

**UJI AKTIVITAS NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT
HAMSTER HIPERLIPEDEMA**

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

**Disusun oleh:
Dina Melti Puspita
1504015114**






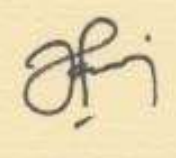


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI AKTIVITAS NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT
HAMSTER HIPERLIPEDEMIA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Dina Melti Puspita, NIM 1504015114

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M. Si.		<u>3-4-21</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>29/09/2019</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 NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT HAMSTER HIPERLIPEDEMIA

Dina Melti Puspita
1504015114

Biji pepaya memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak biji pepaya terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT darah dalam hamster yang diinduksi pakan tinggi lemak. Pada penelitian ini digunakan 28 ekor hewan uji hamster Syrian jantan yang dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan. Perlakuan terdiri dari kontrol normal, kontrol positif diberikan atorvastatin 0,24/100gBB, kontrol negatif diberikan basis (pembawa) sediaan, nanosuspensi ekstrak biji pepaya dengan dosis 2,4 mg, 4,8 mg dan 9,6 mg dan ekstrak biji pepaya dengan dosis 240mg. Uji analisa menggunakan statistik ANOVA satu arah. Hasil penelitian dari uji ANOVA diperoleh $p < 0,05$. Dari pengujian yang dilakukan diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa pemberian nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT pada hamster. Dosis 3 nanosuspensi ekstrak biji pepaya paling baik menurunkan kadar SGOT dan SGPT dengan dosis 9,6mg/100gBB yang sama dengan kontrol positif ($p > 0,05$).

Kata kunci : Nanosuspensi, Antihiperlipidemia, SGOT, SGPT.

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 NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT HAMSTER HIPERLIPIDEMIA”** 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 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 apt. Rindita, 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. Kedua orang tua Ayahanda, Ibunda serta Abang yang luar biasa tiada hentinya memberikan doa, kasih sayang dan dorongan semangat serta bantuan baik berupa moril maupun materi.
10. Teman-teman seangkatan FFS UHAMKA 2015
11. Dan semua yang terlibat dalam proses pembuatan 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, 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	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	7
4. Hiperkolesterolemia	8
5. SGOT dan SGPT	8
6. Atorvastatin	9
7. Hamster	10
8. 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 Penelitian	14
C. Pola Penelitian	15
D. Prosedur Penelitian	15
1. Determinasi Tanaman	15
2. Pembuatan Simplisia dan Serbuk Simplisia	15
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	16
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	17
5. Penapisan Fitokimia	18
6. Nanosuspensi	19
7. Persiapan Hewan Uji	20
8. Perhitungan Dosis	21
9. Pembuatan Pakan Tinggi Kolesterol	22
10. Pembuatan Suspensi Atorvastatin	23
11. Perlakuan terhadap Hewan Uji	24
12. Pengambilan Serum Darah	24

13. Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT	25
14. Analisis Data	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
A. Determinasi Tanaman	27
B. Hasil Ekstraksi dan Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	27
C. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	27
D. Penapisan Fitokimia	28
E. Pembuatan Nanosuspensi	29
F. Aklimatisasi dan Rancangan Penelitian	29
G. Hasil Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT	31
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	39
A. Simpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	44



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	18
Tabel 2. Formula Nanosuspensi	19
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Etanol 70% Biji Pepaya	27
Tabel 4. Uji Organoleptik Simplisia Biji Pepaya	27
Tabel 5. Karakteristik Ekstrak dan Nanosuspensi Etanol 70% Biji Pepaya	28
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokima Ekstrak	28
Tabel 7. Persentase Penurunan Kadar SGOT setelah Perlakuan	33
Tabel 8. Presentase Penurunan Kadar SGPT Setelah Perlakuan	35



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Buah Pepaya	4
Gambar 2. Biji Pepaya Kering	4
Gambar 3. Skema Perlakuan Hewan Uji	24
Gambar 4. Rata-rata Kadar SGOT setelah Induksi Hiperlipid Hari Ke-22 dan setelah Pemberian Zat Uji Tiap Kelompok Hari Ke-37	32
Gambar 5. Rata-rata Kadar SGPT setelah Induksi Hiperlipid Hari Ke-22 dan setelah Pemberian Zat Uji Tiap Kelompok Hari Ke-37	35



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	44
Lampiran 2 Hasil Determinasi Tanaman	45
Lampiran 3. Identifikasi Hewan	46
Lampiran 4. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% dan Nanosuspensi Ekstrak Etanol 70%	47
Lampiran 5. Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya dan Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	48
Lampiran 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	49
Lampiran 7. Hasil Uji Kadar Air dan Kadar Abu	51
Lampiran 8. Kode Etik	52
Lampiran 9 Sertifikat Nipagin	53
Lampiran 10. Sertifikat HPMC	54
Lampiran 11. Perhitungan Dosis Sediaan	55
Lampiran 12. Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT	59
Lampiran 13. Hasil Pengukuran Kadar SGOT Darah	60
Lampiran 14. Hasil Pengukuran Kadar SGPT Darah	61
Lampiran 15 Uji Statistik Persentase Penurunan Kadar SGOT Darah Hamster	62
Lampiran 16. Uji Statistik Persentase Peningkatan Kadar SGPT Darah Hamster	66
Lampiran 17. Hasil Pengukuran Kadar Triglicerida Darah	70
Lampiran 18. Hasil Pengukuran Kolesterol Darah	71
Lampiran 19 Dokumentasi Penelitian	72
Lampiran 20. Hasil Uji Distribusi Ukuran Partikel	75
Lampiran 21. Hasil SEM Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	78

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hati mempunyai peranan pada hampir setiap fungsi metabolik tubuh, khususnya bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda (Wilson, 1994). Pada proses metabolisme, sejumlah besar senyawa xenobiotik dilaporkan berpotensi untuk menimbulkan kerusakan hati (hepatotoksik). Radikal bebas yang dihasilkan dari proses metabolisme suatu xenobiotik dapat menginduksi lesi dari hati dan bereaksi dengan penyusun seluler hati, seperti protein, lipid, RNA dan DNA. Kerusakan pada hati akan ditunjukkan oleh aktivitas enzim seluler yang semakin meningkat. Beberapa enzim yang meningkat pada saat terjadi nekrosis hepatoseluler, misalnya Serum Glutamat Piruvate Transaminase (SGPT), Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase (SGOT) (Suckow et al, 2006). Kenaikan kadar serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) dan serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) adalah parameter spesifik terjadinya kerusakan fungsi hati khususnya SGPT (Gowda et al., 2009).

Kolesterol merupakan zat lemak yang dikenal sebagai lipid. Penghasil utama zat ini adalah hati. Kadar lipid yang terlalu tinggi disebut hiperlipidemi (Kamso et al., 2007). Peningkatan kadar kolesterol akibat konsumsi lemak dalam jumlah tinggi terjadi karena lemak yang dikonsumsi sebagian akan diubah menjadi kolesterol. Lemak yang berasal dari sintesis lokal dan makanan, akan ditransportasikan ke hati. Lemak yang berasal dari sintesis lokal dibebaskan dan ditransportasikan ke hati dalam bentuk asam lemak bebas, sedangkan lemak dari makanan ditransportasikan dalam bentuk kilomikron (Mayes dan Botham, 2003). Adanya kerusakan organ hati dapat dideteksi melalui pemeriksaan biokimia hati. Salah satu pemeriksaan biokimia hati yang digunakan adalah pemeriksaan enzim golongan transaminase, yaitu enzim aspartat aminotransferase (AST) atau sering disebut glutamat oksaloasetat transaminase (GOT) dan enzim alanin aminotransferase (ALT) atau sering disebut glutamat piruvat transaminase (GPT). Kedua enzim ini akan keluar dari sel hati apabila sel hati mengalami kerusakan sehingga dengan sendirinya akan menyebabkan peningkatan kadarnya dalam serum darah (Gajawat *et al.* 2006).

Obat tradisional lebih mudah diterima oleh masyarakat karena selain telah akrab dengan masyarakat, obat ini lebih murah dan mudah didapat. Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman yang bernilai ekonomis. Selain harganya murah, hampir semua bagian dari tanaman pepaya ini dapat digunakan untuk keperluan manusia. Ada banyak manfaat yang bisa didapatkan dari tanaman pepaya, antara lain sebagai bahan makanan dan minuman, pakan ternak, bahan kosmetik, industri, serta obat tradisional. Penambahan jumlah produksi pepaya sejalan dengan jumlah limbah biji pepaya yang dihasilkan. Sampai saat ini, limbah biji pepaya belum banyak dimanfaatkan masyarakat. Padahal, biji pepaya kaya manfaat (Pangesti, T. 2006).

Penelitian Nurul (2016) menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pepaya pada dosis efektif 500mg/kgBB memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor. Penelitian lain telah membuktikan bahwa kandungan ekstrak air biji pepaya dapat menurunkan kadar kolesterol total dan SGPT secara signifikan jika dibandingkan kelompok yang hanya diberikan placebo berupa larutan pembawa CMC-Na 0,5% (Saputri *et al*, 2017).

Pada beberapa kasus, misalnya pada tahap awal, sebuah molekul obat yang poten tidak dapat menembus sistem pertahanan tubuh dengan baik sehingga ketersediaan hayati senyawa dalam sirkulasi sistemik maupun jaringan yang sakit menjadi sangat rendah. Permasalahan yang ditemukan yaitu gejala ketoksikan atau munculnya efek samping maupun efek balik pada studi keamanan secara *in vivo* karena jumlah obat yang mencapai kadar yang tidak dapat ditoleransi oleh tubuh (Martien *et al*, 2012).

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). 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 (Pakki, 2016).

Nanopartikel termasuk golongan Solid Colloidal Drug Delivery System, dan merupakan dasar dari sistem penghantaran obat yang bersifat dapat diuraikan oleh tubuh (biodegradable) dan tidak toksik. Nanopartikel adalah suatu preperat 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. Pengurangan atau pengecilan ukuran partikel yang memiliki kelarutan yang kecil akan meningkatkan luas permukaan sehingga akan meningkatkan penguraian partikel yang menyebabkan kelarutannya meningkat (Dressman dkk. 1998; Hörter & Dressman 2001)

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut, permasalahan penelitian ini adalah apakah nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji *papaya* (*Carica papaya L.*) dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada darah hamster yang diinduksi diet tinggi lemak?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dari pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak biji papaya terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT pada darah hamster *syrian* jantan yang tinggi lemak.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian nanosuspensi ekstrak biji papaya terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT dalam darah hamster *syrian* jantan yang hiperlipidemia, serta dapat mengembangkan pemanfaatan tanaman obat dari hasil nanosuspensi ekstrak biji papaya, yang efektif dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT dalam darah hamster *syrian* jantan hiperlipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Alicia Ima Dara, Patihul Husni. 2017. *Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat*. Universitas Padjadjaran; Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi. Vol 15(4)
- Aloys. 2016. Microencapsulation by Complex Coacervation: Methods, Techniques, Benefits, and Applications - A Review. *American J of Food Sci and Nut Res*. Vol 3(6) : 188-192
- Amudha, Komala. Evaluation of Hepatoprotective Activity of Nanosuspension Containing *Corlander sativum* Extracts. *International Journal of Phytopharmacology*. 2014; 5:463-465.
- BPOM RI. 2012. *Acuan Sediaan Herbal*. Edisi I Vol.7. Jakarta. Hlm 25-26.
- BPOM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 2*. Jakarta. Hlm 3-11.
- Dewardari. 2013. Ekstraksi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Sirih Merah (*Piper Crocatum*). *Jurnal Pascapanen*. Vol 10(2) : 58-65
- Dillard A, Matthan NR, Lichtenstein AH. 2010. Use of Hamster as a Model to Study Diet-induced Atherosclerosis. Dalam : *Nutrition and Metabolism*. Hlm 2-12.
- Di Sario A, Candelaresi C, Omenetti A, Benedetti A. Vitamin E in chronic liver disease and liver fibrosis. *Vitam Horm*. 2007; 76:551-73.
- Gajawat S, Sancheti G & Goyal PK. 2006. Protection Against Lead Induced Hepatic Lesion in Swiss Albino Mice by absorbis Acid. *Pharmacologionline*. 1 :140-149.
- Gowda, S., Desai, P.B., Hull, V.V., Math, A.A.K., Vernekar, S.N., dan Kulkarni, S.S., 2009. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr. Med. J*. 3.
- Gupta N, Mudgil M, Nagpal M, Pawar P, Nanotechnology: A New Approach For Ocular Drug Delivery System, *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 2012, 105-112.
- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hlm 10-13, 69, 113, 202, 233.
- Harikumar K, S. Abdul Althaf. Hiperlipedemia. *International Journal OF Novel Trends In Pharmaceutical Sciences*. 2013; 3:59-71.
- HS, Andriani. 2008. *Toksisitas Fraksi Aktif Steroid Ekstrak Daun Jati Belanda (Guazuma Ulmifolia Lamk.) Terhadap Aktivitas Serum Glutamat Oksalat Transaminase (SGOT) Dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) Pada Tikus Putih*. Universitas Bengkulu; Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

- Irawan Beni , Dwitiyanti, Elly Wardani. 2015. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (Carica papaya) Terhadap Kadar Trigliserida Darah dan Kolesterol Total Pada Hati Hamster Yang Diinduksi Alokasan dan Pakan Tinggi Kolesterol*. Jakarta; Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
- 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. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 697-712.
- 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.
- Komosinska-Vassev K, Olczyk P, Kafmierczak J. Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:297425.
- 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.
- Martien Ronny, Adhyatmika, Iramie D. K. Irianto. 2012. *Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat*. Yogyakarta; Universitas Gadjah Mada..
- Meirindasari, Neny., 2013, *Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Sprague Dawley Dislipidemia*. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang
- Milind Parle, Gurdita. Basketful Benefits of Papaya. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011; 7-12.
- 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.
- Nelson RH. 2013. *Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease*. *Prim Care* 40: 195–211.
- Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Nooren K, van Leeywen
- PA. Flavonoids: *a review of probable mechanisms of action and potential applications*. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001; 74(4): 418–25.
- Novita, Nurul. 2016. *Uji Aktivitas Ekstrak Biji Pepaya (Carica papaya L.) Sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Putih (Ratus norvegicus)*. Universitas Mulawarman: Fakultas Farmasi

- Pakki Ermina, Surmaheni, Aisyah F. 2016. *Formulasi Nanopartikel Ekstrak Bawang Dayak (Eleutherine americana (Aubl) Merr) Dengan Variasi Konsentrasi Kitosan Tripolifosfat (TPP)*. Makassar; Universitas Hasanuddin.
- Prahastuti Sijani, Jeanny E Ladi, Kartika Dewi. 2020. *The Effect of Bee Pollen on SGOT, SGPT Levels and Liver Histopathological Images of Male Rats Wistar Induced by High Fat Diet*. Bandung; Universitas Kristen Maranatha.
- Priyatno, D. 2010. *Paham Analisa Statistik Data dengan SPSS*. MediaKom, Yogyakarta. Hlm 73-76.
- Priyanto. 2010. *Farmakologi Dasar*. Lenskopi, Depok. Hlm. 144-145.
- Reagan SS, Nihal K, Ahmad N. 2007. *Dose Translation from Animal to Human Studies Revisited. The FASEB Journal*. 22: 659-661.
- 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.
- Santoso F. 2013. *Uji Aktivitas Antihiperkolesterol Ekstrak Beta Beta Glukan Larut Alkali Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus).P Kumm) Pada Hamster Hiperkolesterolemia*. Skripsi. Program Studi Farmasi FFS Uhamka. Jakarta.
- Sagdala Y. 2010. *Merawat Hamster Si Imut yang Menggemaskan*. PT Agromedia Pustaka. Jakarta. Hal 24
- Saputri. 2017. *Ekstrak Air Biji Pepaya (Carica papaya L) Dapat Menurunkan Kadar Kolesterol Total Kadar Serumglutamat Piruvat Transaminase (SGPT) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Hiperkolesterolemia*. Universitas Udayana: Fakultas Kedokteran
- Shid. 2013. *Nanosuspension: A review*. India; Pune University Suckow, M.A., Weisbroth, S.H., & Franklin, C.L., 2006, The Laboratory Rat, second Ed., 106,133,136, Elsevier Academic Press, USA
- Venkateswarlu, Dileep, Rakesh Kumar Reddy, Sandhya. 2013. *Evaluation Of Anti Diabetic Activity Of Carica Papaya Seeds On Streptozocin-Induced Type-ii Diabetic Rats*. India: *J A dv Sci Res*, 4 (2), 4-41
- Wilson, L.M., 1994, *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, 427-429, EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta
- World Health Organization. 2013. *World Health Statistics*. Geneva. WHO.
- 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 bioavaibility of Terminalia arjuna bark extract in vivo and in vitro.* Pakistan; University of Okara

