

**UJI AKTIVITAS NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR
TRIGLISERIDA DAN PENINGKATAN KADAR HDL PADA
HAMSTER HIPERLIPEDEMIA**

Skripsi



Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi

Disusun Oleh :
Nadita Khairunnisa
1404015229






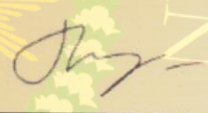

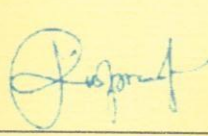
**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR
TRIGLISERIDA DAN PENINGKATAN KADAR HDL PADA
HAMSTER HIPERLIPEDEMIA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Nadita Khairunnisa, Nim 1404015229

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>30/11/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Kriana Efendi, M.Farm		<u>17 Agustus 2021</u>
<u>Penguji II</u> apt. Landyyun Rahmawan Sjahid M.Sc.		<u>29 November 2021</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.		<u>29 November 2021</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Elly Wardani, M.Farm.		<u>29 November 2021</u>
 Mengetahui :		
Ketua Program Studi Farmasi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>30 November 2021</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal : **14 Agustus 2021**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA DAN PENINGKATAN KADAR HDL PADA HAMSTER HIPERLIPEDEMIA

Nadita Khairunnisa

1404015229

Biji pepaya memiliki aktivitas sebagai *antihiperlipidemia*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak biji pepaya terhadap penurunan kadar trigliserida dan peningkatan HDL darah dalam hamster yang diinduksi pakan tinggi lemak. Hewan uji hamster Syrian jantan sebanyak 28 ekor yang dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan. Perlakuan terdiri dari kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif diberikan atorvastatin 0,24/100gBB, dosis diberikan ekstrak biji pepaya dengan dosis 240mg, dosis I, II, dan III (kelompok perlakuan) diberikan nanosuspensi ekstrak biji pepaya dengan dosis 2,4 mg, 4,8 mg, 9,6 mg. Uji analisa menggunakan statistik ANOVA satu arah. Hasil penelitian dari uji ANOVA diperoleh $p < 0,05$. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa ada pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya terhadap penurunan kadar trigliserida dan kenaikan kadar HDL pada hamster. Dosis 3 nanosuspensi ekstrak biji pepaya paling baik menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan HDL dengan dosis 9,6mg/100gBB yang sama dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata kunci : Nanosuspensi ekstrak biji pepaya, *Antihiperlipidemia*, Trigliserida, HDL.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“UJI AKTIVITAS NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA DAN PENINGKATAN KADAR HDL PADA HAMSTER HIPERLIPEDEMIA”** 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 terima kasih 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 Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. Selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, 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 Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si Selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
7. Ibu apt. Lusi Putri Dwita, M. Si. 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 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. Kedua orang tuaku tercinta Ayahanda M. Sugianto dan Ibunda Maisaroh serta Adik tersayang Putri yang luar biasa tiada hentinya memberikan doa, kasih sayang dan dorongan semangatnya kepada saya, serta bantuan baik berupa moril maupun materi.
10. Sahabat-sahabat tersayang yang telah memberikan semangat. Terima kasih teman-teman FFS UHAMKA Angkatan 2014.

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, Agustus 2021

DAFTAR ISI

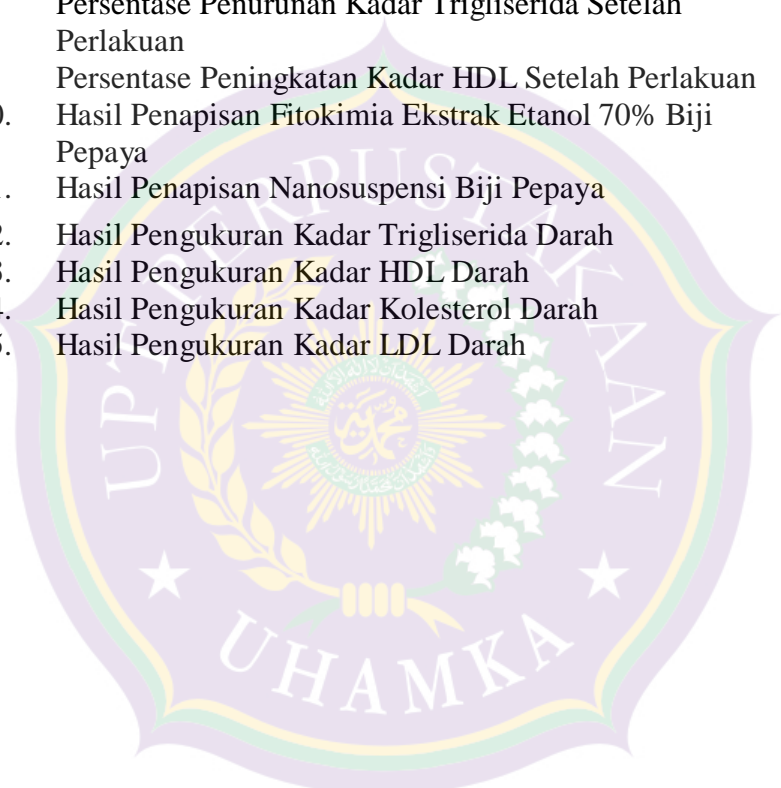
	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Pepaya	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	5
3. Nanosuspensi	6
4. Lipoprotein Berdensitas Tinggi (HDL)	8
5. Trigliserida	8
6. Hiperlipedemia	9
7. Atorvastatin	9
8. Hamster	9
9. Uraian Bahan	10
B. Kerangka Berpikir	12
C. Hipotesis	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Tempat dan Waktu Penelitian	14
1. Tempat Penelitian	14
2. Waktu Penelitian	14
B. Metode Penelitian	14
1. Alat Penelitian	14
2. Bahan Penelitia	14
3. Hewan Uji	14
C. Prosedur Penelitian	15
1. Determinasi Tanaman	15
2. Pembuatan Simplisia dan Serbuk Simplisia	15
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	15
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	16
5. Penapisan Fitokimia	17
6. Nanosuspensi	18
7. Persiapan Hewan Uji	19
8. Perhitungan Dosis	20
9. Pembuatan Pakan Tinggi Kolesterol	22
10. Perlakuan Terhadap Hewan Uji	22
11. Pengambilan Serum Darah	23

	12. Pengukuran Trigliserida dan HDL	23
	13. Analisis Data	24
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	25
	A. Hasil Determinasi Tanaman	25
	B. Hasil Determinasi Hewan	25
	C. Hasil Ekstaksi dan Nanopartikel Biji Pepaya	25
	D. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	26
	E. Penapisan Fitokimia	27
	F. Pembuatan Nanosuspensi	29
	G. Aklimitasi dan Rancangan Penelitian	31
	H. Hasil Pengukuran Kadar Trigliserida dan HDL	31
	1. Kadar Trigliserida Darah	33
	2. Kadar HDL Darah	35
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	38
	A. Simpulan	38
	B. Saran	38
	DAFTAR PUSTAKA	39
	LAMPIRAN	43



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	17
Tabel 2. Formula Nanosuspensi Ekstrak Biji Pepaya	18
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Biji Pepaya	25
Tabel 4. Uji Organoleptik Biji Pepaya	26
Tabel 5. Karakteristik Ekstrak dan Nanosuspensi Etanol 70% Biji Pepaya	27
Tabel 6. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	27
Tabel 7. Hasil Uji Skrining Fitokimia Nanopartikel Ekstrak Biji Pepaya	28
Tabel 8. Persentase Penurunan Kadar Trigliserida Setelah Perlakuan	33
Tabel 9. Persentase Peningkatan Kadar HDL Setelah Perlakuan	35
Tabel 10. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	48
Tabel 11. Hasil Penapisan Nanosuspensi Biji Pepaya	49
Tabel 12. Hasil Pengukuran Kadar Trigliserida Darah	63
Tabel 13. Hasil Pengukuran Kadar HDL Darah	64
Tabel 14. Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Darah	65
Tabel 15. Hasil Pengukuran Kadar LDL Darah	66



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i>)	4
Gambar 2. Biji Pepaya Kering	4
Gambar 3. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	22
Gambar 4. Grafik Rata-Rata Kadar Trigliserida Sebelum dan Sesudah Perlakuan	33
Gambar 5. Grafik Rata-Rata Kadar HDL Sebelum dan Sesudah Perlakuan	35
Gambar 6. Skema Prosedur Penelitian	43
Gambar 7. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% dan Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70%	46
Gambar 8. Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Trigliserida	61
Gambar 9. Skema Pengukuran Kadar HDL	62



DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1	Skema Prosedur Penelitian	43
Lampiran 2	Hasil Determinasi Tanaman	44
Lampiran 3	Identifikasi Hewan	45
Lampiran 4	Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70%	46
Lampiran 5	Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya dan Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	47
Lampiran 6	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	48
Lampiran 7	Hasil Penapisan Fitokimia Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	49
Lampiran 8	Hasil Uji Kadar Air dan Kadar Abu	50
Lampiran 9	Kode Etik	51
Lampiran 10	Sertifikat Nipagin	52
Lampiran 11	Sertifikat HPMC	53
Lampiran 12	Hasil Uji Partikel Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya Formula I	54
Lampiran 13	Hasil Uji Partikel Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya Formula II	55
Lampiran 14	Hasil Uji Partikel Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya Formula III	56
Lampiran 15	Perhitungan Dosis Sediaan	57
Lampiran 16	Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Trigliserida Darah	61
Lampiran 17	Skema Pengukuran Kadar HDL	62
Lampiran 18	Hasil Pengukuran Kadar Trigliserida	63
Lampiran 19	Hasil Pengukuran Kadar HDL Darah	64
Lampiran 20	Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Darah	65
Lampiran 21	Hasil Pengukuran Kadar LDL Darah	66
Lampiran 22	Uji Statistik Presentase Penurunan Kadar Trigliserida Darah Hamster	67
Lampiran 23	Uji Statistik Presentase Peningkatan Kadar HDL Darah Hamster	71
Lampiran 24	Dokumentasi Penelitian	75

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi kelebihan lipid atau gangguan metabolisme kolesterol yang disebabkan oleh kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal. Hiperlipidemia masih merupakan masalah kesehatan di dunia (Harikumar *et al.*, 2013). Hiperlipidemia ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar lipid darah (lemak atau senyawa sejenis lemak), utamanya kolesterol dan trigliserida. Hiperlipidemia umumnya tidak menunjukkan gejala klinis yang spesifik, namun hiperlipidemia berat dan kronis pada beberapa kasus ditandai dengan munculnya xanthoma, yaitu deposit lemak berupa benjolan atau nodul berwarna kekuningan pada kulit, di daerah mata, atau daerah muskuloskeletal (misalnya di siku lengan) (Gitawati *et al.*, 2015).

Hiperlipidemia menjadi faktor utama penyebab aterosklerosis. Prevalensi hiperlipidemia di Indonesia meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2008 tercatat sebesar 35,1%. Kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 35,9%. Dari data-data epidemiologi diatas diperlihatkan tingkat kejadian penyakit jantung akibat aterosklerosis dengan faktor risiko hiperlipidemia akan terus meningkat apabila tidak diimbangi dengan gaya hidup dan pola makan yang sehat. Penyakit ini akan terus mengancam dan menjadi penyebab utama kematian di dunia (World Health Organization 2013).

HDL merupakan apolipoprotein yang disekresikan oleh hati dan usus kecil. Kemudian kebanyakan lipid di dalam HDL berasal dari permukaan lapisan tunggal kilomikron dan VLDL selama liposis. Kadar HDL < 40mg/dl rendah, dan > 60mg/dl Tinggi. (Katzung 2014). Trigliserida adalah suatu ester gliserol, terbentuk dari tiga asam lemak dan gliserol (Murray RK, Granner DK, 2009). Kadar normal trigliserida adalah <150 mg/dl. Obat-obat hiperlipidemia yang banyak digunakan dalam klinik seperti golongan asam fibrat, resin, penghambat HMG CoA Reduktase (Priyanto 2010).

Pengobatan hiperlipidemia dapat dilakukan dengan memanfaatkan tanaman tradisional. Penggunaan obat-obat dengan bahan alami menjadi alternatif untuk

menghindari efek samping dari obat-obat sintesis. Salah satu tanaman yang memberikan efek antihiperlipidemia adalah biji pepaya (Beni 2014).

Biji pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu sumber pengobatan yang efektif dan secara luas telah digunakan dalam dunia farmakologi. Khasiat biji pepaya yang telah digunakan dalam beberapa pengobatan penyakit seperti antihematik, hiploglikimia, antibakteri, hiperlipidemia, anti jamur (Parle & Gurditta, 2011). Biji pepaya mempunyai manfaat, dimana senyawa yang terkandung dalam biji pepaya tannin, saponin, dan flavonoid yang memiliki aktivitas biologi hiperlipidemia (Adeneye & Olagunju, 2009). Peningkatan kadar obat dalam darah sangat diperlukan bagi obat untuk dapat menimbulkan efek farmakologis. Oleh karena itu, nanopartikel memberikan solusi yang baik karena dapat memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil (efisien) (Martien *et al.*, 2012). Nanosuspensi adalah partikel koloid obat ukuran nano yang distabilkan dengan surfaktan dan dapat didefinisikan yang terdiri dari partikel obat murni yang terdispersi di dalam air dengan diameter partikel suspensi berukuran kurang dari 1 μ m. Penggunaan nanosuspensi pada obat sebagai pendekatan formulasi universal untuk meningkatkan kinerja terapeutik obat. Adapun keuntungan dari nanosuspensi adalah Obat dengan kelarutan dalam air yang buruk dan bioavailabilitas yang buruk dapat ditingkatkan dengan menggunakan teknologi nanosuspensi (Nimya *et al.*, 2015).

Pada Penelitian sebelumnya oleh Irawan (2014) bahwa ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menurunkan kadar trigliserida darah. Kandungan biji pepaya dapat menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol dalam darah (Meirindasari dkk 2013). Berdasarkan hal tersebut, Maka pada penelitian ini ditujukan untuk mengetahui aktivitas nanosuspensi ekstrak etanol 70% Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar trigliserida dan HDL darah hamster yang Hiperlipidemia”.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang permasalahan penelitian adalah “Apakah pemberian nanosuspensi ekstrak biji pepaya dapat meningkatkan kadar HDL dan menurunkan Trigliserida darah bila diberikan pada hamster hiperlipidemia ?”

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya pada kadar HDL dan Trigliserida hamster yang mengalami hiperlipedemia.

D. Manfaat penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai pengaruh nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya terhadap hamster yang mengalami hiperlipedemia.



DAFTAR PUSTAKA

- Adachukwu, I., Ogbonna, A., & Faith, E. 2013. Phytochemical analysis of paw-paw (*Carica papaya*) leaves. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*, 2(2), 347–351.
- Adeneye, A. A., & Olagunju, J. A. (2009). Preliminary hypoglycemic and hypolipidemic activities of the aqueous seed extract of *Carica papaya* Linn. In wistar rats. *Biology and Medicine*, 1(1), 1–10.
- Aloys, H., Korma, S. ., Alice, T. ., Chantal, N., Ali, A. ., Abed, S. ., & Ildephonse, H. 2016. Microencapsulation by Complex Coacervation :Methods, Techniques, Benefits, and Applications. *American Journal of Food Science and Nutrition Research*. 3(6), 188-192.
- Arunkumar, N., Deecaraman, M., & Rani, C. 2009. Nanosuspension technology and its applications in drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 3(3), 168–173.
- BPOM RI. 2012. *Acuan Sediaan Herbal* Volume 7 Edisi 1. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 25-26.
- BPOM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak* Volume 2. Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 3, 4, 10, 11.
- Delphin DV, Haripriya R, Subi S, Jothi D & P Thirumalai Vasan (2014) Phytochemical screening of various ethanolic seed extracts. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(7): 1041-1048.
- Departemen Kesehatan RI. 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. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 171, 174, 175.
- Dewardari, K. T., Yuliani, S., & Yasni, S. 2013. Ekstraksi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Sirih Merah (*Piper crocatum*). *Jurnal Pascapanen*. 10(2), 58-65.
- Dillard, A., Matthan, N. R., & Lichtenstein, A. H. 2010. Use of hamster as a model to study diet-induced atherosclerosis. In *Nutrition and Metabolism*. 7(89), 1-12.
- Gitawati, R., Widowati, L., & Suharyanto, F. 2015. Penggunaan Jamu pada Pasien Hiperlipidemia Berdasarkan Data Rekam Medik, di Beberapa Fasilitas Pelayanan Kesehatan di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*.5(1),41-48.

- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm 10,11, 13, 69, 103, 202, 203.
- Harikumar, K., Althaf, S. A., Kishore Kumar, B., Ramunaik, M., & Suvarna, C. (2013). A Review on Hyperlipidemic. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. 3(4), 69-80
- Irawan B. 2014. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (*Carica papaya*) Terhadap Kadar Trigliserida darah dan Kolesterol Total Pada Hati hamster Yang Diinduksi Aloksan dan Pakan Tinggi Kolesterol. *Skrripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA .Jakarta. Hlm. 35
- Katzung BG, Susan BM, Anthony JT. 2014. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12 Vol. 2 Terjemahan : Brahm UP, Ricky S, Paulus H, Marissa I, Herman O. EGC. Jakarta. Hlm. 697, 698, 710, 711, 712.
- Lim TK. 2012. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants Volume 1, Fruits*. Springer. London. Hlm 696.
- Lusiana, K., Magatra, P., & Martono, Y. 2011. Ekstrak Limbah Biji Pepaya (*Carica papaya Seeds*) Anti Penyakit Jantung Koroner. *Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Pendidikan Sains VII UKSW*, 194–198.
- Marjoni, R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm. 6, 7, 15, 21.
- Martiasih M, Sidharta BBR, Atmojo PK. 2014. Aktivitas antibakteri ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap *Escherichia coli* dan *Streptococcus pyogenes*.. *Jurnal Teknologi*. 4(1): 59-62.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I. D. K., Farida, V., & Sari, D. P. 2012. Technology Developments Nanoparticles as Drug. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133–144.
- Mauludin, R., Müller, R. H., & Keck, C. M. 2009. Kinetic solubility and dissolution velocity of rutin nanocrystals. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 36(4-5), 502-510.
- Meirindasari, N., Murwani, H., & Tjahjono, K. 2013. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica Papaya* Linn.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawly Dislipidemia. *Journal of Nutrition College*, 2(3), 330–338.
- Möschwitzer, J., 2010. Nanotechnology: Particle Size Reduction Technologies in the Pharmaceutical Development Process. *American Pharmaceutical Review*. Online. <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured->

Articles/116661-Nanotechnology-Particle-Size-Reduction-Technologies-in-the-Pharmaceutical-Development-Process/
Diakses tanggal 20 Agustus 2021

- Mudgil, M., Gupta, N., Nagpal, M., & Pawar, P. 2012. Nanotechnology: A new approach for ocular drug delivery system. In *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(2), 105-112.
- Murray, RK., Granner, DK., & Rodwell VW. 2009. *Biokimia Harper* Edisi 27. EGC. Jakarta. Hlm 225, 226, 227, 239, 240, 241, 245, 247.
- Nimya, A. ., Krishnakumar, K., John, A., & Dinesh Kumar, B. (2015). A review on herbal drug nanosuspension. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(07), 538–546.
- Parle, M., & Gurditta. 2011. Basketful Benefits of Papaya. *International Research Journal of Pharmacy*. 2(7), 6-12.
- Petri, W. A. 2012. Goodman dan Gilman Dasar Farmakologi Terapi. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edisi 10, Volume 2. EGC. Jakarta. Hlm 943-944, 948-949, 956-958.
- Priyatno, D. 2010. *Paham Analisa Statistik Data dengan SPSS*. MediaKom, Yogyakarta. Hlm 73-76.
- Priyanto. 2010. *Farmakologi Dasar*. Lenskopi, Depok. Hlm. 144-145.
- Reagan- Shaw, S., Nihal, M., & Ahmad, N. 2008. Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*. 22(3), 659-661.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed.(2009) - (Malestrom). London : The pharmaceutical Press. Hlm 119, 314-315, 441-445, 549-552, 654-655.
- Tiano, J. P., & Mauvais-Jarvis, F. 2012. Molecular mechanisms of estrogen receptors' suppression of lipogenesis in pancreatic β -cells. *Endocrinology*. 153(7): 2997–3005.
- Tiwari, P., Kumar, B., Mandeep, K., Kaur, G., & Kaur, H. 2011. Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. 1(1), 98-106.
- Vogel HG. 2008. *Drug Discovery and Evaluation Pharmacological*. Springer. New York. Hlm.1674.
- World Health Organization. 2021. *Prevention of Cardiovascular Disease*. Diunduh dari

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/prevention_control/en/index.html. Diakses 10 Februari 2021

Yadav, G. V., & Sushma, R. S. 2012. Nanosuspension : A promising drug delivery system. *Pharmacophore an International Research Journal*. 3(5), 217-243

