

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL
70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PARAMETER
KREATININ, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) DAN HISTOLOGI GINJAL
TIKUS PUTIH**

Skripsi

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

**Disusun oleh:
Devi Putri Utami
1504015097**









**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
KREATININ, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) DAN HISTOLOGI GINJAL
TIKUS PUTIH**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Devi Putri Utami, NIM 1504015097

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>29/1/20</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Drs. Kusmardi, M.Sc.		<u>13-03-2020</u>
<u>Penguji II</u> Numlil Khaira Rusdi, M.Si., Apt.		<u>17-03-2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt.		<u>20-03-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Elly Wardani, M.Farm., Apt.		<u>21-10-2020</u>
<u>Mengetahui:</u> Ketua Program Studi Farmasi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>2/11.2020</u>

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

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS SUBKRONIK NANOSUSPENSI EKSTRAK ETANOL 70% BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP PARAMETER KREATININ, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) DAN HISTOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH

Devi Putri Utami
1504015097

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) yang memiliki kandungan baik bagi kesehatan salah satunya mempunyai aktivitas sebagai antihiperlipidemia. Ekstrak biji pepaya dikembangkan melalui teknologi nanopatikel dan diformulasikan kedalam bentuk sediaan suspensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keamanan dari pemberian nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya L.*) yang diberikan secara berulang dalam jangka waktu yg cukup lama dengan melihat parameter kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) serta pemeriksaan histologi organ ginjal. Penelitian ini menggunakan 50 tikus putih jantan galur *Wistar* yang terbagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok basis suspensi, dan kelompok formula I (2%), formula II (4%), dan formula III (8%) dengan perlakuan selama 90 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya terhadap kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) terdistribusi normal ($p>0,05$). Sejalan dengan hasil pengamatan histologi menunjukkan tidak adanya pengaruh yang signifikan terhadap organ ginjal. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol 70% biji pepaya dalam jangka waktu yang cukup lama aman untuk digunakan karena tidak adanya efek toksik yang ditimbulkan.

Kata kunci : Toksisitas Subkronik, Nanosuspensi Ekstrak Biji Pepaya, Kreatinin, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), Histologi ginjal.

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 KREATININ, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) DAN HISTOLOGI GINJAL 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 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, dan juga sebagai pembimbing I
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. 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. Aamiin.
9. Kepada seluruh dosen serta staf 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 segala karunia serta kemudahan yang Engkau berikan akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat serta salam selalu terlimpahkan kehariban 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 Mad Arid dan Ibunda Ma'nawiyah serta Adik tersayang Fikri Agus Haikhal yang luar biasa tiada hentinya memberikan doa, ridho, kasih sayang dan dorongan semangatnya kepada saya, serta bantuan baik berupa moril maupun materil.
3. Siti Halimah Yuliyani yang sudah bekerja sama dan memberikan semangat yang tiada henti 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. Seluruh teman-teman seperjuangan saya Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA angkatan 2015.

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
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSEMBAHAN	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
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. Biji Pepaya(<i>Carica papaya</i> L.)	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	5
3. Maserasi	5
4. Nanopartikel	5
5. Nanosuspensi	6
6. Hewan Uji	7
7. Uji Toksisitas	8
8. Uji Toksisitas Subkronik	8
9. Ginjal	9
10. Kreatinin	10
11. <i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN)	10
12. Uraian Bahan	11
B. Kerangka Berpikir	13
C. Hipotesis	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
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 Etanol 70% Biji Pepaya	17
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	17
5. Panapisan Fitokimia	18
6. Pembuatan Nanosuspensi	19
7. Persiapan Hewan Uji	19

	8. Perhitungan Dosis	20
	9. Pembagian Kelompok Hewan Uji	21
	10. Pengamatan terhadap Hewan Uji	22
	11. Parameter yang Diteliti	22
	12. Pengambilan Serum Darah Hewan Uji	22
	13. Pemeriksaan Kadar Kreatinin dan <i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN)	22
	14. Pembuatan Preparat Histologi	23
	15. Pemeriksaan Histologi Organ Ginjal	24
	16. Analisis Data	25
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	26
	A. Determinasi Tanaman	26
	B. Hasil Ekstraksi dan Nanopartikel Ekstrak Biji Pepaya	26
	C. Nanopartikel Ekstrak Biji Pepaya	27
	D. Pengujian Ukuran Partikel	28
	E. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	28
	F. Penapisan Fitokimia	29
	G. Proses Pembuatan Nanopartikel	30
	H. Proses Pembuatan Sediaan Nanosuspensi Ekstrak	31
	I. Uji Toksisitas Subkronik	32
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 Pembuatan Nanosuspensi	19
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Biji Pepaya	26
Tabel 4. Uji Organoleptis Simplisia Biji Pepaya	28
Tabel 5. Karakteristik Ekstrak dan Nanosuspensi Etanol 70% Biji Pepaya	29
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak	30



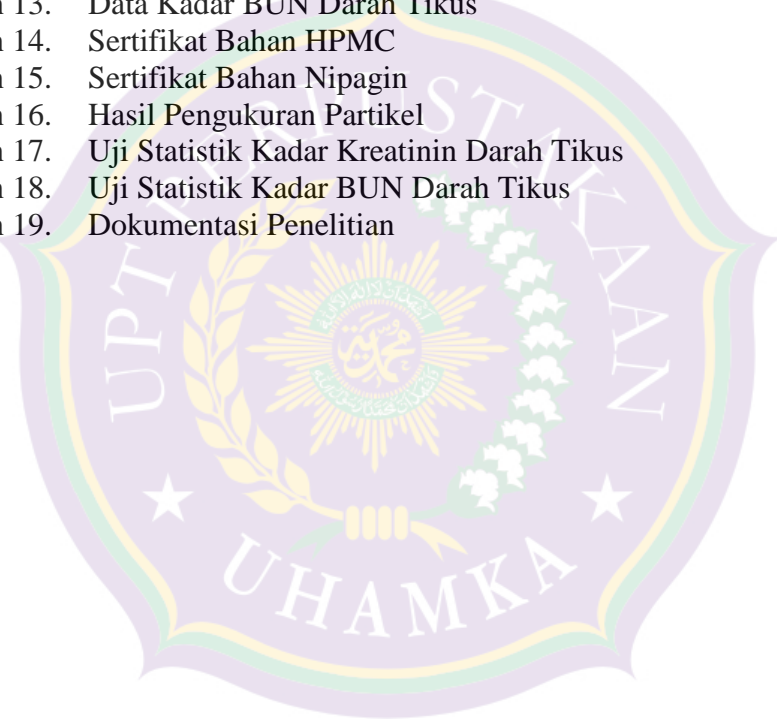
DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Buah Pepaya California	4
Gambar 2. Biji Pepaya Kering	4
Gambar 3. Rata-rata Berat Badan Tikus sebelum dan sesudah Perlakuan	33
Gambar 4. Grafik Rata-rata Kadar Kreatinin	35
Gambar 5. Grafik Rata-rata Kadar BUN	35
Gambar 6. Histologi Ginjal	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm	
Lampiran 1.	Skema Prosedur Penelitian	44
Lampiran 2.	Pembuatan Nanosuspensi Ekstrak Biji Pepaya	45
Lampiran 3.	Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya dan Nanopartikel Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	46
Lampiran 4.	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya	47
Lampiran 5.	Hasil Determinasi Tanaman	48
Lampiran 6.	Hasil Kadar Air dan Kadar Abu	49
Lampiran 7.	Kode Etik	50
Lampiran 8.	Uji Toksisitas Subkronik	51
Lampiran 9.	Perhitungan Dosis Sediaan	52
Lampiran 10.	Perhitungan Formulasi Sediaan Nanosuspensi	54
Lampiran 11.	Data Monitoring Berat Badan Tikus	55
Lampiran 12.	Data Kadar Kreatinin Darah Tikus	57
Lampiran 13.	Data Kadar BUN Darah Tikus	58
Lampiran 14.	Sertifikat Bahan HPMC	59
Lampiran 15.	Sertifikat Bahan Nipagin	60
Lampiran 16.	Hasil Pengukuran Partikel	61
Lampiran 17.	Uji Statistik Kadar Kreatinin Darah Tikus	62
Lampiran 18.	Uji Statistik Kadar BUN Darah Tikus	64
Lampiran 19.	Dokumentasi Penelitian	66



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kesehatan adalah keadaan sejahtera dari badan, jiwa, dan sosial yang memungkinkan setiap orang hidup produktif secara sosial dan ekonomis, dimana saat ini tingkat kesehatan menghadapi tantangan yang sangat berat. Hal ini disebabkan oleh tingkat biaya kesehatan yang cenderung meningkat (Nurwidodo, 2006). Salah satu upaya untuk mencapai derajat kesehatan masyarakat yang optimal adalah melalui pengobatan tradisional (Zulkifli, 2004).

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah tanaman pepaya (*Carica papaya* L.). Seluruh bagian pepaya dari akar sampai ujung daunnya, termasuk bunga dan buahnya memiliki nilai medis yang tinggi (Tietze 2002). Akan tetapi, biji pepaya belum dapat dimanfaatkan dengan baik oleh masyarakat karena pada umumnya hanya digunakan untuk keperluan pembibitan dan selebihnya dibuang, padahal biji pepaya memiliki kandungan gizi yang bermanfaat bagi kesehatan. Biji pepaya diketahui mengandung berbagai senyawa seperti tokoferol, terpenoid, flavonoid, alkaloid seperti karpain, dan berbagai enzim seperti enzim papain dan lisozim. Kandungan terpenoid, karpain, dan flavonoid dalam biji pepaya telah diteliti memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membunuh bakteri dengan merusak integritas membran sel bakteri itu (Martiasih *et al* 2012). Serta kandungan biji pepaya yang berpotensi menyebabkan efek hipokolesterolemik adalah flavonoid, saponin dan tannin. (Merindasari 2013).

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 dan 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, dkk 2012). Penghantaran obat dengan menggunakan

nanopartikel juga berguna untuk meningkatkan efektivitas, efisiensi obat yang diaplikasikan, dan meningkatkan keamanan obat dengan mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan. Bentuk dan ukuran partikel merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efektifitas obat, karena ukuran partikel sangat berpengaruh dalam 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.

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 hati dan selanjutnya diekskresikan di ginjal. Organ ginjal memiliki fungsi di antaranya mengekskresikan senyawa asing seperti obat, makanan, pestisida dan bahan-bahan eksogen non nutrisi lainnya yang masuk ke dalam tubuh (Price dan Wilson 2005). Ginjal merupakan organ sasaran utama dari efek toksik karena ginjal menghasilkan urin yang merupakan jalur utama ekskresi toksikan dan mempunyai aliran darah yang tinggi (Darmansjah 1 2008). Salah satu indikator terjadinya kerusakan ginjal adalah terjadinya peningkatan atau penurunan kadar kreatinin dalam tubuh maka interpretasi klinik akan lebih cenderung pada gangguan fungsi ginjal (Priyanto 2009).

Berdasarkan data di atas untuk menjamin keamanan penggunaan nanosuspensi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) maka akan dilakukan uji toksisitas jangka panjang atau uji toksisitas subkronik nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya pada tikus jantan dengan melihat parameter kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) serta mengetahui adanya pengaruh atau kerusakan pada organ ginjal setelah pemberian berulang dalam jangka waktu yang cukup lama dengan dosis yang tidak mematikan.

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 ginjal tikus putih jantan galur *Wistar* dan berpengaruh terhadap kadar kreatinin, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) serta histologi ginjal tikus putih.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang disebabkan setelah pemberian berulang nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya*. L) dengan mengukur kadar kreatinin dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) serta mengetahui perubahan organ ginjal dengan melihat gambaran histologi.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat sebagai data informasi ilmu pengetahuan mengenai toksisitas subkronik pemberian nanosuspensi ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L.) pada tikus putih secara berulang dan dalam jangka waktu yang cukup lama.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, 2008. Sintesis Nanomaterial, Jurnal Nanosains dan Teknologi Vol.1 No 2: Bandung.
- Alfarabi M, Rosmalawati S, Bintang M, Miftahudin, Rofa'ani E, and Chaidir, 2015, Antiproliferation activity of tuber protein *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) blume on MCF-7 cell line, *International Journal of Biosciences* 6: 52-60.
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV*, Jakarta, Universitas Indonesia Press, 616-617.
- Arunkumar, M Deecaraman, C Rani. Nonosuspension technology and its applications in drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2009. Hlm 168-173.
- Bihun C, Bauck L. 2004. *Basic Anatomy, Physiology, Husbary and Clinical Techniques*. Missouri : Saunders. Hlm. 290.
- Biomed, C., Lestari, E., 2011. *Pedoman Teknik Dasar Untuk Laboratorium Kesehatan, Edisi 2*, EGC, Jakarta, pp. 325.
- 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.
- Darmansjah I. 2008. Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 58 (10), 368–369.
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 17, 22, 39.
- Departemen Kesehatan RI, 2004, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1197/Menkes/SK/X/2004, tentang Standar Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit, Jakarta.
- Departemen Kesehatan, 2006. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia*. Vol.2, 124, Jakarta, Depkes RI.
- Djojosumarto, Panut. 2008. *Pestisida dan Aplikasinya*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Farida V, Zulies I dan Suwidjiyo P. 2014. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Curcuma Bebas Minyak Atsiri (ECBA) Ditinjau Dari Parameter Profil Leukosit Pada Tikus Putih Galur Wistar. *Pharmaciana Voll.4 No.1* : 53-58. Yogyakarta

- Hanani E. 2015. *Analisi Fitokimia*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 10-198.
Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Penerbit ITB. Bandung.
- Herdin Sibuea,W., 2005. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Rineka Cipta.
- 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.
- Jusuf AA. 2009. *Histoteknik Dasar*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm 5-22.
- Karsono, Patilaya P, Azisah N, Nerdy. 2015. Comparison of Antimicrobial Activity of 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.
- Kumar V, Cotran dan Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 7. Jakarta.
- 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 M, Yohanes M. 2012. *Ekstrak Limbah Biji Pepaya (Carica papaya Seeds) Anti Penyakit Jantung Koroner*. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Pendidikan Sains VII UKSW.
- Malole, M.B.M., Pramono, C.S.U., 1989, *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*, Pusat antar Universitas Bioteknologi IPB, Bogor.
- Marjoni R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi*. Tans Info Media. Jakarta.
- Marliana S.D., Suryanti V. and Suyono, 2005, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule Jacq.Swartz.*) dalam Ekstrak Etanol, *Biofarmasi*, 3 (1), 26–31.
- Martiasih M, Boy RS, P. Kianto A. 2012.*Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Papaya (Carica papaya L.) terhadap Escherichia coli dan Streptococcus pyogenes*. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya, Yogyakarta*.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetik*, Vol. 8 No. 1 Tahun 2012.

- 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.
- Meyer, D.J. Harvey J.W. 2004. *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*. Philadelphia: Saunders.
- Mitruka, B.M. and Rawnsley. H.M. 1981. *Clinical biochemistry and Hematologi Reference valucs in Normal Experimental Animals and Normal Human*, Chicago. Year Book Medical Publication. Hlm. 81 - 83.
- Mohanraj UJ, Chen Y. 2006. Nanoparticels – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Hlm. 561-573.
- Murray, R. K., Granner, D. K., & Rodwell, V. W. Biokimia harper (27 ed.). Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2009.
- Nurwidodo. 2006. Pencegahan dan Promosi Kesehatan Secara Tradisonal. *Jurnal Humanity*. 1(2): 96-105.
- Ngatidjan PS. 2006. Metode Labororium dan Teknologi : Artikel kesehatan. Yogyakarta. FKUGM. Hlm. 34.
- Noer, M.S., 2006, Evaluasi Fungsi Ginjal Secara Laboratorik (Laboratoric Evalution on Renal Function), Laporan Penelitian, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Priyanto. 2007. *Toksisitas obat, Zat Kimia dan Terapi Antidotum*. Cetakan I. Editor Hadi Sunaryo. Penerbit Leskonfi. Jakarta. Hal : 38, 109-114.
- Priyanto. 2009. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Depok. Leskonfi. Hlm. 151-157.
- Price, S.A., dan Wilson, L. M., 2005, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit, Edisi 6, Vol. 2*, diterjemahkan oleh Pendit, B. U., Hartanto, H., Wulansari, p., Mahanani, D. A., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Rawle A. 2010. Basic Principles of Particle Size Analysis – Technical Paper of Malvern Instruments. Worcesstershire. United Kingdom. Hlm. 1012-1017.
- 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.
- Sampurno. 2004. Uji Keamanan Sediaan Jadi Ekstrak Kering Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*) Terhadap Fungsi dan Histologi Ginjal Tikus Jantan. Infopom. *Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia*. Vol. 5, No. 5.
- Sherwood L. 2002. *Human Physiology from Cell to System*. 2nd ed. Thompson Publishing Inc. hlm.: 212-253.

- Smith, J.B. dan S. Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan Dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis*. UI Press. Jakarta. hlm. 37-57.
- Soeksmanto, 2006. Pengaruh Ekstrak Butanol Buah Tua Mahkota Dewa (*Phaleriamacrocarpa*) Terhadap Jaringan Ginjal Mencit (*Mus musculus*). *Biodiversitas*, 7 (3).
- Soeparman D., 2001. *Ilmu Penyakit Dalam, Jilid 2*. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Spector, W,G., 1993, *Pengantar Patologi Umum*, edisi Ketiga, Direvisi oleh T,D. Spector, 71-91, Fakultas Kedokteran, UGM, Yogyakarta.
- Sutedjo, AY., 2009. *Buku Saku Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta: Penerbit Amara Books.
- Syaifuddin. 2011. *Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi untuk Keperawatan dan Kebidanan Edisi 4*. Jakarta: EGC.
- Tietze HW.2002. *Terapi Pepaya : Sebuah Bentuk Terapi Makanan yang Aman dan Murah*. Cetakan Pertama. PT.Prestasi Pustaka Raya, Jakarta.
- Venkateshwarlu, Dileep, Rakesh Kumar Reddy, Sandhya. 2013. *Evaluation Of Anti Diabetic Activity Of Carica Papaya Seeds On Streptozocin-Induced Type-li Diabetic Rats. India: Faculty Separtment of Pharmacology*.
- Winarno, FG. 2002. *Kimia Pangan dan Gizi*. Gramedia. Jakarta.
- Yadav Vikram. *Nanosuspension A Promising Drug Delivery System. International Research Journal*. 2012. Hlm 217-243.
- Zulkifli. 2004. *Pengobatan Tradisional Sebagai Pengobatan Alternatif harus Dilestarikan*. Karya Ilmiah. FKM USU, Medan.