wadah tertutup rapat, ditempat sejuk. Sirup simpleks digunakan sebagai pemanis karena merupakan pemanis alami (Depkes RI., 1979).

M. Penelitian Terdahulu

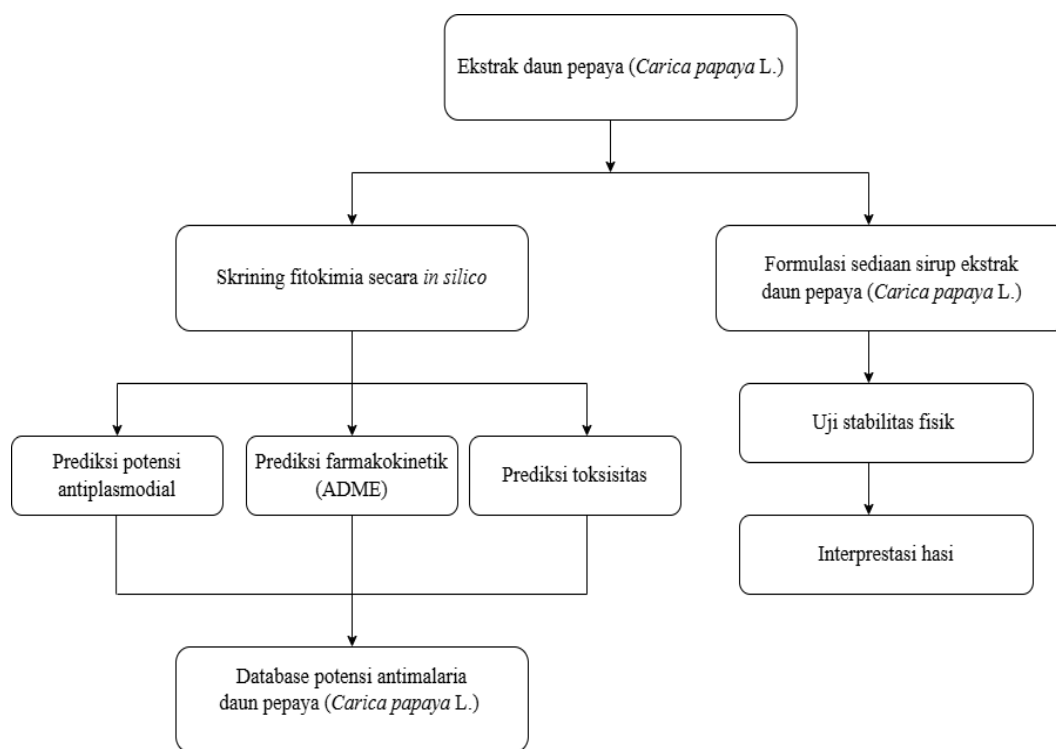
Menurut penelitian (Khairunnisa et al., 2023) menunjukkan bahwa daun pepaya mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol, yang memberikan potensi besar dalam pengembangan obat berbasis bahan alam. Uji fitokimia menunjukkan bahwa daun pepaya mungkin efektif dalam pengembangan pengobatan antimalaria alami menurut penelitian oleh (Dehi et al, 2025). Sedangkan menurut penelitian (Nadilla et al, 2025) pemanfaatan tanaman obat dalam bentuk sediaan sirup terus berkembang seiring meningkatnya minat masyarakat terhadap obat herbal yang praktis dan mudah dikonsumsi. Dapat disimpulkan bahwa sirup herbal memiliki potensi besar dalam pengembangan obat tradisional modern, namun perlu penelitian lebih lanjut untuk mendukung keamanan dan efektivitasnya secara ilmiah. Adapun penelitian yang dilakukan oleh (Arifuddin et al, 2019) menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 10%, 15% dan 20% bisa menghambat perkembangan malaria hingga 80%.

N. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

O. Kerangka Konseptual



Gambar 2.3 Kerangka Konseptual

P. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini merujuk pada batasan teknis dari variabel-variabel utama yang diteliti agar dapat diukur secara objektif. Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dimaksud adalah hasil ekstraksi bagian daun tanaman pepaya menggunakan pelarut tertentu (seperti etanol), yang mengandung senyawa metabolit sekunder dan digunakan sebagai bahan aktif utama dalam formulasi sediaan sirup. Skrining fitokimia secara *in silico* merujuk pada proses identifikasi dan analisis senyawa aktif dalam ekstrak daun pepaya menggunakan database kimia *KNAPSACK* secara komputerisasi. Prediksi potensi antiplasmodial dilakukan menggunakan perangkat lunak PASS Online, dengan indikator utama berupa nilai Pa (probabilitas aktif), di mana senyawa dikatakan memiliki potensi aktivitas biologis bila nilai $Pa \geq 0,7$. Prediksi farmakokinetik (ADME) mencakup analisis penyerapan, distribusi,

metabolisme, dan ekskresi senyawa secara *in silico*, yang menjadi penilaian awal terhadap kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. Prediksi toksisitas adalah estimasi potensi efek toksik senyawa seperti mutagenisitas atau karsinogenisitas menggunakan *Protox* dan senyawa dipilih jika tidak menunjukkan risiko toksik yang tinggi. Sementara itu, sediaan sirup ekstrak daun pepaya adalah bentuk sediaan cair yang mengandung bahan aktif tersebut, diformulasikan dengan tambahan pemanis, pengawet, dan pelarut. Stabilitas fisik sirup ditentukan melalui pengamatan terhadap parameter warna, bau, pH, dan viskositas selama masa penyimpanan untuk mengetahui apakah sirup berada dalam kondisi stabil yang sesuai standar mutu sediaan fitofarmaka.

2. Kriteria Objektif

Kriteria objektif dalam penelitian ini digunakan untuk memberikan batasan yang jelas dan terukur terhadap setiap variabel yang diamati. Metabolit sekunder dari daun pepaya (*Carica papaya* L.) dinyatakan valid jika senyawa tersebut teridentifikasi secara jelas dalam database *KNAPSACK* dan memiliki informasi struktur kimia yang lengkap. Prediksi potensi antiplasmodial senyawa ditentukan melalui nilai probabilitas aktivitas (P_a) yang diperoleh dari PASS Online, di mana senyawa dianggap memiliki potensi aktivitas jika nilai $P_a \geq 0,7$. Kemudian Penilaian farmakokinetik senyawa dilakukan dengan mempertimbangkan parameter ADME secara *in silico*, dan senyawa dinyatakan layak jika memenuhi kriteria bioavailabilitas yang baik. Penilaian toksisitas dengan menggunakan parameter toksisitas *Protox* untuk menguji keamanan suatu senyawa. Pada evaluasi sediaan sirup, kestabilan fisik dinilai berdasarkan parameter warna, bau, pH, dan viskositas, dengan kriteria stabil jika tidak terjadi perubahan mencolok selama masa penyimpanan pada konsentrasi ekstrak tertentu. Kriteria-kriteria ini digunakan sebagai dasar dalam analisis dan pengambilan keputusan selama proses penelitian.

Q. Hipotesis

1. Daun pepaya (*Carica papaya L.*) mengandung metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antiplasmodial berdasarkan data dari database *KNAPSACK*.
2. Senyawa dari daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang diperoleh dari database *KNAPSACK* memiliki potensi aktivitas antiplasmodial dengan nilai probabilitas aktivitas (P_a) $\geq 0,7$, serta menunjukkan profil farmakokinetik yang baik dan tingkat toksisitas yang rendah berdasarkan prediksi *in silico* menggunakan *Way2drug*, *SwissADME*, dan *Protox*.
3. Sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) dari 3 konsentrasi menunjukkan stabilitas fisik yang optimal ditinjau dari parameter organoleptik, pH, homogenitas, bobot jenis dan viskositas sediaan.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah komputasi dan eksperimental penelitian ini meliputi pembuatan simplisia, pembuatan ekstrak, pembuatan sediaan sirup dari ekstrak tanaman daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan aktivitas antimalaria secara studi *in silico*, parameter farmakokinetik dan toksisitas serta uji stabilitas fisik.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan desember-januari 2025 di laboratorium kimia dan laboratorium teknologi farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Palopo.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini yaitu tanaman daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang tua, diperoleh dari Kecamatan Belopa Kabupaten Luwu Provinsi Sulawesi Selatan.

2. Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel ekstrak tanaman daun pepaya (*Carica papaya* L.) tua yang ditandai dengan warna hijau tua, tekstur kasar, dan kondisi fisik yang baik tanpa kerusakan.

D. Jenis dan Sumber Data

1. Jenis data

Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari data primer dan data sekunder. Data primer diperoleh melalui hasil pengamatan langsung terhadap stabilitas fisik sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang meliputi parameter warna, rasa, aroma, bentuk, pH, homogenitas, uji bobot jenis dan viskositas pada berbagai konsentrasi ekstrak. Sedangkan data sekunder diperoleh melalui pendekatan *in silico*, berupa data metabolit sekunder daun pepaya dari database publik, serta hasil

prediksi potensi antipasmodial, farmakokinetik dan toksisitas senyawa menggunakan perangkat lunak.

2. Sumber data

Sumber data dalam penelitian ini berasal dari beberapa basis data dan referensi ilmiah yang relevan. Informasi mengenai metabolit sekunder daun pepaya diperoleh dari *KNAPSACK* Family Database, yaitu basis data biokimia tanaman. Prediksi potensi antiplasmodial dilakukan secara *in silico* menggunakan *Way2drug* (PASS Online), Prediksi Farmakokinetik menggunakan Swiss ADME dan Prediksi Toksisitas menggunakan *Protox*. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan literatur ilmiah seperti jurnal, artikel penelitian, dan buku sebagai landasan teori dan pembandingan hasil analisis. Untuk data primer, sumber data berasal dari hasil eksperimen langsung di laboratorium, berupa pengamatan stabilitas fisik sediaan sirup yang diformulasikan dengan konsentrasi ekstrak yang bervariasi.

E. Instrumen Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu gelas ukur, timbangan analitik, mortir dan stamper, gelas beaker, batang pengaduk, gelas ukur, botol sirup, blender, ayakan, mesh 60, rotary evaporator, tabung reaksi, pipet tetes, stopwatch, piknometer, alat uji pH dan viscometer. Hardware yang akan digunakan pada penelitian ini adalah laptop avita Prosesor Intel® Celeron N4000 RAM, Memori LPDDR4 4 GB dan penyimpanan SSD SATA M.2 128GB serta layar 14 inci. Software yaitu *KNAPSACK*, digunakan untuk mengetahui senyawa metabolit yang terkandung dalam tanaman, dapat diakses di <https://www.KNAPSACKfamily.com/> *Way2drug* digunakan untuk mengetahui potensi antiplasmodial dan berdasarkan data dari *Way2drug* dapat diakses <https://www.Way2drug.com/passonline/> PASSOnline, Swiss ADME digunakan untuk memprediksi farmakokinetik untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat dapat diakses di http://www.SwissADME.ch/#_swiss_adme dan *Protox* digunakan untuk

memprediksi toksisitas senyawa- senyawa dapat di akses di <https://tox.charite.de/Protox3/index.php?site=home>.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstrak daun pepaya, propilenglikol, nipagin, sirup simplex, kertas saring dan etanol 70%.

F. Prosedur Penelitian

1. Studi *in silico* tanaman untuk mengetahui adanya aktivitas antiplasmodial

a) KNAPSACK

Identifikasi senyawa metabolit sekunder dari daun *Carica papaya L.* dilakukan menggunakan database *KNAPSACK* melalui sistem *KNAPSACK* Core System. Proses analisis diawali dengan mengakses situs <https://www.KNAPSACKfamily.com/>. Pada halaman utama, dipilih menu pencarian berdasarkan organisme (*organism search*), kemudian nama ilmiah tanaman yaitu *Carica papaya L.* dimasukkan pada kolom pencarian dengan kategori “*All Types*” untuk menampilkan seluruh jenis metabolit sekunder yang tersedia. Hasil pencarian berupa daftar senyawa yang dilaporkan terdapat pada *Carica papaya L.* Pada tahap ini, data yang digunakan difokuskan pada struktur kimia senyawa dalam bentuk SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) yang tersedia pada database. Struktur SMILES tersebut kemudian dicatat dan digunakan sebagai input pada tahap analisis selanjutnya menggunakan platform *in silico*.

b) WayDrug

Prediksi potensi bioaktivitas senyawa dilakukan menggunakan platform *Way2drug* melalui fitur PASS Online. Analisis dimulai dengan mengakses situs <http://Way2drug.com/passonline/> dan melakukan login menggunakan akun yang telah terdaftar. Selanjutnya dipilih menu “*Go for Prediction*” dan dilanjutkan dengan memilih opsi “*Predict New Compound*”. Struktur senyawa yang diperoleh dari database dimasukkan dalam bentuk SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) ke dalam kolom input yang tersedia. Setelah

itu, dilakukan proses prediksi dengan menekan tombol “Run Prediction”. Hasil analisis berupa nilai P_a (*probability of activity*) dan P_i (*probability of inactivity*) untuk berbagai aktivitas biologis. Interpretasi hasil dilakukan dengan membandingkan nilai P_a dan P_i , di mana senyawa dinyatakan berpotensi aktif apabila memenuhi kriteria $P_a > P_i$, dan aktivitas yang lebih signifikan ditunjukkan pada nilai $P_a > 0,7$. Senyawa yang memenuhi kriteria tersebut dipilih untuk dianalisis lebih lanjut.

c) *Swiss ADME*

Prediksi parameter farmakokinetik dilakukan menggunakan *SwissADME* yang dapat diakses melalui http://www.SwissADME.ch/#swiss_adme. Struktur senyawa dalam format SMILES dimasukkan ke dalam kolom input pada halaman utama, kemudian proses analisis dijalankan dengan menekan tombol “Run”. Hasil analisis yang diperoleh meliputi parameter ADME (*absorption, distribution, metabolism, excretion*), seperti absorpsi gastrointestinal (*GI absorption*), kemampuan penetrasi sawar darah otak (BBB permeant), interaksi dengan enzim sitokrom P450. Selain itu, dilakukan evaluasi *drug-likeness* berdasarkan aturan *Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge*. Data yang diperoleh digunakan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat

d) *Protox*

Prediksi toksisitas senyawa dilakukan menggunakan *Protox-II* yang diakses <https://tox.charite.de/Protox3/index.php?site=home>. Proses analisis dimulai dengan memilih menu “*Toxicity Prediction*”, kemudian struktur senyawa dimasukkan dalam format *SMILES* atau nama senyawa pada kolom input yang tersedia. Selanjutnya, prediksi dilakukan dengan menekan tombol “*Predict*”. Hasil yang diperoleh berupa nilai LD_{50} (mg/kg), kelas toksisitas (kelas 1–6), serta prediksi toksisitas spesifik seperti hepatotoksitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, dan imunotoksitas. Interpretasi hasil dilakukan

dengan mempertimbangkan bahwa semakin tinggi nilai LD₅₀ dan semakin rendah kelas toksisitas (kelas 4–6), maka senyawa tersebut memiliki tingkat keamanan yang lebih baik. Data hasil prediksi kemudian digunakan untuk membandingkan profil toksisitas antar senyawa.

2. Penyiapan sampel daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Dimulai dengan pengambilan sampel kemudian dicuci bersih dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang melekat. Setelah itu dilakukan proses sortasi awal guna memisahkan bagian tanaman yang tidak layak digunakan. Selanjutnya, tanaman dirajang menjadi ukuran kecil untuk mempercepat dan mempermudah proses pengeringan. Proses pengeringan dilakukan dengan cara diangin-anginkan di tempat teduh, tidak terkena sinar matahari langsung, guna menghindari kerusakan senyawa aktif yang bersifat fotosensitif. Setelah kering, dilakukan sortasi kembali untuk memastikan bahan benar-benar bersih. Tanaman kering kemudian dihancurkan menggunakan blender hingga menjadi serbuk simplisia yang siap digunakan untuk proses ekstraksi (Dehi et al., 2025).

3. Pembuatan Ekstrak

Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi, yaitu dengan merendam serbuk daun pepaya sebanyak 300 gram menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 1800 mL selama 3×24 jam. Selama proses maserasi dilakukan pengadukan setiap hari agar senyawa aktif dapat tersari secara optimal. Maserat yang diperoleh kemudian disaring dan diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental (Wijaya et al., 2023).

4. Pembuatan Sediaan Sirup

Pembuatan sirup dilakukan dengan melarutkan nipagin dalam propilen glikol di dalam beaker glass, kemudian diaduk hingga larut sempurna. Selanjutnya, ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) ditambahkan ke dalam campuran tersebut dan diaduk hingga homogen. Setelah campuran homogen, sirupus simplex ditambahkan secara bertahap

sambil diaduk hingga seluruh bahan tercampur merata. Pengadukan dilanjutkan hingga diperoleh sediaan sirup yang homogen.

5. Evaluasi Sediaan Sirup

a) Pengujian organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk mengevaluasi kualitas sediaan sirup berupa bentuk, warna, rasa, aroma (Noval et al., 2020).

b) Uji pH

Pada uji pH, pH yang baik untuk sediaan sirup adalah 4-8 (Depkes RI.,1979). Uji pH dilakukan dengan menggunakan pH universal, dengan cara yaitu peneliti menuangkan sedikit dari formula tersebut ke dalam gelas beaker. Kemudian mencelupkan kertas pH universal ke dalam sediaan tersebut (Asrina., 2020).

c) Uji homogenitas

Uji homogenitas untuk melihat ada tidaknya gumpalan atau endapan dalam larutan (Damayanti et al., 2024). Cara uji homogenitas yaitu dengan cara menggunakan kertas putih sebagai latar belakang dan dilihat dengan indera penglihatan menggunakan bantuan senter. Kemudian diamati apakah masih terdapat partikel yang belum larut (Gunawan dan Simaremare, 2016)

d) Uji bobot jenis

Ditimbang piknometer 25 mL kosong (W1) dan kemudian diisi dengan sediaan sirup yang diuji hingga penuh kemudian ditimbang lagi (W2). Dihitung selisih antara W2 dengan W1, untuk memperoleh berat elixir (W3). Berat jenis sirup = $W3/25 \text{ mL (Vsampel)}$ (Puspitasari dan Na'imah, 2023). Nilai berat jenis sirup yang baik adalah $\geq 1,2 \text{ g/mL}$. Pengukuran berat jenis dilakukan dengan menggunakan piknometer (Fardin dan Putrisari, 2022).

e) Uji viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan mengambil 50 mL sirup ekstrak daun pepaya dan dituang ke dalam beaker glass. Disiapkan viskometer brookfield dan pasang spindle nomor 3 kemudian spindle diturunkan

sampai terendam oleh cairan sirup dengan memutar revolvernya. Setelah itu, pilih kecepatan peputarannya yaitu 50 rpm. Kemudian amati kecepatan yang muncul di monitor viscometer (Yanuarto et al, 2022).

G. Teknik Pengumpulan Data

1. Data primer

Data primer diperoleh melalui hasil pengamatan langsung terhadap stabilitas fisik sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.), yang meliputi warna, rasa, aroma, bentuk, pH, homogenitas, bobot jenis dan viskositas pada berbagai konsentrasi ekstrak.

2. Prosedur penelitian

Prosedur penelitian ini dimulai dengan ekstraksi daun pepaya dilanjutkan dengan uji *in silico* untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif sebagai antimalarial terhadap target protein, uji prediksi potensi antiplasmodial, farmakokinetik dan toksisitas. Selajutnya dilakukan formulasi sediaan sirup menggunakan bahan tambahan yang sesuai lalu di uji stabilitas fisik meliputi uji warna, bau, pH, homogenitas, bobot jenis dan kestabilan dalam penyimpanan.

3. Data sekunder

Data sekunder diperoleh melalui pendekatan *in silico*, berupa data metabolit sekunder daun pepaya dari database publik, serta hasil prediksi potensi antiplasmodial, prediksi farmakokinetik dan toksisitas senyawa menggunakan perangkat lunak.

H. Analisis Data

Data yang diperoleh dari *KNAPSACK* dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi metabolit sekunder daun pepaya. Senyawa yang terdeteksi kemudian dianalisis menggunakan *Way2drug* (PASS Online) untuk memprediksi potensi aktivitas antiplasmodial. Untuk farmakokinetik menggunakan *Swiss ADME* secara *in silico*. Kemudian toksisitas menggunakan *Protox*. Sementara itu data stabilitas fisik sirup dievaluasi berdasarkan pengamatan warna, rasa, aroma, bentuk, pH, homogenitas, bobt

jenis dan viskositas pada berbagai konsentrasi ekstrak. Hasil disajikan dalam bentuk tabel untuk menentukan konsentrasi ekstrak yang paling stabil secara fisik.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. *In Silico*

1. *KNAPSACK*

Berdasarkan hasil identifikasi menggunakan database *KNAPSACK*, diperoleh sebanyak 456 senyawa metabolit sekunder yang dilaporkan terdapat pada daun pepaya (*Carica papaya* L.). Senyawa-senyawa tersebut berasal dari berbagai golongan metabolit sekunder yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis. Data lengkap senyawa hasil identifikasi dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Daftar Senyawa Hasil Identifikasi Database *KNAPSACK* pada Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebelum Proses Seleksi

No	Nama Senyawa	No	Nama Senyawa
1	Gibberellin A1	229	Propionic acid
2	Gibberellin A3	230	alpha-Curcumene
3	Gibberellin A35	231	Acetone
4	Gibberellin A55	232	2,6-Dimethyl-2,4,6-octatriene
5	1,8-Cineol	233	Decane
6	Espatulenol	234	Isopropyl alcohol
7	p-Coumaric acid	235	3-Methyl-butanal
8	(+)-beta-Eudesmol	236	cis-2-Hexenol
9	Salicylic acid	237	cis-3-Hexenyl acetate
10	Benzoic acid	238	Hexane
11	(2E)-2-Hexanal	239	2-Ethyl-1-hexanol
12	(E)-2-Hexenol	240	2-Methyl-1-butanol
13	trans-3-Hexenol	241	Acetal
14	cis-3-Hexen-1-ol	242	3-hydroxy-2-Butanone
15	Hexanal	243	Butanal
16	Hexan-1-ol	244	2,3-Butanedione
17	(-)-Podophyllotoxin	245	Ethyl 3-hydroxybutyrate
18	p-Coumaryl alcohol	246	Ethyl butanoate
19	Coniferyl alcohol	247	Ethyl formate

20	Caffeic acid	248	Ethyl-3-methylbutanoate
21	Phenylacetic acid	249	Ethyl lactate
22	alpha-Pinene	250	Ethyl linolenate
23	beta-Pinene	251	Ethyl oleate
24	Limonene	252	Ethyl palmitate
25	cis-beta-Ocimene	253	Ethyl octadecanoate
26	(E)-geraniol	254	Isoamyl alcohol
27	beta-Myrcene	255	2-methyl-1-propanol
28	alpha-Terpinolene	256	Isobutyl acetate
29	trans-beta-Ocimene	257	Lactic acid
30	15,15'-cis-Phytoene	258	Methyl butanoate
31	Geranylgeranyl diphosphate	259	1-Propanol
32	Lycopene	260	1-Methylnaphthalene
33	15-cis-Phytofluene	261	2-Methyl-2-pentenal
34	beta-Carotene	262	Levulinic acid
35	beta-Cryptoxanthin	263	Malic acid
36	gamma-Carotene	264	Methyl caprylate
37	Zeaxanthin	265	Methyl myristate
38	zehta-carotene	266	Toluene
39	Hesperidin	267	Galactaric acid
40	Naringenin	268	2-Pentanone
41	alpha-D- Galactopyranose	269	5-Methyl-2-hexanone
42	alpha-D-Glucose	270	Benzothiazole
43	Sedoheptulose	271	Creatine
44	Cellobiose	272	Palmitelaidic acid
45	Raffinose	273	Cadinene
46	D-Sucrose	274	(+)-Dehydrolinalool
47	Inositol	275	8-Hydroxylinalool
48	Acetic acid	276	8-Hydroxylinalool
49	Adipic acid	277	14-Methylpentadecanoic acid methyl ester

50	(+)-Ascorbic acid	278	1-Ethyl-3,5-dimethylbenzene
51	Butanoic acid	279	2,3-Dimethylnaphthalene
52	Fumaric acid	280	2,5-Dimethoxymandelic acid
53	3-Methylbutanoic acid	281	2,5-Dimethylpyrazine
54	L-(-)-Malic acid	282	2,6-Dimethylpyrazine
55	Pyruvic acid	283	2-Deoxygalactopyranose
56	Succinic acid	284	2-Methylpyrazine
57	pentanoic acid	285	2-Penten-1-ol
58	Capric acid	286	2-Propylheptanol
59	Caproic acid	287	3,4-Dimethoxymandelic acid
60	Lauric acid	288	3,7-Dimethyl-1,5-octadiene-3,7-diol
61	Octadecanoic acid	289	3-Hydroxyflavone
62	Dimethyl disulfide	290	3-Methyl-5-propylnonane
63	2-Heptanone	290	5beta-Pregnan-17-ol
64	Naphthalene	291	5-Hydroxyconiferaldehyde
65	1-Octanol	292	Methyl 8,11,14-docosatrienoate
66	n-Pentadecane	293	Acetamide
67	Ethyl acetate	294	Benzeneacetonitrile
68	gamma-Nonalactone	295	Bergamotene
69	GABA	296	Ethylbenzene
70	L-Asparagine	297	Ethyl crotonate
71	L-Citrulline	298	Ethyl heptanoate
72	L-Glutamic acid	299	cis-3-Hexenyl butyrate
73	L-Histidine	300	Ethyl 3-hydroxyhexanoate
74	Tryptamine	301	Coumaric acid
75	Caffeine	302	Caffeoyl alcohol
76	Trigonelline	303	D-Turanose
77	Carpaine	304	Dibutyl phthalate
78	2-Phenylethanol	305	Ethyl benzoate
79	3,4-Dihydroxybenzoic acid	306	Carbonic acid, pentadecyl propyl ester
80	Vanillic acid	307	Ethyl isobutyrate

81	Danielone	308	gamma-Caprolactone
82	3-O-Caffeoylquinic acid	309	Geranic acid
83	Cinnamaldehyde	310	Glycylglycine
84	Coniferaldehyde	311	Gulose
85	Ferulic acid	312	Lilac alcohol
86	Sinapaldehyde	313	Methyl heptanoate
87	Sinapic acid	314	FEMA 2752
88	Sinapyl alcohol	315	Methyl 2-methylbutanoate
89	p-Cymene	316	neo-Inositol
90	(+)-Linalool	317	Norphytane
91	alpha-Terpinene	318	Omal
92	gamma-Terpinene	319	1-Penten-3-ol
93	beta-Caryophyllene	320	3-Pentanol
94	alpha-Farnesene	321	Pentaric acid
95	alpha-Caryophyllene (obsol.)	322	Phytane
96	Nerolidol	323	1,2,3,4-Tetramethylbenzene
97	alpha-Zingiberene	324	Pyrazine
98	(E,E,E)-Geranylgeraniol	325	Ribonic acid
99	Cholesterol	326	Sorbopyranose
100	Antheraxanthin	327	L-(-)-Sorbose
101	alpha-Carotene	328	1-Cyclohexylbutane
102	delta-Carotene	329	2-Phenylpropane
103	beta-Carotene 5,6-epoxide	330	2-Butanol
104	alpha-Cryptoxanthin	331	2-Butanone
105	Lutein	332	Blekin
106	Mutatochrome	333	12,13-Didehydrocarpaine
107	Neoxanthin	334	Dehydrocarpaine II
108	Violaxanthin	335	psi-Carpaine
109	Kaempferol	336	1,2,3-Trimethyl benzene

110	Quercetin	337	1,3,5-Trimethylbenzene
111	Kaempferol 3-rutinoside	338	2-Methylpropyl 2-methylbutanoate
112	Clitorin	339	3-Hexanol
113	Quercetin 3-rutinoside	340	cis-2-Penten-1-ol
114	Manghaslin	341	Diisobutyl phthalate
115	Myricitrin	342	Ethyl 9,12-octadecadienoate
116	beta-Bisabolene	343	Butylbenzene
117	alpha-Linolenic acid	345	o-Xylene
118	Cinnamoyl-CoA	346	3-Epigibberellin A1
119	Feruloyl-CoA	348	trans-Linalool 3,7-oxide
120	p-Coumaroyl CoA	349	Chloroquine
121	caffeoyl-CoA	350	2-Phenylethyl methacrylate
122	Sinapoyl-CoA	351	1,3,7-Octatriene
123	D-Xylose	352	Benzyl n-butyrate
124	Choline	353	Propylbenzene
125	5-Hydroxyferulic acid	354	gamma-Octalactone
126	5-Hydroxyconiferyl alcohol	355	1-Ethoxy-1-methoxyethane
127	Benzylglucosinolate	356	gamma-Heptalactone
128	5-Hydroxyferuloyl-CoA	357	Propyl butyrate
129	Tridecanoic acid	358	Isoamyl butyrate
130	Pentadecanoic acid	359	Propyl propanoate
131	Heptadecanoic acid	360	p-Xylene
132	Caffeoyl aldehyde	361	1,2-Dibromoethane
133	Benzeneacetaldehyde	362	2-Octanone
134	Hexadecanal	363	Palmitoleic acid methyl ester
135	Citric acid	364	3-[2-(3-Hydroxyphenyl)ethyl]-4-[2-[6-(2-phenylethylamino)hexylamino]ethyl]benzene-1,2-diol, dihydrochloride
136	2,6-Dimethyl-1,3,5,7-	365	4-Ethyltoluene

	octatetraene		
137	Isopropylcyclohexane	366	Benzyl 3-hydroxybutanoate
138	(+)-Limonene	367	2-Hexenoic acid
139	beta-Phellandrene	368	2,6-Di-tert-butylphenol
140	(-)-Germacrene D	369	Butyl benzoate
141	Isocaryophyllene	370	Methyl (E)-2-hexenoate
142	Benzyl benzoate	371	Methyl 5-oxohexanoate
143	Ethanol	372	Vitamin E
144	D-Galactose	373	Heptane
145	(-)-delta-Cadinol	374	Isopropyl 2,5-dihydroxybenzoate
146	trans-alpha-Bergamotene	375	Methyl 3-hydroxybutanoate
147	Geranyl linalool	376	trans-2-Pentenol
148	(9Z)-beta, beta-Carotene	377	1-Hexen-3-one
149	(13Z)-beta, beta-Carotene	378	3,7-Dimethyl-2, 6-octadienyl acetate
150	9-cis-Lycopene	379	2-Tridecanol
151	(13Z)-Lycopene	380	Methyl 2-methylthioacetate
152	Alternariol	381	Propylcyclohexane
153	gamma-Decalactone	382	1,1-Diethoxy-2-methylpropane
154	(E)-2-Decenal	383	Methyl 2-hydroxy-3-methylbutanoate
155	(E)-beta-Ocimene	384	Ethyl nonadecanoate
156	(E)-Geranyl acetone	385	Methyl crotonate
157	cis-beta-Farnesene	386	Luteoxanthin
158	1-Octen-3-ol	387	2-Hexyl-1-octanol
159	Furfuryl alcohol	388	Ethyl 5-hydroxyhexanoate
160	2-Methylpropanoic acid	389	Methylcarbamate
161	4-Terpineol	390	Methyl 3-hydroxyhexanoate
162	4-Vinyl guaiacol	391	Isoamyl hexanoate

163	5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde	392	2,4,4-Trimethylcyclohexanone
164	alpha-Terpineol	393	Isoamyl decanoate
165	Benzenemethanol	394	Benzyl methacrylate
166	beta-Ionone	395	Allyl cyclohexanepropionate
167	Cinnamic acid	396	Carpamic acid
168	cis-Carveol	397	Ethyl (E)-2-hexenoate
169	Decanal	398	p-Ethylguaiaicol
170	1-Dodecanol	399	(5R)-5-Ethenyltetrahydro-alpha, alpha, 5-trimethyl-2-furanmethanol
171	Ethyl-2-methylbutanoate	400	p-Menth-1-en-9-al
172	Ethyl linoleate	401	Methyl 2-hydroxybutanoate
173	Furfural	402	trans-Neoxanthin
174	Methyl hexadecanoate	403	Methyl 2-hydroxy-2-methylbutanoate
175	Linoleic acid, methyl ester	404	Sec-Butyl benzoate
176	Methyl oleate	405	2-Butenoic acid
177	Methyl salicylate	406	cis-Lutein
178	5-Caffeoylquinic acid	407	Methyl propyl sulfide
179	Nonadecane	408	Methyl 2-hydroxy-4-methylpentanoate
180	Nonadienal	409	Ethyl pentadecanoate
181	Nonanoic acid	410	Methyl 2-hydroxy-3-methylpentanoate
182	n-Octadecane	411	(-)-alpha-Phellandrene
183	Octanal	412	Allyl octanoate
184	p-Coumaraldehyde	413	Methyl 4-oxooctanoate
185	Retinol	414	Methyl(Z)-2-butenate
186	Benzyl isothiocyanate	415	Ethyl (methylthio)acetate
187	D-Fructose	416	Alloxanic acid

188	Methyl benzoate	417	Melarsoprol
189	Quinic acid	418	Metoprolol
190	Benzaldehyde	419	Ethyl 2-hydroxyhexanoate
191	trans-Furanoid linalool oxide	418	2-Methylthioethanol
192	Z-Furanoid linalool oxide	419	1-Heptanol
193	cis-Linalool oxide pyranoid	420	all-trans-Phytofluene
194	6-Methyl-5-hepten-2- one	421	Malonaldehyde
195	Cichoric acid	423	Ethyl 9-hexadecenoate
196	Heptanal	424	Methyl isobutyrate
197	2,6,6-Trimethyl-2- cyclohexene-1,4-dione	425	Methyl propanoate
198	Carvone	426	Methyl thiocyanate
199	trans-Farnesol	427	Methyl 3-hydroxypentanoate
200	3-Methyl butyl acetate	428	Ethyl palmitoleate
201	Methyl geranate	429	Miltefosine
202	4-Heptanone	430	2,3-Pentanedione
203	Benzyl acetate	431	2-Pentanol
204	beta-Damascenone	432	Methyl 2-furoate
205	Butyl butyrate	433	1-Ethyl-2-methylbenzene
206	Citronellyl acetate	434	3-Ethyltoluene
207	Ethyl decanoate	435	Methyl (E)-2-butenate
208	Ethyl hexanoate	436	3-Penten-2-one
209	Ethyl octanoate	437	Butyl hexanoate
210	Ethyl laurate	438	Benzyl crotonate
211	Ethyl myristate	439	Ethyl 9-hexadecenoate
212	Ethyl propanoate	440	(1S,3R,4R,5S,6R)-(-)-4,5- Epoxy-carane
213	Hexadecane	441	delta-Octalactone
214	Methyl caprate	442	Methyl oct-2-enoate

215	Methyl laurate	443	Ethyl 2-octenoate
216	1,3-Dimethylbenzene	444	Ethyl (Z)-4-decenoate
217	1-Pentanol	445	2-Methyl-2-butanol
218	1-Penten-3-one	446	2-(1-Adamantyl)propan-2-ol
219	Cyclohexylmethane	447	Gurjunene
220	n-Tetradecane	448	Methyl 3-methyl-2-butenate
221	2-Pentadecanone	449	Butylparaben
222	2-Tridecanone	450	Isoamyl benzoate
223	(-)-beta-Elementene	451	1,2,4-Trimethylbenzene
224	2-Hexanol	452	Thiobenzoic acid
225	Heptyl ether	453	(z)-7-Tetradecenal
226	Isopropyl butyrate	454	Palmitic acid
227	Myristoleic acid	455	Palmitoleic acid
228	Octanoic acid	456	Methyl crotonate

Jumlah senyawa yang cukup besar menunjukkan bahwa daun pepaya memiliki kandungan kimia yang beragam dan berpotensi memiliki aktivitas biologis. Namun, tidak seluruh senyawa memiliki aktivitas yang relevan sebagai kandidat antiplasmodial. Oleh karena itu, dilakukan tahap seleksi lanjutan menggunakan *PASS Online (Way2Drug)* untuk memprediksi aktivitas biologis masing-masing senyawa terhadap aktivitas ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor berdasarkan nilai *probability of activity* (Pa) dan *probability of inactivity* (Pi). Aktivitas *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor* berkaitan dengan penghambatan kompleks sitokrom bc1 pada rantai transpor elektron mitokondria *Plasmodium* yang berperan dalam respirasi dan produksi energi parasit malaria. Senyawa dengan nilai Pa >0,7 diprediksi memiliki kemungkinan tinggi menunjukkan aktivitas biologis secara eksperimental (Lagunin et al., 2000). Hasil seleksi menunjukkan bahwa dari total 456 senyawa yang teridentifikasi, hanya lima senyawa yang memiliki potensi aktivitas antiplasmodial tinggi, yaitu kaempferol, quercetin, dehydrocarpaine II, linoleic acid, dan carpaine. Kelima senyawa tersebut selanjutnya dianalisis

lebih lanjut menggunakan *PASS Online (Way2Drug)*, *SwissADME*, dan *Protox-II*.

2. *Way2drug*

Tabel 4. 2 Hasil Prediksi Biologis (*Way2drug / PASS Online*)

No	Senyawa	Aktivitas Biologis	Pa	Pi	Interpretasi
1	Kaempferol	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	0,923	0,004	Potensi aktivitas sangat tinggi
2	Quercetin	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	0,900	0,005	Potensi aktivitas tinggi
3	Dehydrocarpaine II	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	0,865	0,013	Potensi aktivitas tinggi
4	Linoleic acid	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	0,843	0,019	Potensi aktivitas tinggi
5	Carpaine	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	0,750	0,050	Potensi aktivitas sedang

Berdasarkan Tabel 4.2, Berdasarkan hasil prediksi PASS pada penelitian ini, senyawa kaempferol, quercetin, dehydrocarpaine II, linoleic acid, dan carpaine memiliki nilai Pa lebih besar dibandingkan nilai Pi terhadap aktivitas *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor*, sehingga diprediksi berpotensi memiliki aktivitas antiplasmodial. Suatu senyawa diprediksi memiliki aktivitas biologis apabila nilai Pa lebih besar dibandingkan nilai Pi. Menurut metode PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), senyawa dengan nilai $Pa > 0,7$ diprediksi memiliki kemungkinan tinggi untuk menunjukkan aktivitas biologis secara eksperimental, nilai Pa pada rentang 0,3–0,7 menunjukkan kemungkinan aktivitas sedang dan masih memerlukan pembuktian lebih lanjut, sedangkan nilai $Pa < 0,3$ menunjukkan kemungkinan aktivitas yang rendah (Lagunin et al., 2000).

Senyawa dengan nilai Pa tertinggi adalah kaempferol dengan nilai Pa sebesar 0,923 dan Pi 0,004. Nilai tersebut menunjukkan probabilitas aktivitas biologis yang sangat tinggi sebagai *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor*. Aktivitas ini berkaitan dengan penghambatan kompleks sitokrom bc1 pada rantai transpor elektron mitokondria Plasmodium yang berperan penting dalam respirasi dan produksi energi parasit malaria. Penghambatan kompleks tersebut dapat menyebabkan terganggunya transfer elektron, penurunan sintesis ATP, serta kolapsnya potensial membran

mitokondria sehingga menghambat pertumbuhan dan kelangsungan hidup parasit. Mekanisme ini serupa dengan kerja obat antimalaria *Atovaquone* yang bekerja dengan menghambat kompleks sitokrom bc1 mitokondria *Plasmodium* (Birth et al., 2014). Menurut Tasdemir et al. (2006) juga melaporkan bahwa kaempferol memiliki aktivitas antiplasmodial terhadap *Plasmodium falciparum* melalui gangguan fungsi mitokondria dan metabolisme energi parasit.

Senyawa quercetin menunjukkan nilai Pa sebesar 0,900 dan Pi 0,005 sebagai *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor*. Nilai tersebut menunjukkan probabilitas aktivitas biologis yang tinggi dan mendukung potensinya sebagai agen antiplasmodial. Quercetin merupakan golongan flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas antiparasit dan antioksidan kuat. Penelitian Tasdemir et al. (2006) menunjukkan bahwa quercetin mampu menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum*. Selain itu, menurut Memariani et al., (2024) quercetin sejenis senyawa flavanoid terbukti dapat menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium falciparum* bekerja dengan mengganggu fungsi mitokondria parasit, menghambat penyerapan zat besi, menekan aktivitas *DNA topoisomerase*, dan menghambat degradasi hemoglobin atau detoksifikasi heme (proses yang penting untuk kelangsungan hidup parasit di dalam sel darah merah).

Senyawa dehydrocarpaine II menunjukkan nilai Pa sebesar 0,865 dan Pi 0,013. Nilai tersebut menunjukkan probabilitas aktivitas biologis yang tinggi terhadap target sitokrom bc1. Dehydrocarpaine II merupakan turunan alkaloid carpaine yang diperkirakan memiliki mekanisme kerja dalam menghambat metabolisme energi dan respirasi sel parasit malaria. Batista et al. (2009) menyatakan bahwa golongan alkaloid alami memiliki potensi sebagai antimalaria karena mampu mengganggu fungsi metabolik dan respirasi sel parasit. Dengan demikian, aktivitas penghambatan kompleks sitokrom bc1 oleh dehydrocarpaine II diperkirakan dapat menyebabkan penurunan produksi ATP sehingga pertumbuhan *Plasmodium* menjadi terhambat.

Senyawa linoleic acid menunjukkan nilai Pa sebesar 0,843 dan Pi 0,019 sebagai *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor*. Linoleic acid merupakan asam lemak tidak jenuh yang diketahui memiliki aktivitas antiparasit dan antiplasmodial. Kumaratilake et al. (1992) menyatakan bahwa linoleic acid mampu menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum* secara *in vitro* dan menunjukkan efek antimalaria pada *Plasmodium berghei* secara *in vivo*. Aktivitas tersebut diduga terjadi melalui gangguan metabolisme lipid dan integritas membran parasit sehingga menghambat perkembangan Plasmodium. Selain itu, aktivitas sebagai *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor* menunjukkan bahwa linoleic acid juga berpotensi mengganggu sistem respirasi mitokondria parasit melalui penghambatan kompleks sitokrom bc1.

Sementara itu, senyawa carpaine menunjukkan nilai Pa sebesar 0,750 dan Pi 0,050. Meskipun memiliki nilai Pa paling rendah dibandingkan senyawa lainnya, nilai tersebut masih berada di atas 0,7 sehingga menunjukkan probabilitas aktivitas biologis yang sedang. Carpaine merupakan alkaloid utama daun pepaya yang diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologi, termasuk aktivitas antiparasit. Phillipson dan Wright (1991) menyatakan bahwa golongan alkaloid tanaman merupakan salah satu sumber utama senyawa antimalaria alami karena mampu menghambat pertumbuhan *Plasmodium*. Selain itu, Batista et al., (2009) juga melaporkan bahwa alkaloid alami dapat mengganggu metabolisme energi dan respirasi sel parasit malaria. Oleh karena itu, aktivitas *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor* pada carpaine mendukung potensinya sebagai kandidat antiplasmodial.

Secara keseluruhan, hasil prediksi *PASS Online* menunjukkan bahwa kaempferol, quercetin, dehydrocarpaine II, linoleic acid, dan carpaine memiliki potensi sebagai kandidat antimalaria alami melalui mekanisme penghambatan kompleks sitokrom bc1 pada rantai transpor elektron mitokondria *Plasmodium*. Semakin tinggi nilai Pa dan semakin kecil nilai Pi menunjukkan semakin besar probabilitas aktivitas biologis

suatu senyawa. Adanya kesesuaian antara hasil prediksi *PASS Online* dengan beberapa penelitian terdahulu semakin memperkuat dugaan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi dikembangkan sebagai agen antiplasmodial baru.

3. *SwissADME*

Tabel 4. 3 Hasil Prediksi Farmakokinetik

Parameter	Kaempferol	Quercetin	Dehydrocarpaine II	Linoleic acid	Carpaine
Absorpsi					
GI absorption	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Tinggi
P-gp substrate	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Ya
Distribusi					
BBB permeant	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
Metabolisme					
CYP1A2 inhibitor	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
CYP2C19 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2C9 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
CYP2D6 inhibitor	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
CYP3A4 inhibitor	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
Ekskresi					
Log Kp (cm/s)	-6.70 cm/s	-7.05 cm/s	-5.18 cm/s	-3.41 cm/s	-4.75 cm/s
Drug-likeness					
Lipinski Rule	Ya (0) pelanggaran	Ya (0) pelanggaran	Ya (0) pelanggaran	Ya (1) pelanggaran	Ya (0) pelanggaran
Ghose Filter	Ya	Ya	No (3) pelanggaran	No (1) pelanggaran	No (2) pelanggaran
Veber Rule	Ya	Ya	Ya	No (1) pelanggaran	Ya
Egan Rule	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
Muegge Rule	Ya	Ya	No (1) pelanggaran	No (1) pelanggaran	No (1) pelanggaran
Bioavailability					
Bioavailability Score	0.55	0.55	0.55	0.85	0.55

Berdasarkan Tabel 4.3, hasil prediksi *SwissADME*, kelima senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya* L.) yaitu kaempferol, quercetin, dehydrocarpaine II, linoleic acid, dan carpaine menunjukkan profil farmakokinetik dan *drug-likeness* yang berbeda-beda. Analisis *SwissADME* penting dilakukan untuk memprediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta kesesuaian senyawa terhadap parameter obat

oral sebelum dilakukan pengembangan lebih lanjut sebagai kandidat antimalaria (Daina et al., 2017).

Pada parameter absorpsi, seluruh senyawa menunjukkan nilai GI absorption tinggi, yang menandakan bahwa senyawa tersebut diprediksi memiliki kemampuan absorpsi yang baik pada saluran gastrointestinal sehingga berpotensi digunakan sebagai obat oral. Menurut Lipinski et al., (2001), senyawa dengan absorpsi gastrointestinal tinggi umumnya memiliki permeabilitas membran dan kelarutan yang baik sehingga lebih mudah diserap tubuh. Selain itu, kaempferol, quercetin, dan linoleic acid diprediksi bukan substrat P-glycoprotein (P-gp), sedangkan dehydrocarpaine II dan carpaine merupakan substrat P-gp. Protein P-gp berperan sebagai pompa efluks yang dapat mengurangi akumulasi obat di dalam sel sehingga memengaruhi bioavailabilitas obat (Fromm, 2004). Oleh karena itu, status non-substrat P-gp pada kaempferol, quercetin, dan linoleic acid menunjukkan kemungkinan bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan senyawa yang menjadi substrat P-gp.

Pada parameter distribusi, hanya linoleic acid yang diprediksi mampu menembus blood-brain barrier (BBB), sedangkan senyawa lainnya tidak permeabel terhadap BBB. Kemampuan menembus BBB dipengaruhi oleh tingkat lipofilisitas dan ukuran molekul senyawa (Youdim et al., 2004). Linoleic acid merupakan asam lemak tidak jenuh yang bersifat lebih lipofilik sehingga lebih mudah berdifusi melalui membran lipid BBB. Sementara itu, kaempferol dan quercetin memiliki gugus hidroksil yang cukup banyak sehingga meningkatkan polaritas dan menurunkan kemampuan penetrasi BBB.

Pada aspek metabolisme, kaempferol dan quercetin diprediksi mampu menghambat enzim CYP1A2, CYP2D6, dan CYP3A4. Enzim sitokrom P450 berperan penting dalam metabolisme obat di hati, sehingga inhibisi terhadap enzim tersebut dapat memengaruhi metabolisme dan interaksi obat (Projean et al., 2003). Quercetin dan kaempferol sebagai golongan flavonoid diketahui dapat berinteraksi dengan enzim sitokrom P450 (CYP) terjadi

karena adanya gugus fungsi hidroksil fenolik pada strukturnya. Gugus fenolik aktif ini sangat mudah teroksidasi dan mampu membentuk ikatan non-kovalen (seperti ikatan hidrogen) maupun interaksi hidrofobik pada sisi aktif berbagai isoenzim CYP (Kondza et al., 2024). Sebaliknya, dehydrocarpaine II dan carpaine tidak menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap enzim CYP utama sehingga diperkirakan memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah. Linoleic acid hanya diprediksi menghambat CYP1A2 dan CYP2C9, sehingga kemungkinan interaksi metaboliknya relatif lebih kecil dibandingkan flavonoid.

Pada parameter ekskresi, nilai Log Kp seluruh senyawa berada pada rentang negatif, yang menunjukkan kemampuan permeasi kulit yang relatif rendah hingga sedang. Menurut Potts dan Guy (1992), semakin negatif nilai Log Kp maka semakin rendah kemampuan penetrasi senyawa melalui kulit. Quercetin memiliki nilai Log Kp paling rendah (-7.05 cm/s) sehingga menunjukkan permeasi kulit paling kecil, sedangkan linoleic acid memiliki nilai Log Kp tertinggi (-3.41 cm/s) yang menandakan permeasi kulit lebih baik dibandingkan senyawa lainnya.

Berdasarkan parameter *drug-likeness*, kaempferol dan quercetin memenuhi seluruh aturan Lipinski tanpa pelanggaran, sehingga diprediksi memiliki sifat yang sesuai sebagai kandidat obat oral. Aturan Lipinski menyatakan bahwa senyawa dengan berat molekul ≤ 500 Da, $\log P \leq 5$, donor hidrogen ≤ 5 , dan akseptor hidrogen ≤ 10 cenderung memiliki absorpsi dan permeabilitas yang baik (Lipinski et al., 2001). Dehydrocarpaine II juga memenuhi aturan Lipinski, namun mengalami beberapa pelanggaran pada *Ghose Filter* dan *Muegge Rule* yang menunjukkan adanya keterbatasan pada sifat fisikokimia tertentu. Linoleic acid memiliki satu pelanggaran pada aturan Lipinski akibat sifat lipofiliknya yang tinggi. Sementara itu, carpaine memenuhi aturan Lipinski namun memiliki pelanggaran pada *Ghose Filter* dan *Muegge Rule*. Menurut Daina et al. (2017), semakin sedikit pelanggaran terhadap aturan *drug-likeness*, maka semakin besar kemungkinan senyawa berkembang menjadi kandidat obat oral yang baik.

Pada parameter *bioavailability score*, linoleic acid memiliki skor tertinggi yaitu 0,85, sedangkan senyawa lainnya memiliki skor 0,55. Nilai tersebut menunjukkan bahwa linoleic acid diprediksi memiliki bioavailabilitas oral yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya. Parameter *bioavailability score* dalam *SwissADME* menunjukkan kemungkinan suatu senyawa memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 10%. Skor $\geq 0,55$ umumnya diartikan sebagai indikasi bahwa senyawa memiliki peluang yang cukup baik untuk diserap secara oral dan mencapai sirkulasi sistemik dalam konsentrasi yang memadai (Riyadi et al., 2021). Bioavailabilitas dipengaruhi oleh absorpsi, metabolisme lintas pertama, serta sifat lipofilisitas senyawa (Manach et al., 2005).

Secara keseluruhan, hasil prediksi *SwissADME* menunjukkan bahwa kelima senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki profil farmakokinetik dan *drug-likeness* yang cukup baik sebagai kandidat antimalaria. Seluruh senyawa menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang tinggi dan sebagian besar memenuhi aturan Lipinski sehingga berpotensi digunakan sebagai obat oral. Parameter *bioavailability score* dalam *SwissADME* menunjukkan kemungkinan suatu senyawa memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 10%. Skor $\geq 0,55$ umumnya diartikan sebagai indikasi bahwa senyawa memiliki peluang yang cukup baik untuk diserap secara oral dan mencapai sirkulasi sistemik dalam konsentrasi yang memadai (Riyadi et al., 2021). Dengan demikian, hasil analisis *SwissADME* mendukung potensi senyawa aktif daun pepaya untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antimalaria alami.

4. *Protox*

Tabel 4. 4 Hasil Prediksi Parameter Toksisitas

Parameter	Kaempferol	Quercetin	Dehydrocarpaine II	Linoleic acid	Carpaine
LD50 (mg/kg)	3919 mg/kg	159 mg/kg	3000 mg/kg	20000 mg/kg	500 mg/kg
Kelas	5	3	5	6	4
Hepatotoksisitas	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Karsinogenisitas	Tidak aktif	Aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Imunotoksisitas	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Mutagenisitas	Tidak aktif	Aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Sitotoksisitas	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif

Berdasarkan Tabel 4.4, hasil prediksi toksisitas menggunakan Protox-II, kelima senyawa yang dianalisis menunjukkan tingkat toksisitas yang berbeda-beda berdasarkan nilai LD50, kelas toksisitas, serta parameter toksisitas organ spesifik seperti hepatotoksisitas, karsinogenisitas, imunotoksisitas, mutagenisitas, dan sitotoksisitas. Prediksi toksisitas ini penting dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan senyawa sebelum dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat antimalaria. Menurut Banerjee et al. (2018), Protox-II merupakan metode prediksi toksisitas berbasis *in silico* yang dapat memperkirakan potensi toksisitas senyawa secara cepat dan efisien melalui pendekatan struktur kimia dan machine learning.

Berdasarkan nilai LD50, kaempferol memiliki nilai LD50 tertinggi yaitu 3919 mg/kg dan termasuk dalam kelas toksisitas 5, yang menunjukkan tingkat toksisitas rendah. Nilai LD50 yang tinggi menandakan bahwa senyawa membutuhkan dosis yang lebih besar untuk menyebabkan efek toksik akut sehingga relatif lebih aman (Banerjee et al., 2018). Kaempferol juga diprediksi tidak aktif terhadap hepatotoksisitas, karsinogenisitas, imunotoksisitas, mutagenisitas, maupun sitotoksisitas sehingga menunjukkan profil keamanan yang cukup baik. Hal ini didukung oleh penelitian Calderon-Montano et al., (2011) yang menyatakan bahwa kaempferol sebagai senyawa flavonoid alami memiliki aktivitas biologis tinggi dengan tingkat toksisitas yang relatif rendah pada penggunaan normal.

Quercetin menunjukkan nilai LD50 sebesar 159 mg/kg dan termasuk dalam kelas toksisitas 3, yang menandakan toksisitas lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya. Selain itu, quercetin diprediksi aktif terhadap karsinogenesis dan mutagenesis. Aktivitas mutagenik dan karsinogenik tersebut diduga berkaitan dengan kemampuan quercetin membentuk radikal bebas dan metabolit reaktif melalui proses oksidasi pada konsentrasi tinggi (Klaunig et al., 2011). Meskipun demikian, quercetin tetap diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti antioksidan dan antiplasmodial sehingga penggunaannya masih memerlukan pengaturan dosis dan evaluasi toksisitas lebih lanjut (Middleton et al., 2000).

Dehydrocarpaine II memiliki nilai LD50 sebesar 3000 mg/kg dan termasuk kelas toksisitas 5 yang menunjukkan toksisitas rendah. Senyawa ini diprediksi tidak aktif terhadap seluruh parameter toksisitas organ spesifik yang dianalisis, sehingga menunjukkan profil keamanan yang cukup baik. Nilai LD50 yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa memerlukan dosis besar untuk menimbulkan efek toksik akut sehingga relatif lebih aman (Banerjee et al., 2018). Sebagai turunan alkaloid alami, dehydrocarpaine II diperkirakan memiliki efek toksik yang relatif rendah dibandingkan beberapa alkaloid sintetis karena senyawa alkaloid dari tumbuhan umumnya memiliki bioaktivitas yang baik dengan tingkat toksisitas yang masih dapat ditoleransi pada dosis tertentu (Batista et al., 2009).

Linoleic acid menunjukkan nilai LD50 sebesar 20000 mg/kg dan termasuk kelas toksisitas 6, yang menandakan tingkat toksisitas sangat rendah atau relatif aman. Selain itu, hasil *Protox-II* menunjukkan bahwa linoleic acid tidak aktif terhadap seluruh parameter toksisitas yang diuji, seperti hepatotoksitas, karsinogenesis, imunotoksitas, mutagenesis, dan sitotoksitas. Hal ini didukung oleh penelitian Das (2006) yang menyatakan bahwa linoleic acid merupakan asam lemak esensial yang secara alami dibutuhkan tubuh dan berperan penting dalam metabolisme sel serta regulasi fisiologis. Oleh karena itu, linoleic acid memiliki profil keamanan yang baik dan berpotensi dikembangkan sebagai senyawa pendukung terapi antimalaria.

Sementara itu, carpaine memiliki nilai LD50 sebesar 500 mg/kg dan termasuk kelas toksisitas 4, yang menunjukkan tingkat toksisitas sedang. Walaupun demikian, carpaine diprediksi tidak aktif terhadap hepatotoksitas, mutagenisitas, imunotoksitas, maupun sitotoksitas. Carpaine merupakan alkaloid utama daun pepaya yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, namun beberapa golongan alkaloid dapat menunjukkan efek toksik pada dosis tinggi sehingga perlu dilakukan pengujian lebih lanjut terkait keamanan penggunaannya (Phillipson & Wright, 1991).

Secara keseluruhan, hasil prediksi *Protox-II* menunjukkan bahwa kaempferol, dehydrocarpaine II, linoleic acid, dan carpaine memiliki profil toksisitas yang relatif aman karena berada pada kategori toksisitas rendah hingga sedang dan tidak menunjukkan toksisitas organ spesifik yang signifikan. Quercetin memiliki potensi toksisitas lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya karena diprediksi bersifat mutagenik dan karsinogenik. Namun demikian, seluruh hasil prediksi ini masih bersifat *in silico* sehingga memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan tingkat keamanan senyawa secara biologis.

Berdasarkan keseluruhan hasil analisis *in silico*, senyawa aktif daun pepaya (*Carica papaya* L.) menunjukkan potensi yang cukup baik sebagai kandidat antimalaria. Hasil prediksi *Way2Drug* menunjukkan bahwa seluruh senyawa yang dianalisis memiliki aktivitas antiplasmodial dengan nilai $Pa > 0,7$. Analisis *SwissADME* menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki profil farmakokinetik yang mendukung pengembangan sebagai kandidat obat oral, ditandai dengan absorpsi gastrointestinal yang tinggi dan sebagian besar memenuhi parameter *drug-likeness*. Selain itu, hasil *Protox-II* menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah serta tidak menunjukkan toksisitas organ spesifik yang signifikan. Di antara senyawa yang dianalisis, kaempferol menunjukkan potensi yang paling menjanjikan karena memiliki nilai aktivitas tertinggi, profil farmakokinetik yang baik, serta tingkat keamanan yang relatif memadai. Meskipun demikian, seluruh hasil yang diperoleh masih berupa prediksi

komputasi sehingga diperlukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas antimalaria dan keamanannya sebelum dapat dikembangkan sebagai kandidat obat antimalaria.

B. Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Sirup Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*)

Pengujian stabilitas fisik pada penelitian ini dilakukan selama 4 minggu (28 hari) sebagai evaluasi stabilitas awal sediaan sirup ekstrak daun pepaya selama penyimpanan. Pengamatan meliputi organoleptik, pH, homogenitas, bobot jenis, dan viskositas untuk menilai mutu fisik serta mendeteksi perubahan yang dapat memengaruhi kualitas sediaan. Evaluasi ini dilakukan untuk memastikan sediaan memenuhi persyaratan mutu sebelum digunakan (Herdaningsih dan Kartikasari, 2022). Periode penyimpanan 28 hari dipilih karena umum digunakan sebagai studi stabilitas jangka pendek pada tahap pengembangan formulasi dan dapat memberikan gambaran awal mengenai kestabilan fisik sediaan selama penyimpanan (Shavira et al., 2022; Husnani dan Zulfitri, 2023).

1. Uji Organoleptik

Hasil uji organoleptik dari sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dilakukan pada 4 sediaan dari berbagai konsentrasi ekstrak untuk melihat warna, bentuk, rasa dan aroma dapat dilihat pada tabel 4.5.

Tabel 4. 5 Hasil Uji Organoleptik Sediaan Sirup Ekstrak Daun Pepaya
(*Carica papaya*)

No	Formula	Parameter	Sebelum	Sesudah
1.	F0	Rasa	Manis	Manis
		Warna	Jernih	Jernih
		Bentuk	Kental	Kental
		Aroma	Tidak	Tidak
			Beraroma	Beraroma
2.	F1	Rasa	Manis	Manis
		Warna	Coklat Tua	Coklat Tua
		Bentuk	Kental	Kental
		Aroma	Khas Daun	Khas Daun

3.	FII		Pepaya	Pepaya
		Rasa	Manis	Manis
		Warna	Coklat Tua	Coklat Tua
		Bentuk	Kental	Kental
4.	FIII	Aroma	Khas Daun	Khas Daun
			Pepaya	Pepaya
		Rasa	Manis	Manis
		Warna	Coklat Tua	Coklat Tua
		Bentuk	Kental	Kental
		Aroma	Khas Daun	Khas Daun
			Pepaya	Pepaya

Keterangan :

Formula 0 : Tanpa ekstrak

Formula I : Konsentrasi ekstrak etanol daun *Carica papaya* 10%

Formula II : Konsentrasi ekstrak etanol daun *Carica papaya* 15%

Formula III : Konsentrasi ekstrak etanol daun *Carica papaya* 20%

Berdasarkan Tabel 4.5, hasil uji organoleptik menunjukkan bahwa seluruh formula selama 4 minggu penyimpanan tidak mengalami perubahan. Pada formula F0, sediaan memiliki rasa manis, warna jernih, bentuk kental, serta tidak memiliki aroma khas daun pepaya (*Carica papaya* L.). Sementara itu, pada formula F1, F2, dan F3, sediaan menunjukkan rasa manis, warna coklat tua, bentuk kental, serta aroma khas daun pepaya. Selain itu, seluruh formula tetap menunjukkan tampilan yang jernih tanpa adanya endapan atau pemisahan fase selama penyimpanan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan stabil secara organoleptik. Perbedaan warna antara F0 dan F1, F2 dan F3 disebabkan oleh adanya penambahan ekstrak daun pepaya pada F1, F2 dan F3 yang memberikan warna coklat tua, sedangkan F0 yang tidak mengandung ekstrak tetap berwarna jernih. Stabilitas tersebut juga dipengaruhi oleh penggunaan sirup simplex yang berfungsi sebagai pemanis sekaligus dapat menutupi rasa pahit dari ekstrak daun pepaya. Selain itu, bentuk sediaan sirup memang dikenal memiliki rasa yang manis, aroma yang khas, serta

warna yang menarik sehingga lebih stabil dan disukai oleh masyarakat, terutama anak-anak (Fahriani, 2020). Hasil ini sejalan dengan penelitian (Nadilla et al., 2025) yang menyatakan bahwa sediaan sirup herbal yang baik tidak mengalami perubahan organoleptik selama masa penyimpanan.

2. Uji pH

Hasil uji pH dari sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dilakukan dengan menggunakan pH universal, dari pengukuran yang telah dilakukan dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4. 6 Hasil Uji pH Sediaan Sirup Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*)

Formula	Hasil Uji pH (Minggu Ke-)			
	1	2	3	4
F0	6	5	6	5
F1	6	5	6	6
F2	5	5	5	5
F3	5	5	5	6

Berdasarkan tabel 4.5, didapatkan hasil seluruh formula sirup ekstrak daun pepaya menunjukkan nilai pH yang relatif stabil selama 4 minggu penyimpanan, yaitu berkisar antara 5–6. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan memiliki stabilitas kimia yang baik dan tidak mengalami perubahan yang signifikan. Nilai tersebut masih berada dalam rentang pH yang baik untuk sediaan sirup yaitu 4–8 sesuai dengan standar (Depkes RI, 1979). Selain itu, pH sediaan oral umumnya berada pada kisaran yang aman untuk mencegah iritasi dan menjaga stabilitas zat aktif (Aulton dan Taylor, 2018). Kestabilan pH selama penyimpanan menunjukkan bahwa tidak terjadi degradasi komponen dalam sediaan, sehingga kualitas sirup tetap terjaga (Rahmawati., 2022).

3. Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas sediaan sirup dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4. 7 Hasil Uji Homogenitas Sediaan Sirup Ekstrak Daun Pepaya

Formula	Hasil Uji Homogenitas (Minggu Ke-)			
	1	2	3	4
F0	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
F1	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
F2	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
F3	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen

Berdasarkan tabel 4.6, hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa seluruh formula tetap homogen selama masa penyimpanan, yang ditandai dengan tidak adanya partikel kasar maupun endapan yang terlihat secara visual. Kondisi ini menunjukkan bahwa zat aktif dan bahan tambahan dalam sediaan telah terdistribusi secara merata, sehingga dapat menjamin keseragaman dosis pada setiap penggunaan. Menurut (Annisa et al., 2025) homogenitas merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi stabilitas fisik sediaan sirup karena berkaitan langsung dengan keseragaman distribusi zat aktif di dalam sistem. Sediaan yang tidak homogen berpotensi menyebabkan ketidakkonsistenan dosis, yang dapat mempengaruhi efektivitas terapi. Selain itu, penelitian tersebut juga menyatakan bahwa sediaan yang stabil secara fisik tidak menunjukkan adanya pemisahan fase maupun pembentukan endapan selama penyimpanan. Dengan demikian, berdasarkan hasil yang diperoleh, seluruh formula dalam penelitian ini dapat dinyatakan memenuhi persyaratan homogenitas yang baik dan menunjukkan kestabilan fisik yang optimal selama periode penyimpanan.

4. Uji Bobot Jenis

Hasil uji bobot jenis sediaan sirup dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dapat dilihat pada tabel 4.8.

Tabel 4. 8 Hasil Uji Bobot Jenis Sediaan Sirup Ekstrak Daun Pepaya
(*Carica papaya*)

Formula	Nilai Uji Bobot Jenis
F0	1,2 g/ml
FI	1,2 g/ml
FII	1,2 g/ml
FIII	1,2 g/ml

Berdasarkan tabel 4.7, didapatkan hasil seluruh formula sirup ekstrak daun pepaya menunjukkan nilai bobot jenis yang sama yaitu 1,2 g/mL dan tetap stabil selama penyimpanan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tidak mengalami pemisahan fase maupun perubahan komposisi. Nilai tersebut telah memenuhi persyaratan bobot jenis sirup yang baik yaitu $\geq 1,2$ g/mL (Fardin dan Putrisari, 2022). Bobot jenis sirup umumnya lebih besar dari 1 karena kandungan gula dalam formulasi yang tinggi (Anief, 2006).

5. Uji Viskositas

Hasil uji viskositas sediaan sirup dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) dapat dilihat pada tabel 4.9.

Tabel 4.9 Hasil Uji Viskositas Sediaan Sirup Ekstrak Daun Pepaya
(*Carica papaya*)

Formula	Hasil Uji Viskositas (Minggu Ke-)			
	1	2	3	4
F0	228.0	120.0	84.00	55.20
F1	264.0	72.00	69.60	57.60
F2	252.0	196.8	96.00	74.40
F3	264.0	213.6	91.20	84.00

Berdasarkan Tabel 4.8, hasil uji viskositas sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*) menunjukkan adanya perbedaan nilai viskositas pada masing-masing formula serta perubahan selama masa penyimpanan minggu ke-1 hingga minggu ke-4. Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan sediaan, yang merupakan salah satu parameter penting dalam menentukan kualitas dan stabilitas fisik sediaan

sirup. Menurut (Depkes RI., 1995) kisaran viskositas sediaan sirup yang baik berada pada rentang 27–396 cps, sehingga nilai viskositas yang diperoleh pada seluruh formula masih berada dalam batas yang dapat diterima. Namun demikian, terlihat adanya kecenderungan penurunan viskositas selama penyimpanan pada semua formula.

Penurunan viskositas sediaan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain perubahan struktur sistem dispersi, interaksi antar komponen dalam formulasi, serta kondisi penyimpanan. Dalam sistem dispersi, perubahan ukuran dan interaksi partikel dapat memengaruhi sifat fisik sediaan, termasuk viskositas. Selain itu, penambahan bahan pengental seperti polimer hidrofilik diketahui dapat meningkatkan viskositas sediaan, sehingga konsentrasi bahan pengental menjadi faktor penting dalam menentukan kekentalan (Tungadi, 2020). Dengan demikian, semakin tinggi konsentrasi bahan pengental, maka viskositas sediaan cenderung meningkat. Menurut (Eprariana et al., 2025) viskositas sediaan juga dipengaruhi oleh kondisi penyimpanan, di mana perubahan suhu dapat menyebabkan perubahan struktur molekul yang berdampak pada penurunan viskositas. Meskipun terjadi perubahan viskositas, sediaan masih dapat dikatakan stabil karena tetap berada dalam batas yang dapat diterima (Gasong et al., 2025).

Berdasarkan hasil uji stabilitas fisik yang meliputi organoleptik, pH, homogenitas, bobot jenis, dan viskositas, seluruh formula (F1, F2, dan F3) menunjukkan hasil yang masih berada dalam rentang yang memenuhi persyaratan sediaan sirup. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga formula secara umum telah memenuhi kriteria stabilitas fisik yang dapat diterima. Meskipun demikian, terdapat perbedaan karakteristik fisik antar formula yang dipengaruhi oleh variasi konsentrasi ekstrak dan komposisi bahan tambahan yang digunakan.

Formula F1 memiliki viskositas yang relatif lebih rendah sehingga menghasilkan sediaan yang lebih encer, sedangkan formula F3 menunjukkan viskositas yang lebih tinggi dengan warna yang lebih pekat

akibat konsentrasi ekstrak yang lebih besar. Secara farmasetika, viskositas merupakan parameter penting dalam sediaan cair karena berpengaruh terhadap stabilitas dan kenyamanan penggunaan. Viskositas yang terlalu rendah dapat menyebabkan pengendapan zat aktif, sedangkan viskositas yang terlalu tinggi dapat menyulitkan proses penuangan. Perbedaan rentang viskositas ini dapat disebabkan oleh variasi komposisi formulasi serta jenis dan konsentrasi bahan tambahan yang digunakan. Selain itu, viskositas juga sangat dipengaruhi oleh jenis agen pengental atau suspending agent, seperti polimer hidrofilik, gula, maupun humektan, yang masing-masing memiliki kemampuan berbeda dalam meningkatkan resistensi alir sistem dispersi (Hidayati et al., 2019).

Di antara ketiga formula tersebut, formula F2 menunjukkan karakteristik yang paling seimbang pada seluruh parameter pengujian, dengan pH yang stabil, sediaan homogen tanpa pemisahan, serta bobot jenis dan viskositas yang berada pada tingkat moderat. Kondisi ini menunjukkan bahwa F2 tidak hanya memenuhi persyaratan stabilitas fisik, tetapi juga memberikan keseimbangan sifat yang lebih optimal dibandingkan formula lainnya. Oleh karena itu, formula F2 (15%) ditetapkan sebagai formula paling optimal, bukan karena formula lain tidak memenuhi syarat, tetapi karena F2 memberikan keseimbangan terbaik antar parameter fisik sehingga menghasilkan sediaan yang lebih ideal baik dari segi stabilitas maupun kenyamanan penggunaan.

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai potensi antiplasmodial sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) melalui pendekatan *in silico* serta uji stabilitas fisik sediaan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan identifikasi menggunakan database KNAPSACK, ditemukan sebanyak 456 senyawa pada daun pepaya (*Carica papaya L.*). Dari seluruh senyawa tersebut, hanya lima senyawa yang memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut, yaitu kaempferol, quercetin, dehydrocarpaine II, linoleic acid, dan carpaine, yang selanjutnya diprediksi berpotensi sebagai kandidat antimalaria.
2. Berdasarkan hasil analisis *in silico* menggunakan *Way2Drug*, *SwissADME*, dan *Protox-II*, kelima senyawa menunjukkan potensi aktivitas antiplasmodial dengan nilai $Pa > 0,7$. Hasil *SwissADME* menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi dan sebagian besar memenuhi parameter *drug-likeness*, sehingga berpotensi digunakan sebagai kandidat obat oral. Hasil *Protox-II* menunjukkan bahwa kelima senyawa memiliki profil toksisitas yang relatif rendah dengan tingkat keamanan yang cukup baik. Di antara kelima senyawa tersebut, kaempferol menunjukkan potensi paling baik berdasarkan nilai aktivitas tertinggi ($Pa = 0,923$), profil farmakokinetik yang baik, serta tidak menunjukkan toksisitas spesifik, sehingga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antimalaria alami.
3. Hasil evaluasi stabilitas fisik sediaan sirup ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) menunjukkan bahwa seluruh formula (F1, F2, dan F3) memenuhi parameter stabilitas fisik meliputi organoleptik, pH, homogenitas, bobot jenis, dan viskositas selama masa

penyimpanan. Namun, formula F2 dengan konsentrasi ekstrak 15% menunjukkan karakteristik yang paling optimal karena memiliki kestabilan pH, homogenitas yang baik, bobot jenis sesuai persyaratan, serta viskositas yang lebih seimbang dibandingkan formula lainnya.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk membuktikan aktivitas antiplasmodial dari senyawa yang telah diprediksi melalui metode *in silico*.
2. Perlu dilakukan kajian farmakokinetik dan toksisitas secara eksperimental untuk memastikan keamanan dan efektivitas senyawa sebelum dikembangkan sebagai kandidat obat antimalaria.
3. Perlu dilakukan uji stabilitas lanjutan meliputi stabilitas kimia dan mikrobiologi untuk memastikan mutu dan keamanan sediaan sirup dalam penyimpanan jangka panjang.
4. Disarankan dilakukan pengembangan formulasi lebih lanjut untuk meningkatkan kualitas sediaan, terutama dari segi rasa, kestabilan, dan penerimaan pengguna.

DAFTAR PUSTAKA

- Afiansyah, A., Mardianto, R., & Salmasfattah, N. (2023). Studi In Silico Glibenclamid Sebagai Kandidat Obat Antikanker Pada Inhibitor MAP2K1 dengan Metode Revers Docking. *Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung*, 16(1), 99–107. <https://doi.org/10.34011/juriskesbdg.v16i1.2484>
- Alves., Danielle, DDN., Rafael, XM., Elba, DSF., Adriano, FA., Jesicca, CDA., Tatianne, MB., Jossy, GL., Luana, SA., Pedro, LR., Davi, FF., dan Ricardo, D. (2021). Toxicological Parameters of a Formulation Containing Cinnamaldehyde for Use in Treatment of Oral Fungal Infections: An in Vivo Study. *BioMed Research International*, 2021, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2021/2305695>
- Anief, M. (2006). *Ilmu Meracik Obat*. Gadjah Mada University Press ::Yogyakarta.
- Annisa., Sari, AB., Eka, S., dan M. (2024). Prediksi komputasi potensi bioaktivitas *Sauropus androgynus* dengan platform Way2drug. *Filogeni: Jurnal Mahasiswa Biologi*, 4(1), 64–71. <https://doi.org/10.24252/filogeni.v4i1.45385>
- Annisa, R., Khotimah, K., Latifah, N., & Banjarmasin, U. M. (2025). *Uji Stabilitas Fisik Sediaan Sirup dari Berbagai Bahan Aktif*. 2023.
- Anwar., Muhammad, L., Anugrah, AK., Pramestyani, E., Harahap, KP., Rohmah, H., Widyawati, AA., dan K., & Koniasari, K. (2024). Studi Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 736–742. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i2.661>
- Arifuddin, M., Bone, M., Rusli, R., Kuncoro, H., Ahmad, I., & Rijai, L. (2019). Aktivitas antimalaria penghambatan polimerisasi heme ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava*) dan daun pepaya (*Carica papaya*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 4(1), 235–243. <https://doi.org/10.36387/jiis.v4i1.246>
- Article, O., Kharisma, V. D., Widyananda, M. H., Nur, A., Ansori, M., Samuel,

- A., Naw, S. W., & Nugraha, A. P. (2021). *Tea catechin as antiviral agent via apoptosis agonist and triple inhibitor mechanism against HIV-1 infection : A bioinformatics approach*. 9(4), 435–445.
- Asrina., R. (2020). *Formulasi dan Uji Mutu Fisik Sirup Dari Ekstrak Etanol Daun Pare (Momordica charantia L.). Akademi Farmasi Sandi Karsa Makasssar. Vol VI, No.1. e-ISSN 2685-3728 p-ISSN 2461-0496: Makassar. Hal. 2-3.*
- Aulton, M. E., & Taylor, K. (2018). A. P. T. D. and M. of M. E. (n.d.). *Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier.
- Aulton ME, T. K. (2017). *Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier;*
- Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., P. R. . (2024). *ProTox 3.0: sebuah server web untuk prediksi toksisitas bahan kimia. Nucleic Acids Res (Edisi server web 2024); NAR.*
- Bare, Y., Maulidi, A., Sari, DRT., Tiring, S. (2019). Studi in Silico Prediksi Potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK). *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(2), 59–63. <https://doi.org/10.36873/jjms.v1i2.211>
- Chunarkar-Patil., Kaleem, M., Mishra, M., Ray, S., Ahmad, A., Verma, D., Bhayye, S., Dubey, R., Singh, HN., dan Kumar, S. (2024). Anticancer Drug Discovery Based on Natural Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. *Biomedicines*, 12(1), 1–35. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010201>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Damayanti, L. M., Mahdiyah, D., Noval, N., & Nastiti, K. (2024). Aktivitas Antibakteri Sediaan Sirup Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper crocotum Ruiz & Pav) Terhadap Bakteri Salmonella typhii: Antibacterial Activity of Red Betel Leaf Extract Syrup (Piper crocatum Ruiz & Pav) Against Salmonella Typhii Bacteria. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 10(1), 295–300.

- Dehi, R. I., Iriani, F. A., & Damar, A. C. (2025). *Ekstraksi dan Identifikasi Metabolit Sekunder Tanaman Obat sebagai Antimalaria di Kabupaten Keerom. Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kedokteran (JURRIKE)*. 4(1)(April).
- Depkes RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar, B., Maulana, F., & Silalahi, N. T. (2019). Studi In Silico, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 243. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.243-249.2019>
- Egan, W.J. Merz, K.M dan Baldwin, J. J. (2000). *Prediction of drug absorption using multivariate statistics. J Med Chem* . 2000 Oct 19;43(21):3867-77. doi: 10.1021/jm000292e.
- Eprariana., F. M. dan C. N. Y. (2025). *Evaluasi Stabilitas Obat Sirup : Tinjauan Ilmiah Parameter*. 2, 1–13.
- Fahriani. (2020). *Pengaruh Pemberian Sirup Kombinasi Kurma (Phoenix Dactylifera) Dan Bee Pollen Terhadap Kadar Hemoglobin Pada Tikus Putih Galur. Universitas Hasanuddin: Makassar. Wistar (Rattus Novergicus) HAMIL*.
- Fardin., A. . dan P. (2022). Potential Of Bay Leaf Extract Syrup (Syzygium polyanthum) As a candidate for standardized herbal medicine in lowering blood uric acid levels in mice. *Jurnal Farmasi Pelamonia*, 10-13. *Jurnal Farmasi.*, 10–13.
- Fickri, D. Z. (2019). Formulasi Dan Uji Stabilitas Sediaan Sirup Anti Alergi Dengan Bahan Aktif Chlorpheniramin Maleat (Ctm). *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, 1(1), 16–24. <https://doi.org/10.36932/j-pham.v1i1.4>
- Gasong, T. C., Melawaty, L., Djonny, M., & Sarungallo, R. S. (2025). *Evaluasi Stabilitas Viskositas , pH , dan Karakteristik Organoleptik Sirup Obat Batuk pada Variasi Suhu Penyimpanan Evaluation of Viscosity , pH , and Organoleptic Properties of Cough Syrup at Various Storage Temperatures*. 4, 1–6.

- Ghose, A.K. Viswanadhan, V.N dan Wendoloski, J. . (1999). *A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases*. DOI: 10.1021/cc9800071. 1(1), 55–65.
- Gunawan,.E dan Simaremare., E. (2016). Formulasi Sirup Antimalaria Ekstrak Kulit Batang Kayu Susu. *Journal Pharmacy*, 13(1)(1693–3591).
- Hasanah, N. (2019). *Efek Diuretika Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*. Palembang : Politeknik Kesehatan Palembang.
- Herdaningsih., S. dan, & Kartikasari., D. (2022). Formulasi Sediaan Sirup Ekstrak Etanol Daun Iler (Coleus atropurpureus (L.) Benth) dan Uji Aktivitas Mukolitik Secara In Vitro. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 5(1), 119–129. <https://doi.org/10.36387/jifi.v5i1.925>
- Hidayati, N., Nuryanto, I., & Zukhri, S. (2019). *Optimasi Formula Sirup Ekstrak Etanol Daun Sukun (Artocarpus altilis) Dengan Pemanis Sorbitol dan Co – Solvent Propilen Glikol*. 10(2).
- Husnani, Zulfitri R. Uji stabilitas fisik sediaan serbuk instan dengan kombinasi jahe, temulawak, kunyit dan sereh. *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional*. 2023;2(2).
- Kementerian Kesehatan RI. (2019). *KMK RI Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Malaria*. Kementerian Kesehatan RI, 8(5), 55.
- Kementerian Kesehatan RI. (2024). Laporan Situasi Terkini Perkembangan Program Pengendalian Malaria Di Indonesia Tahun 2024. In *Kementerian kesehatan Republik Indonesia*. <https://dataindonesia.id/kesehatan/detail/kasus-malaria-indonesia-melonjak-3629-pada-2022>
- Khairunnisa, A. F., Amelia, A. R., dan Fikriyan, F. (2023). *Karakterisasi dan skrining fitokimia simplisia daun pepaya (Carica papaya L.)*. *PharmaCine: Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, Vol. 4, No. 1, 1-8. 4, 1–10.

- Kondža, M., Brizi, I., & Joki, S. (2024). *Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro*. 12(3):644. doi: 10.3390/biomedicines12030644. 1–23.
- Kurnia, R. (2018). *Fakta Seputar Pepaya*. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer.
- Lena, N., Jamil, AS., Muchlisin, A. dan A. (2023). Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Sebagai Imunomodulator. *Journal of Islamic Pharmacy*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.18860/jip.v8i1.20782>
- Li, Z., Han, P., You, Z. H., Li, X., Zhang, Y., Yu, H., Nie, R., & Chen, X. (2017). In silico prediction of drug-target interaction networks based on drug chemical structure and protein sequences. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10724-0>
- Lipinski, C. . (2004). *Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution*. *Drug Discov Today Technol.* 2004;1(4):337–41. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.
- Longdet, I., & Adoga, E. (2017). Effect of Methanolic Leaf Extract of *Carica papaya* on *Plasmodium berghei* Infection in Albino Mice. *European Journal of Medicinal Plants*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.9734/ejmp/2017/34698>
- Memariani, H., Memariani, M., & Ghasemian, A. (2024). *Review Article Quercetin as a Promising Antiprotozoan Phytochemical: Current Knowledge and Future Research Avenues*. 2024.
- Muegge, I. Heald, S.L dan Britelli, D. (2001). *Simple selection criteria for drug-like chemical matter*. *J Med Chem* . 2001 Jun 7;44(12):1841-6. doi: 10.1021/jm015507e.
- Mustawil., Inayah, N., Hasan. T., dan M. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Dengan Metode DPPH. *Jurnal Novem Medika Farmasi*, 2(1), 23–27. <https://doi.org/10.59638/junomefar.v2i1.713>
- Nadilla., D. Nurwahid., I dan Latifaj., N. (2025). *Formulasi dan Stabilitas Fisik Sediaan Sirup Herbal: Tinjauan Literatur Dari Berbagai Tanaman Obat Indonesia*. *Jurnal Cakrawala Ilmiah*. 4(11)(1), 1–14.
- Noval, N., Melviani, M., Novia, N., & Syahrina, D. (2020). Formulasi Dan

- Evaluasi Sediaan Obat Kumur (Mouthwash) Dari Ekstrak Etanol Tanaman Bundung (*Actinoscirpus Grossus*) Sebagai Antiseptik Mulut. *Jurnal Surya Medika*, 6(1), 112–120. <https://doi.org/10.33084/jsm.v6i1.1626>
- Nursanti, O., Aziz, A., Hadisoebroto, G., Militer, F. F., & Pertahanan, U. (n.d.). *Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika mendapatkan Kandidat Obat Analgesik untuk*. 3(1).
- Prasetyo., S. (2021). *Skrining Aktivitas Antikanker Senyawa Annonacin dari Daun Sirsak secara In Silico dan In Vitro*. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*, 12(1), 14–22.
- Puspitasari, N. D., & Na'imah, J. (2023). *Formulasi Elixir Parasetamol dengan Berbagai Konsentrasi Etanol (Paracetamol Elixir Formulation Containing Various Concentrations of Ethanol*. 04(02).
- Putri, D. (2024). *Evaluasi Program Eliminasi Malaria Di Kota Samarinda*. *Universitas Muhammadiyah : Kalimantan Timur* (Issue Table 10).
- Rahmasari, FV., Asih, PBS., Dewayanti, FK., Rotejanaprasert, C., Charunwathana, P., Imwong, M., dan Syafruddin, D. (2022). Drug resistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* isolates in Indonesia. *Malaria Journal*, 21(1), 1–32. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04385-2>
- Rahmawati., D. (2022). (n.d.). *Stability study of liquid dosage forms*. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 33(1), 45–52.
- Reichel.,A & Lienau., P. (2016). *Farmakokinetik dalam Penemuan Obat: Pendekatan Berpusat pada Paparan untuk Mengoptimalkan dan Memprediksi Khasiat dan Keamanan Obat*. DOI: 10.1007/164_2015_26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330260/>.
- Riyadi, P.H., Sari, I.D., Kurniasih, R. A., Agustini, T.W., Swastawati, F., & Herawati, V.E. dan Tanod, W. A. (2021). *SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in Spirulina platensis* *SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in Spirulina platensis*. In *IOP conf*. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/890/1/012021>

- Rowe, RC., Sheskey, PJ., dan Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Exipients 6 th edition*. London : Pharmaceutical Press. 697-699.
- Sabneno, AS., dan, & Junias, M. (2025). Studi Literatur tentang Perilaku Masyarakat dalam Pencegahan Malaria. *Journal Of Social Science Research*, 5 (1), 1189–1197.
- Shavira S, Margaretta A.D, Sandra A.D, Sitorus R.U dan Fatmaria. Formulasi dan uji stabilitas sediaan suspensi ekstrak rimpang *Zingiber zerumbet*. *Herb-Medicine Journal: Terbitan Berkala Ilmiah Herbal, Kedokteran dan Kesehatan*. 2021;4(4):7–13. doi:10.30595/hmj.v4i4.11628.
- Sudarwati, TPL., D., & Fernanda, H. (2015). Aplikasi Pemanfaatan Daun Pepaya (*Carica Papaa* Sebagai Bioloarvasida Terhadap Larva *Aedes aegypti*. Graniti : Gresik. In *Proceedings of the National Academy of Sciences* (Vol. 3, Issue 1).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2015.06.056%0Ahttps://academic.oup.com/bioinformatics/article-abstract/34/13/2201/4852827%0Ainternal-pdf://semisupervised-3254828305/semisupervised.ppt%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.02.005%0Ahttp://dx.doi.org/10.10>
- Tamam.M.B. (2017). *BOTANI PEPAYA: Ciri-ciri, Klasifikasi dan Manfaat, LENGKAP*. <https://www.generasibiologi.com/2017/07/ciri-morfologiklasifikasi-nama-ilmiah-manfaat-kandungan-deskripsi-tanaman-pohonpepaya.html>.
- Tungadi, R. (2020). *Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida* (Issue 1989).
- Veber, F.D. Johnson, S.R. Cheng, H.Y. Smith, B.R. Ward, K.W dan Kopple, K. . (2002). *Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates*. *J Med Chem*. 2002;45(12):2615–23. doi: 10.1021/jm020017n.
- Waruwu, NS., Sandhika, IMGS., dan Lestari, N. (2021). Perbandingan Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) di Daratan Rendah dan Daratan Tinggi. *Jurnal Media Sains*, 5(1), 29–36. <https://doi.org/10.36002/jms.v5i1.1492>

- WHO. (2023). *Malaria World Report*. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.
- Wijaya, A. Widiastuti, N.R. dan Rahmadani, A. N. (2023). *AKTIVITAS ANTIOKSIDAN FRAKSI AIR , ETIL ASETAT DAN KLOROFORM EKSTRAK DAUN PEPAYA (Carica papaya L .)*. 3(2), 62–68.
- Yaligar, RT., dan Jyothi, R. N. (2020). *Swiss ADME Prediction of Phytochemicals Present in Buteamonosperma (Lam.) Taub. ~ 1799 ~ J Pharmacogn.hytochem [Internet].;9(3):1799–809. Available from:www.phytojournal.com*.
- Yanuarto, T., Novia, D., dan Lestari, S. (2022). Formulasi Sediaan Sirup Sari Buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*). *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 5(1), 130–139. <https://doi.org/10.36387/jifi.v5i1.914>
- Yuliana., A. (2020). *Analisis Binding Affinity Senyawa Alam terhadap Protein Target Kanker dengan AutoDock Vina*. *Jurnal Sains Biomedik*, 6(2), 38–46.