

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL
70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP HAMSTER
HIPERLIPIDEMIA DENGAN PARAMETER KATALASE DARAH**



**Skripsi
Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:
Novita Indah Permatasari
1504015272**




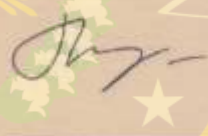

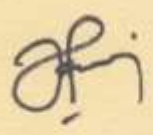


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL
70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP HAMSTER
HIPERLIPIDEMIA DENGAN PARAMETER KATALASE DARAH**

Telah di susun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Novita Indah Permatasari, NIM 1504015272

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M. Si.		<u>7/10/20</u>
<u>Penguji I</u> apt. Dwitiyanti, M. Farm		<u>12/09/2020</u>
<u>Penguji II</u> Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M. Si.		<u>15/09/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Hadi Sunaryo, M. Si.		<u>10-10-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Elly Wardani, M. Farm.		<u>29/09/2020</u>
 <u>Mengetahui</u>		
 Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M. Farm.		<u>02/11/2020</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: 28 Agustus 2020

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP HAMSTER HIPERLIPEDEMIA DENGAN PARAMETER KATALASE DARAH

Novita Indah Permatasari
1504015272

Biji pepaya memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak biji pepaya terhadap aktivitas enzim. Katalase dalam darah 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 positif diberikan atorvastatin 0,24/100gBB, kontrol negatif, nanosuspensi ekstrak biji pepaya dengan dosis 1,2 dan 3 (kelompok perlakuan) 2,4 mg, 4,8 mg dan 9,6 mg dan diberikan ekstrak biji pepaya dengan dosis 240mg, dosis. 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 aktivitas enzim Katalase pada hamster. Dosis 3 nanosuspensi ekstrak biji pepaya paling baik meningkatkan kadar Katalase dengan dosis 9,6mg/100gBB yang sama dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata kunci : Nanosuspensi, Antihiperlipidemia, Antioksidan, Katalase.

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 AKTIVITAS ANTIOKSIDAN NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP HAMSTER HIPERLIPIDEMIA DENGAN PARAMETER KATALASE DARAH”** 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 sekaligus Selaku Pembimbing I yang telah memberikan perhatian, arahan, motivasi dan nasehat yang berarti selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
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 Ema Dewanti, M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dari awal hingga akhir kelulusan.
8. 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.
9. Keluarga tercinta atas segala doa, dukungan dan dorongan semangat serta bantuan baik berupa moril maupun materi.
10. Teman-teman FFS UHAMKA 2015 yang telah mengisi perjalanan penulis dalam proses perkuliahan di UHAMKA dalam keadaan suka maupun duka
11. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam proses penyelesaian skripsi ini, penulis tidak dapat sebutkan satu-persatu tetapi penulis tidak akan melupakan semua jasa kalian.

Semoga Allah SWT memberikan berkat dan senantiasa melindungi kepada mereka yang telah memberikan doa dan bimbingan, bantuan serta dorongan dalam menyusun skripsi ini. Penulis menyadari bahwa dalam penelitian ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis, namun penulis berharap skripsi ini semogadapat berguna bagi semua yang memerlukan.

Jakarta, Juli 2020

Penulis

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	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Tanaman Biji Pepaya	5
2. Ekstraksi	5
3. Nanosuspensi	6
4. Hiperlipidemia	6
5. Antioksidan	7
6. Atorvastatin	7
7. Katalase	8
B. Kerangka Berpikir	8
C. Hipotesis	9
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	10
A. Tempat dan Waktu Penelitian	10
1. Tempat Penelitian	10
2. Waktu Penelitian	10
B. Metode Penelitian	10
1. Alat-alat	10
2. Bahan Penelitian	10
3. Hewan Uji	11
C. Pola Penelitian	11
D. Prosedur Penelitian	11
1. Determinasi Tanaman	11
2. Pembuatan Simplisia Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	11
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	12
4. Penapisan Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	12
5. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak dan Nanopartikel Biji Pepaya	12
6. Penapisan Fitokimia	14
7. Nanosuspensi	14
8. Persiapan Hewan Uji	15
9. Perhitungan Dosis	16
10. Pembuatan Pakan Tinggi Kolesterol	18
11. Pembuatan Suspensi Atorvastatin	18

12. Perlakuan Hewan Uji	18
13. Pengukuran Kadar Katalase	20
E. Analisis Data	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
A. Hasil Determinasi Tanaman	21
B. Hasil Ekstraksi dan Nanopartikel	21
C. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	22
D. Penapisan Fitokimia	23
E. Pembuatan Nanosuspensi	23
F. Hewan Uji	24
G. Hasil Pengukuran Aktivitas Enzim Katalase	25
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	28
A. Simpulan	28
B. Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
LAMPIRAN	33



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	14
Tabel 2. Formula Pembuatan Nanosuspensi	14
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Etanol 70% Biji Pepaya	21
Tabel 4. Uji Organoleptis Simplisia Biji Pepaya	22
Tabel 5. Karakteristik Ekstrak dan Nanosuspensi Etanol 70% Biji Pepaya	22
Tabel 6. Hasil Uji Skrining Fitokima	23



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Buah <i>Carica papaya</i> L.	5
Gambar 2. Biji Pepaya	5
Gambar 3. Skema Perlakuan terhadap Hewan Uji	19
Gambar 4. Grafik Aktivitas Enzim Katalase	25



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	33
Lampiran 2. Hasil Determinasi Tanaman	34
Lampiran 3. Identifikasi Hewan	35
Lampiran 4. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% dan Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70%	36
Lampiran 5. Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya dan Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	37
Lampiran 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	38
Lampiran 7. Hasil Uji Kadar Air dan Kadar Abu	40
Lampiran 8. Kode Etik	41
Lampiran 9. Sertifikat Nipagin	42
Lampiran 10. Sertifikat HPMC	43
Lampiran 11. Perhitungan Dosis Sediaan	44
Lampiran 12. Skema Pengambilan Darah Hamster	49
Lampiran 13. Prosedur Pengukuran Aktivitas Enzim Katalase	50
Lampiran 14. Perhitungan Konsentrasi H ₂ O ₂	51
Lampiran 15. Perhitungan Aktivitas Katalase	52
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Aktivitas Enzim Katalase	53
Lampiran 17. Hasil Statistik Aktivitas Katalase	54
Lampiran 18. Hasil Pengukuran Kadar Trigliserida Darah	58
Lampiran 19. Hasil Pengukuran Kolesterol Darah	59
Lampiran 20. Dokumentasi Penelitian	60
Lampiran 21. Hasil Uji Distribusi Ukuran Partikel	63
Lampiran 22. Hasil SEM Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	66

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperlipidemia adalah peningkatan satu atau lebih dari komponen lemak yang terdiri dari kolesterol, fosfolipid atau trigliserida. Kondisi hiperlipidemia ditandai dengan terjadinya peningkatan konsentrasi lipoprotein, suatu zat untuk transportasi lemak dalam plasma (Priyanto, 2009). Kondisi hiperlipidemia merupakan salah satu faktor yang dapat memicu penebalan dinding pembuluh darah sehingga mengakibatkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah arteri yang disebut aterosklerosis (Rahayu, 2005). Aterosklerosis adalah pengerasan arteri yang disebabkan akumulasi kolesterol dalam pembuluh darah akibat tidak seimbangnya *influks- efluks* kolesterol. (Harini 2009)

Kolesterol total adalah salah satu variabel lipid yang berpengaruh besar terhadap kadar lipid plasma. Penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan kolesterol total 1% dapat menurunkan resiko penyakit *kardiovaskular* sebesar 2%, sehingga pemantauan dan penurunan kadar kolesterol total adalah penting. (Riansari 2008).

Terjadinya peningkatan kadar kolesterol berperan dalam produksi radikal bebas yang dipercepat oleh reaksi stres *oksidatif*. *Reaksi Stres Oksidatif* (ROS) dapat menyebabkan kerusakan makromolekul biologi yang meliputi oksidasi *low density lipoprotein (oxidized-LDL)*, *trigliserida*, *disfungsi endotelial* dan peningkatan respon *inflamasi* yang berawal dari teroksidasinya asam lemak tak jenuh pada lapisan lipid membran sel. Reaksi ini mengawali terjadinya oksidasi lipid berantai yang menyebabkan kerusakan membran sel. (Syukur *et al.* 2013).

Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Senyawa radikal bebas timbul akibat berbagai proses kimia kompleks dalam tubuh, berupa hasil samping dari proses oksidasi atau pembakaran sel yang berlangsung pada waktu bernafas, metabolisme sel, olahraga berlebihan, peradangan atau ketika tubuh terpapar polusi lingkungan seperti asap kendaraan bermotor, asap rokok, bahan pencemar dan radiasi matahari atau radiasi kosmis. Radikal bebas dalam tubuh bersifat sangat reaktif dan akan berinteraksi secara destruktif melalui reaksi

oksidasi dengan bagian tubuh maupun sel-sel tertentu yang tersusun atas lemak, protein, karbohidrat, DNA, dan RNA sehingga memicu berbagai penyakit seperti jantung koroner, penuaan dini dan kanker. Oleh sebab itu dibutuhkan antioksidan untuk mengatasi radikal bebas (Rosahdi, 2013).

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat menghambat atau mencegah terjadinya proses oksidasi lemak. Apabila terjadi oksidasi lemak, maka kolesterol menjadi mudah untuk melewati dinding arteri dan menyumbatnya. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu dari banyak proses yang dapat menimbulkan cedera dan kematian sel. (Kuncahyo, 2007).

Secara normal, tubuh mempunyai strategi yang sistematis untuk memerangi pembentukan radikal bebas atau untuk mempercepat degradasi senyawa tersebut. Salah satunya yaitu sistem pertahanan preventif seperti enzim superoksida dismutase (SOD) dan katalase. Namun, akibat kondisi hiperkolesterolemia, dapat meningkatkan terjadinya sejumlah oksigen reaktif (ROS). Jumlah ROS yang berlebihan ini menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid yang menghasilkan *malonyldialdehyde* (MDA) dan dapat menurunkan kapasitas enzim antioksidan intraseluler, superoksida dismutase (SOD) dan katalase (Priyanto, 2007).

Salah satu tanaman berkhasiat yang digunakan untuk menurunkan kadar hiperlipidemia adalah biji pepaya (*Carica papaya* L). Biji pepaya merupakan tanaman yang berasal dari suku *caricacea*. Kandungan senyawa bioaktif pada biji pepaya yaitu tanin, saponin, flavonoid (Irawan, 2005).

Penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Valentina (2013) telah diuji aktivitas antioksidan ekstrak metanol biji pepaya dilakukan secara *in vitro* dengan metode *1,1-diphenyl-2-picryl hydrazyl* (DPPH), diperoleh nilai IC_{50} 53,41 bpj. Penelitian lain telah menguji ekstrak etanol biji pepaya dosis 0,420 g/kg bb memberikan efek antioksidan dengan meningkatkan aktivitas SOD dan dapat menurunkan kadar MDA plasma secara bermakna (Sandhiutami, 2016).

Kendala yang sering dialami adalah zat aktif pada obat herbal sulit untuk menembus membran lipid dari sel tubuh karena mereka memiliki ukuran molekul yang besar dan kelarutan dalam air yang rendah sehingga menyebabkan absorpsi

dan bioavailabilitas buruk, karena kendala tersebut banyak tanaman yang memiliki zat aktif potensial tetapi tidak dapat digunakan secara *in vivo* meskipun pada uji *in vitro* memiliki hasil yang baik (Saraf, 2010).

Dasar pertimbangan pada pengembangan teknologi untuk terapi farmasetis terdiri dari tiga faktor utama yaitu menciptakan sistem yang efektif (*effectiveness*), menekan efek bahaya pada sistem jika diaplikasikan (*safety*), dan membuat agar sistem dapat diterima dengan baik oleh pasien (*acceptability*) (Martien *et al*, 2012). Maka dari itu, dikembangkan berbagai macam sistem penghantaran untuk obat dari bahan alam. Di antara berbagai jenis sistem penghantaran tersebut, para peneliti banyak menggunakan sistem penghantaran nanopartikel karena berbagai keuntungan antara lain yaitu ukuran partikel dan karakteristik permukaan nanopartikel dapat dengan mudah dimodifikasi sesuai kebutuhan, nanopartikel dapat mengontrol dan mempertahankan pelepasan senyawa aktif selama transportasi sehingga mengurangi efek samping, pelepasan senyawa aktif terkontrol serta kandungan senyawa aktif dapat dimasukkan ke dalam sistem tanpa reaksi kimia yang menjadi faktor penting untuk menjaga aktivitas senyawa (Pakki, 2016).

Nanopartikel termasuk golongan *Solid Colloidal Drug Delivery System*, dan merupakan dasar dari sistem penghantaran obat yang bersifat dapat diuraikan oleh tubuh. (*biodegradeable*) dan tidak toksik. Nanopartikel adalah suatu preparat parenteral dan dapat disimpan dalam bentuk padat. Sediaan nanopartikel ini setelah penyimpanan setahun masih dapat diencerkan kembali menjadi larutan *colloidal* yang baik dan masih mempunyai sifat-sifat *in vivo* dan *in vitro* yang tidak berubah (Hasan, *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini biji pepaya yang diformulasikan ke dalam sediaan nanosuspensi akan dilakukan pengujian terhadap hamster *syrian* jantan dengan pakan tinggi kolesterol, yang diharapkan dapat menurunkan kadar Katalase darah.

B. Permasalahan Penelitian

Perumusan masalah pada penelitian ini yaitu untuk melihat aktivitas antioksidan nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya*) terhadap kadar Katalase darah pada hamster dengan kondisi hiperlipidemia dengan penginduksi pakan hiperlipid.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya aktivitas antioksidan nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji papaya (*Carica papaya*) dengan parameter Katalase yang diujikan pada hamster dengan kondisi hiperlipidemia.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai penggunaan tanaman obat berkhasiat khususnya biji papaya (*Carica papaya*) sebagai aktivitas antioksidan dengan menggunakan parameter Katalase.



DAFTAR PUSTAKA

- Ansari S. H., Farha Islam, Mohd. Sameem. 2012. *Influence Of Nanotechnology On Herbal Drugs: A Review. J Ad Pharm Tech Res.* Vol 8(3) : 142- 146
- Adawiyah, R. 2020. *Potensi Ekstrak Akar Kalakai (Stenochlaena palutris Bedd) Sebagai Antihiperlipidemia Yang Diuji Secara In Vivo. Jurnal Pharmascience.* Vol 7 (1): 63.
- Arunkumar, M Deecaraman, C Rani. *Nonosuspension technology and its applications in drug delivery. Asian Journal of Pharmaceutics.* 2009. Hlm 168-173.
- BPOM RI. 2012. *Acuan Sediaan Herbal.* Edisi I Vol.7. Jakarta. Hlm 25-26.s
- BPOM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 2.* Jakarta. Hlm. 3-8
- Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Colaboration. 2010. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials.*
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak.* Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 17, 22, 39
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia.* Edisi I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 171, 174, 175
- Dewardari. 2013. *Ekstraksi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Sirih Merah (Piper Crocatum).* *Jurnal Pascapanen.* Vol 10(2). Hlm. 58-65
- Gupta S., Rajesh Kesarla, Narendra Chotai, Ambikanandan Misra, Abdelwahab Omri. 2017. *Systematic Approach for the Formulation and Optimization of Solid.*
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia.* EGC. Jakarta. Hlm 11, 14, 17-18, 79-83, 103-104, 135, 192-193.
- Harini M., Okid Parama Astirin. 2009. *Kadar kolesterol darah tikus putih (Rattus norvegicus) hiperkolesterolemik setelah perlakuan VCO.* Hlm 55–62.
- Hasan Z., I Made Artika, Vita Rosaline Fahri dan Nurmala Sari. 2012. *Penerapan Teknologi nanopartikel untuk sediaan obat (antibiotik berbasis bahan alam, Propolis Trigona spp.).* Vol 5 (1); Hlm 2.
- 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.
- Irawan, B., Dwitiyanti, Elly Wardani, 2015. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Kadar Triglicerida Darah dan*

Kolesterol Total Pada Hati Hamster Yang Diinduksi Alokasan dan Pakan Tinggi Kolesterol . Jakarta; Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA

- Kemenkes RI [Kementerian Kesehatan Republik Indonesia]. 2011. Pedoman Umum Panen dan Pascapanen Tanaman Obat. Badan Litbang Kesehatan. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Jawa Tengah.
- Kuncahyo I, Sunardi. 2007. *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi, L.) Terhadap 1, 1-Diphenyl-2- Picrylhidrazyl (DPPH)*. Yogyakarta; Universitas Setia Budi. Hlm 1–9.
- Kusmiati dan Agustini, N. W. S. 2011. *Potensi Lutein Dari Biji Jagung Manis (Zea mays L.) Sebagai Senyawa Antioksidan Diuji Secara In Vitro*. Dalam: *Seminar Nasional Kimia Dan Pendidikan Kimia III*. FKIP UNS, Surakarta. Hlm. 805-812
- Lusiana, Panawidha, Yohanes. *Ekstrak Limbah Biji Pepaya (Carica Papaya seeds) Anti Penyakit Jantung Koroner. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Pendidikan Sains*. 2012. Hlm 194-198.
- Mason R. P., Mary F. Walter, Charles A. Day and RFJ. 2006. *Active Metabolite of Atorvastatin Inhibits Membrane Cholesterol Domain Formation by an Antioxidant. The Journal Of Biological Chemistry*. 2006. Vol. 281(14). Hlm 2-11
- Marjoni, R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia*. CV. Trans Info Media: Jakarta Timur.
- Martien R., Adhyatmika, Iramie D. K., Irianto, Verda Farida, Dian Purwita Sari. 2012. *Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantar Obat*. *Majalah Farmaseutik*. Vol 8 (1). Hlm. 134
- 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.
- Murray, KR. Granner, D.R, dan Rodwell, V.W. 2009. *Biokimia Harper (Brahm U. Pendit, et al, penerjemah) Ed 27*. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm 225-237, 239-247.
- Priyanto. 2007. *Toksisitas Obat, zat kimia dan terapi antidotum*. Leskonfi. Depok. Hlm 43-44, 48, 51, 53.
- Priyanto. 2009. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Leskonfi, Depok. Jawa Barat. Hlm. 208-209
- Rahayu, T. 2005. *Kadar Kolesterol darah Tikus Putih (rattus norvegicus L) Setelah Pemberian Cairan Kombucha Per Oral. Jurnal Penelitian Sains Dan Tekhnologi*. Hlm. 6, 85–100.

- Riansari, 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (Eugenia Polyantha) terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Jantan Galur Wistar Hiperlipidemia*. Semarang; Universitas Diponegoro.
- Rahmi D., Retno Yunilawati, Emmy Ratnawati. 2012. *Pengaruh Nanopartikel Terhadap Aktifitas Antiageing pada Krim*. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. Vol 14 (3). Hlm. 235
- Reagan SS, Nihal K, Ahmad N. 2007. *Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited. The FASEB Journal*. 22: 659-661.
- Rosahdi T. D., Mimin Kusmiyati, Fitri Retna Wijayanti. 2013. *Uji Aktivitas Daya Antioksidan Buah Rambutan Rapih Dengan Metode DPPH*. Vol 7 (1). Hlm. 1-2
- 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
- Saraf S., Ajazuddin. 2010. *Applications Of Novel Drug Delivery System For Herbal Formulations. Fitoterapia*. Vol 81(7). 680-689
- Setiawan J., Trilaksana Nugroho. 2018. *Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Enzim Katalase Hepar Tikus Terpapar Minyak Jelantah*. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, Vol 7 (1). Hlm. 264
- Sunaryo, H. 2014. *Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang (Zingiber officinale Roscoe) Dengan Zn Sebagai Hipolipidemia Pada Mencit Diabetik Diet Tinggi Kolesterol*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
- Sutradhar, K. B., Sabera Khatun, Irin Parven Luna. 2013. *Riview Article: Increasing Possibilites of Nanosuspension*. Hlm. 1
- Sutysna H., Iskandar Japardi, Soekimin. 2014. *Jurnal Biomedik (JBM): Pengaruh Pemberian Jus Buah Pepaya (Carica Papaya L) Terhadap Gambaran Histopatologik Fatty Streak Pada Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar Jantan Hiperkolesterolemik*. Vol 6 (3), Hlm. 179-186
- Syukur, R., Gemini Alam, Mufidah, Abdul Rahim, Rosany Tayeb. (2013). *Aktivitas Antiradikal Bebas Beberapa Ekstrak Tanaman Familia Fabaceae*. *Journal of Chemical Information and Modeling*. Vol: 53(9), Hlm 1689–1699.
- Talbert RL. 2014. *Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach*. McGraw Hill Education. United State. Hal 713.
- Tiwari, Prashant., Bimlesh Kumar, Mandeep Kaur, Gurpreet Kaur, Harleen Kaur. 2011. *Phytochemical Screening and Extraction : A Review. International Pharmaceutica Scienca*. Vol 1 (1). Hlm. 98-106.
- Valentina, E. 2013. *Daya Peredaman Radikal Bebas Ekstrak Metanol Biji Pepaya (Carica Papaya L.) Dengan Metode Dpph (1,1-Diphenyl-2- Picryl*

Hydrazyl). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol.2 (1). Hlm. 1-9

Venkateshwarlu, Dileep, Rakesh Kumar Reddy, Sandhya. 2013. *Evaluation Of Anti Diabetic Activity Of Carica Papaya Seeds On Streptozocin-Induced Type-II Diabetic Rats*. India: Faculty Department of Pharmacology.

Winarsi, H., 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas dan Aplikasi Dalam Kesehatan*. Penerbit Kanisius. Yogyakarta.

Yadav Vikram. *Nanosuspension A Promising Drug Delivery System*. *International Research Journal*. 2012. Hlm 217-243

Zafar Fatiqa, Nazish Jahan, Khalil UR. 2020. *Nanosuspension enhances dissolution rate and oral bioavailability of Terminalia arjuna bark extract in vivo and in vitro*. Pakistan; University of Okara

