



**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL  
70% BIJI PEPAYA (*Carica Papaya L.*) TERHADAP PARAMETER SGOT,  
SGPT DAN HISTOLOGI HATI TIKUS PUTIH**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh:  
Siti Halimah Yuliyani  
1504015379**



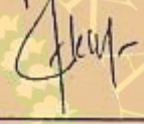





**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA  
JAKARTA  
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL  
70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP PARAMETER SGOT,  
SGPT DAN HISTOLOGI HATI TIKUS PUTIH**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Siti Halimah Yuliyani, NIM 1504015379**

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Iniding Gusmayadi, M.Si.		<u>29/2/20</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Drs. Kusmardi, M.Sc.		<u>13-03-2020</u>
<u>Penguji II</u> apt. Numlil Khaira Rusdi, M.Si		<u>17-03-2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.		<u>20-03-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Elly Wardani, M.Farm.		<u>19-10-2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>20-10-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

## ABSTRAK

### UJI TOKSISITAS SUBKRONIK NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica Papaya L.*) TERHADAP PARAMETER SGOT, SGPT DAN HISTOLOGI HATI TIKUS PUTIH

**Siti Halimah Yuliyani**  
**1504015379**

Biji pepaya (*Carica papaya L.*) merupakan salah satu tumbuhan alami yang berpotensi sebagai antihiperlipidemia. Ekstrak biji pepaya dibuat menjadi nano partikel dan diformulasikan kedalam bentuk sediaan suspensi. Teknologi nanopartikel berpotensi meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas serta efektivitas obat. Tanaman yang berkhasiat sebagai obat tradisional harus diuji keamanannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik subkronis yang disebabkan oleh penggunaan nano suspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya dengan dosis berulang terhadap organ hati tikus putih jantan. Uji toksisitas dilakukan secara *in vivo* menggunakan metode kinetik dengan SGOT dan SGPT sebagai parameter, serta histologi hati sebagai data pendukung. Penelitian dilakukan selama 90 hari pada 50 ekor tikus jantan galur *Wistar*. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok: I: normal, II: Basis suspensi, III: formula I (2%), IV: formula II (4%), V: formula III (8%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek pemberian bahan uji terhadap parameter SGOT, SGPT dan histologi hati tidak berbeda dengan kelompok normal ( $p>0,05$ ). Simpulan, uji toksisitas subkronik pemberian nano suspensi ekstrak etanol 70 % biji pepaya (*Carica papaya L.*) adalah aman dan tidak toksik terhadap organ hati tikus *wistar*.

Kata kunci : Toksisitas subkronik, nano suspensi ekstrak biji papaya (*Carica papaya L.*), SGOT, SGPT, tikus *wistar*, histologi.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“UJI TOKSISITAS SUBKRONIK NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica Papaya L.*) TERHADAP PARAMETER SGOT, SGPT DAN HISTOLOGI HATI TIKUS PUTIH”**. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., Selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR.HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. Selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si. Selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR.HAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., Selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR.HAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. Selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR.HAMKA, Jakarta.
6. Ibu apt. Kori Yati. M.Farm., Selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR.HAMKA, Jakarta.
7. Ibu Anisa Amalia, M.Farm. Selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dari awal hingga akhir kelulusan.
8. Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Pembimbing I dan ibu apt. Elly Wardani, M.Farm., Selaku pembimbing II yang telah membimbing, memberikan perhatian, arahan, motivasi, dan nasehat yang berarti selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah SWT selalu memberkahi. Amin.
9. Kepada seluruh dosen serta staff Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua yang memerlukan.

Jakarta, Januari 2020

Penulis



## LEMBAR PERSEMBAHAN

Sembah sujud serta syukur kepada Allah SWT. Atas karunia serta kemudahan yang Engkau berikan akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat serta salam selalu terlimpahkan keharibaan Rasulullah Muhammad SAW.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, atas segala berkah, rahmat, hidayah, dan kekuatan serta kesabaran yang diberikan oleh-Nya dalam perjuangan skripsi ini.
2. Kedua orang tua tercinta Ayahanda Adjid dan Ibunda Fatmawati serta kakak-kakak tersayang (Hadi Permana, Heri Susanto, Hernawati, Hevi Nurmalasari dan Rahayuwati) serta seluruh keluarga yang luar biasa tiada hentinya memberikan doa, ridho, kasih sayang dan dorongan semangatnya kepada saya, serta bantuan baik berupa moril maupun materil.
3. Devi Putri Utami yang sudah bekerja sama dan memberikan semangat baik selama penelitian maupun saat penyusunan skripsi ini.
4. Sahabat tercinta Ocha Apristasari yang sudah banyak membantu, memberikan semangat serta motivasi kepada saya baik selama penelitian maupun saat penyusunan skripsi ini.
5. Siti Rafirda, Devia, Shidi, Rika, Novi, Rahmah serta seluruh teman-teman seperjuangan saya Farmasi angkatan 2015.
6. Mochamad Irfan Dwiguna yang tiada hentinya memberikan do'a, dukungan, serta motivasi kepada saya selama penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa menambah ilmu dan melimpahkan kasih sayang-Nya kepada hamba-hambanya yang senantiasa memberikan ilmu yang bermanfaat bagi orang lain. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu. Aamiin.

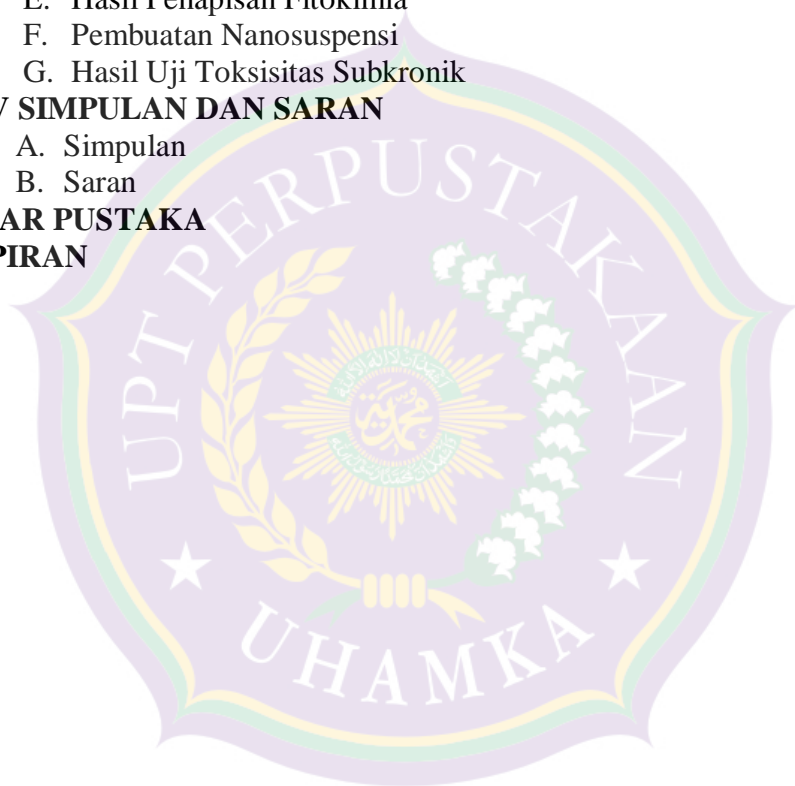
Jakarta, Januari 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Biji Pepaya	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	5
3. Maserasi	5
4. Nanosuspensi	6
5. Hewan Uji	7
6. Toksisitas	8
7. Toksisitas Subkronik	8
8. Hati	9
9. SGOT dan SGPT	11
10. Uraian Bahan	12
B. Kerangka Berpikir	14
C. Hipotesis	14
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>15</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
B. Metode Penelitian	15
1. Alat Penelitian	15
2. Bahan Penelitian	15
C. Pola Penelitian	16
D. Prosedur Penelitian	16
1. Determinasi Tanaman	16
2. Pengumpulan dan Pembuatan Serbuk Simplisia	16
3. Pembuatan Ekstrak	17
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	17
5. Penapisan Fitokimia	18
6. Pembuatan Nanosuspensi	19
7. Persiapan Hewan Uji	19
8. Perhitungan Dosis	20

9. Pembagian Kelompok Hewan Uji	21
10. Perlakuan dan Pengamatan Hewan Uji	21
11. Parameter yang Diteliti	22
12. Pengambilan Sampel Darah	22
13. Pemeriksaan SGOT dan SGPT	22
14. Pembuatan Sediaan Histologi	23
15. Pemeriksaan Histologi	24
16. Analisis Data	24
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>25</b>
A. Hasil Determinasi Tanaman	25
B. Hasil Ekstraksi dan Nanopartikel Ekstrak Biji Pepaya	25
C. Hasil Pengujian Ukuran Partikel	27
D. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	27
E. Hasil Penapisan Fitokimia	28
F. Pembuatan Nanosuspensi	29
G. Hasil Uji Toksisitas Subkronik	30
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>36</b>
A. Simpulan	36
B. Saran	36
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>37</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>41</b>



## DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	18
Tabel 2. Formula Pembuatan Nanosuspensi	19
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Etanol 70% Biji Pepaya	25
Tabel 4. Hasil Uji Organoleptis Simplisia Biji Pepaya	27
Tabel 5. Karakteristik Ekstrak dan Nanosuspensi Etanol 70% Biji Pepaya	27
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak	28
Tabel 7. Hasil Pemeriksaan Makroskopis Organ Hati	32
Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Histologi Organ Hati	34





## DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Buah Pepaya ( <i>Carica papaya</i> )	4
Gambar 2. Biji Pepaya ( <i>Carica papaya</i> )	4
Gambar 3. Grafik Rata-rata Kadar SGOT	30
Gambar 4. Grafik Rata-rata Kadar SGPT	31
Gambar 5. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Organ Hati	33
Gambar 6. Skema Prosedur Penelitian	41
Gambar 7. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% dan Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70%	42
Gambar 8. Skema Uji Toksisitas Subkronik	43



## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	41
Lampiran 2. Skema Pembuatan Ekstrak dan Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	42
Lampiran 3. Skema Uji Toksisitas Subkronik	43
Lampiran 4. Hasil Determinasi	44
Lampiran 5. Hasil Uji Kadar Air dan Abu	45
Lampiran 6. Hasil Monitoring Data Berat Badan Tikus	46
Lampiran 7. Data Kadar SGOT Serum Darah Tikus	48
Lampiran 8. Hasil Perhitungan Statistika SGOT	49
Lampiran 9. Data Kadar SGPT Serum Darah Tikus	51
Lampiran 10. Hasil Perhitungan Statistika SGPT	52
Lampiran 11. Perhitungan Rendemen Ektrak dan Nanopartikel Ekstrak	54
Lampiran 12. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	55
Lampiran 13. Kode Etik	56
Lampiran 14. Sertifikat Bahan HPMC	57
Lampiran 15. Sertifikat Bahan Nipagin	58
Lampiran 16. Perhitungan Dosis Sediaan	59
Lampiran 17. Perhitungan Sediaan Nanosuspensi	61
Lampiran 18. Hasil Pengukuran Partikel	62
Lampiran 19. Dokumentasi Penelitian	63

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Saat ini di Indonesia sudah banyak penelitian yang dilakukan di bidang kesehatan yang memanfaatkan produk bahan alam sebagai sumber utama pengobatan. Hal tersebut didukung dengan banyaknya keanekaragaman flora di Indonesia dan hanya sebagian kecil yang telah diketahui manfaatnya di bidang kesehatan. Salah satunya adalah pepaya, merupakan tumbuhan yang tersebar luas di daerah tropis dan beberapa daerah subtropis (Australian Government 2008).

Bagian-bagian dari pepaya seperti buah, daun, getah, biji dan batang dapat digunakan sebagai tanaman obat (Warsino 2003). Biji pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu sumber pengobatan yang efektif dan secara luas telah digunakan dalam dunia farmakologi. Khasiatnya telah digunakan dalam beberapa pengobatan penyakit seperti obat anti amoeba, gangguan jantung, pengobatan jenis luka, dan obat diuretik. Serta kandungan biji pepaya yang berpotensi menyebabkan efek hipokolesterolemik adalah flavonoid, saponin, dan tannin (Meirindasari 2013). Selain itu biji pepaya diketahui mengandung senyawa kimia lain seperti golongan fenol, alkaloid, dan terpenoid (Warsino 2003).

Berdasarkan penelitian sebelumnya terkait aktivitas ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) bahwa pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) pada tikus jantan *Sprague Dawley* yang diberikan selama 14 hari dengan dosis 200 mg/kgBB mampu menurunkan secara signifikan profil lipid tikus jantan (Venkateshwarlu 2013). Karena dosis efektif ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) cukup besar maka ukuran partikel ekstrak biji pepaya diubah menjadi nano partikel kemudian diformulasikan ke dalam sediaan suspensi oral. Nanosuspensi adalah dispersi koloid dari partikel obat yang berukuran nano yang distabilkan oleh surfaktan. Nanosuspensi juga dapat didefinisikan sebagai sistem *biphasic* yang terdiri dari partikel obat murni yang terdispersi di dalam air dengan diameter partikel suspensi berukuran kurang dari 1  $\mu\text{m}$  (Prasanna dan Giddam 2010). Teknologi nanopartikel dapat digunakan untuk menghantarkan produk alam yang mempunyai kelarutan yang rendah, waktu paruh yang pendek, mengatasi masalah stabilitas dan toksisitas yang terkait dengan produk alam. Bentuk dan ukuran

partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efektifitas obat, karena ukuran partikel berpengaruh pada proses kelarutan, absorpsi, dan distribusi obat (Karsono et al. 2015).

Berdasarkan ketentuan BPOM, dalam pengembangan sediaan obat atau obat tradisional, selain memiliki bukti khasiat, dipersyaratkan juga pengujian toksisitas pada hewan percobaan guna menjamin keamanan saat penggunaan pada manusia, baik pengujian secara akut maupun jangka panjang (subkronis). Pengujian toksisitas pada hewan berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik, dan patologik yang mungkin akan muncul sebelum penggunaan pada manusia (Sri Ningsih 2017).

Secara farmakologik setiap bahan obat termasuk obat tradisional yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses farmakodinamik dan farmakokinetik. Biji pepaya yang dikonsumsi akan melalui absorpsi di usus, didistribusikan ke seluruh tubuh untuk mengalami proses metabolisme di hepar dan selanjutnya diekskresikan. Sel hati menjadi organ yang sangat berpotensi mengalami peradangan atau kerusakan akibat senyawa toksik. Peradangan atau kerusakan sel hati pada umumnya ditunjukkan dengan peningkatan enzim transaminase seperti *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase* (SGOT). Enzim pelaku detoksifikasi pada hati menyebabkan enzim tersebut dapat digunakan sebagai parameter kerusakan hati. Kerusakan membran sel menyebabkan enzim *Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (GOT) keluar dari sitoplasma sel yang rusak, dan jumlahnya meningkat dalam darah, sehingga dapat dijadikan indikator kerusakan hati (Ronald 2002).

Untuk menjamin keamanan penggunaan nanosuspensi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dalam jangka waktu cukup lama maka akan dilakukan uji toksisitas jangka panjang atau uji toksisitas subkronik nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberikan selama 90 hari dengan parameter kadar enzim transaminase seperti *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase* (SGOT) serta mengetahui adanya kerusakan atau perubahan histologi hati.

## **B. Permasalahan Penelitian**

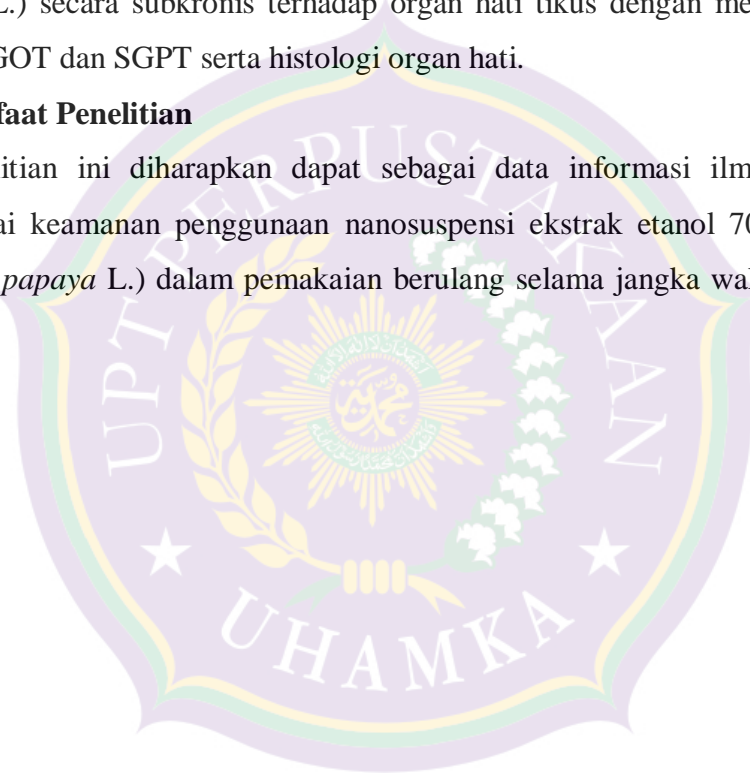
Bedasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan penelitian yang dirumuskan adalah apakah pemberian berulang nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) dalam jangka waktu lama memiliki efek toksik terhadap organ hati tikus putih jantan galur *Wistar* dan berpengaruh terhadap kadar SGOT, SGPT serta histologi hati tikus putih.

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi mengenai pengaruh pemberian secara berulang nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) secara subkronis terhadap organ hati tikus dengan melihat parameter serum SGOT dan SGPT serta histologi organ hati.

## **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat sebagai data informasi ilmu pengetahuan mengenai keamanan penggunaan nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) dalam pemakaian berulang selama jangka waktu yang cukup lama.





## DAFTAR PUSTAKA

- Ansel. C. Howard. 2006. *Kalkulasi Farmasetik*. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta.
- Alfarabi Muhammad dan Fauziayuningtias Atikah. 2017. *Analisis Nilai Toksisitas Ekstrak Biji Pepaya (Carica papaya) dengan Metode Brine Lethality Test (BSLT)*. Jakarta : Natural Journal of Science and Technology.
- Arunkumar, M Deecaraman, C Rani. *Nonosuspension Technology And Its Applications In Drug Delivery. Asian Journal of Pharmaceutics*. 2009.
- Australian Government. 2008. Department Health and Ageing Regulator. *The Biology of Carica papaya L. (papaya, papaw, pawpaw) version 2*.
- BPOM RI. 2012. *Acuan Sediaan Herbal*. Edisi I Vol.7. Jakarta. Hlm 25-26.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara Invivo*. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Daglia M, Rachi M, Papetti A, Lanni C, Govoni S, Gazzani G. 2000. *In Vitro and Ex-Vivo Antihydroxyl Radical Activity of Green and Roasted Coffe*. Jurnal Agric Food Chem : 48 (5):1449-54.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Edisi 1*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawas Obat dan Makanan. Hlm.169,167.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*. Direktorat Jendral POM Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta. Hlm. 3-4.
- Departemen kesehatan Republik Indonesia. 1986. *Sediaan Galenik*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 17, 22, 39.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi 1*. Direktorat Jendral Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 171, 174,175.

- Departement of Medical Biochemistry. 2014. *Transminase Enzym Activities*. ([http://semmelweis.hu/biokemia/files/2014/01/EN\\_lab\\_TRANSAMINA E.pdf](http://semmelweis.hu/biokemia/files/2014/01/EN_lab_TRANSAMINA_E.pdf)) diakses pada tanggal 21 Maret 2019: Jam 10.32.
- Donatus IA. 2005. *Toksikologi Dasar, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik*. Yogyakarta : UGM.
- Farida Verda, Zullies Ikawati dan Suwidjiyo Pramono.2014. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Curcuma Bebas Minyak Atsiri (ECBA) Ditinjau Dari Parameter Profil Leukosit Pada Tikus Putih Galur Wistar. *Pharmaciana* Vol.4. No. 1 : 53-58. Yogyakarta.
- Firdaus, Gugum Indra. 2010. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Meniran (Phyllanthus niruri) Terhadap Hepar Mencit Balb/C*. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Kedokteran.
- Guyton A. C., Hall J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta : EGC. P. 208 – 212, 219 – 223, 277 – 282, 285 – 287.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm 11, 14, 17-18, 79-83, 103 104, 135, 192-193.
- Harbone JB. 1987. *Metode Fitokimia*. Edisi II. Penerbit ITB. Bandung. Hlm. 152.
- Ikeyi, A. P., A. O. Ogbonna and F. U. Eze. 2013. *Phytochemical Analysis of Paw-Paw (Carica papaya) Leaves*. *Int. J.LifeSc. Bt and Pharm. Res.*, 2(3): 347-351.
- Jaafar FM, Osman CP, Ismail N, Awang K. 2007. *Analysis Of Essential Oils Of Leaves, Stems, Flowers And Rhizome Of Etlingera Elatior (Jack) R.M.S Smith. The Malaysian Journal Of Analytical Sciences*. 11(1):269-273.
- Jusuf Ahmad Aulia. 2009. *Histoteknik Dasar. Bagian Histologi* : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Karsono, Patilaya P, Azisah N, Nerdy. 2015. *Comparison of Antimicrobial Activityof Red Betel (Piper crocatum ruiz and Pav) Leaves Nanoparticle and Power Ethanolic Extract Against Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*. Dalam: *International Journal of Pharm Tech Research*. Hlm. 696-701.
- Kemenkes RI. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Jakarta. Hlm 58-59.
- Lakshmi Prasanna, Giddam Ashwini K. 2010. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. Nano-Suspension Technology: A Review.
- Loeb, W. F. and F. W. Quimby. 1989. *The Clinical Chemistry of Laboratory Animals*. Pergamon Press Inc. London

- Lu. Frank C. 1995. *Toksikologi Dasar: Asas Organ Sasaran dan Penelitian Risiko*. Edisi kedua. Universitas Indonesia (UI-Press), Jakarta. Hlm. 85-93,206-232.
- Lusiana, Kesi, Panawidha Magatra, Yohanes Martono. 2012. *Ekstrak Limbah Biji Pepaya (Carica papaya Seeds) Anti Penyakit Jantung Koroner*. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Pendidikan Sains VII UKSW.
- Malole MBM, Pramono SU. 1999. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor : Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB.
- Marjoni R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi*. Tans Info Media. Jakarta.
- Merindasari Neny, Hesti Murwani, Kusmiyati Tjahjono. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica Papaya LINN.*) Terhadap Kolesterol Total Sprague Dawly Displipedemia. *Journal of Nutrition College*. 2013; 2:330-338.
- Milind Parle, Gurdita. *Basketful Benefits of Papaya*. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011; 7-12.
- Mitruka, M. 1987. *Clinical Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*. Second Edition. Masson Publishing. USA.
- Mitruka, B.M. dan Rawnsley, H.M. 1981. *Clinical Biochemical and Hematological Reference values in Normal Experimental Animal and Normal Humans* 2nd Ed. Year Book Medical Publisher Inc., Chicago. Pp. 81-83.
- Mohanraj UJ, Chen Y. 2006. Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Hlm. 561-573.
- Nadhifah, Umi Hawwin. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (Centela asiatica) Dosis Tinggi Sebagai Bahan Antifertilitas Terhadap Kadar Enzim GOT-GPT dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (Mus musculus) Betina*. Skripsi. Fakultas sains dan teknologi: UIN Maliki Malang.
- Ngatidjan PS. 2006. *Metode Laboratorium dan Toksikologi: Artikel Kesehatan*. Yogyakarta. FKUGM. Hlm. 34.
- Ningsih Sri, Kurnia A, Nizar, Rini Damayanti. 2017. *Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Ekstrak Daun Uncaria gambir dan Caesalpinia sappan*. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*.

- Price, Evelyn C. 2005. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Penerbit PT Gramedia Jakarta. Hlm. 248.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Depok. Leskonfi. Hlm. 151-157.
- Ronald A, Sacher, dan Richard A. McPherson. 2002. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, e/11. Jakarta:EGC.
- Rowe CR, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. USA. Hlm.119, 314-315, 441-445, 549-552, 654-655.
- Sadikin M. 2002. *Biokimia Enzim*. Widya Medika. Jakarta. Hlm279-340.
- Safwan, Abdul Rahman Wahid, Ali Ridho Husein, Ni Nyoman Mira Mentari. 2017. *Toksisitas Subakut Ekstrak Biji Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Aktivitas Enzim Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase (SGOT) Mencit (Mus musculus) Secara In Vivo*. Universitas Muhammadiyah Mataram.
- Setiadi. 2007. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Graha Ilmu, Yogyakarta. Hlm. 77-81.
- Smith J B dan Mangkoewidjojo. 1998. *Pemeliharaan, Pembiakkan, Dan Penggunaan Hewan-Hewan Di Dalam Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jenderal Pendidikan Pusat Antar Universitas Bioteknologi. IPB. Bogor. Hlm 157.
- Sudoyo, Aru W. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2*. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing.
- Venkateshwarlu, Dileep, Rakesh Kumar Reddy, Sandhya. 2013. *Evaluation Of Anti Diabetic Activity Of Carica Papaya Seeds On Streptozocin-Induced Type-1 Diabetic Rats*. India: Faculty Separtment of Pharmacology.
- Warsino. 2003. *Budi Daya Pepaya*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Winarno, FG. 2002. *Kimia Pangan dan Gizi*. Gramedia: Jakarta.
- Yadav Vikram. *Nanosuspension A Promising Drug Delivery System*. *International Research Journal*. 2012. Hlm 217-243.
- Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, and Vyas B. 2014. *Carica papaya Linn: An Overview*. *International Journal of Herbal Medicine* 2 (5): 01-08.