

**UJI ANTIDIARE SEDIAN NANOPARTIKEL EKSTRAK
ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) DENGAN
ISOLAT BAKTERI ASAM LAKTAT
DARI LEGUM KEMON AIR
SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

DEVI MARTITA KOSLA

08061181419029

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI ANTIDIARE SEDIAAN NANOPARTIKEL
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica
papaya* L.) DAN ISOLAT BAKTERI ASAM
LAKTAT DARI LEGUM KEMON AIR

Nama Mahasiswa : DEVI MARTITA KOSLA

NIM : 08061181419029

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Agustus 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 1 September 2018

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS.198803082014082201

(.....)

(.....)

Pembahas:

1. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP.198803252015042002
2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002
3. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.
NIPUS.198412292014082201

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

(.....)

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002



HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI ANTIDIARE SEDIAAN NANOPARTIKEL
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)
DENGAN ISOLAT BAKTERI ASAM LAKTAT DARI
LEGUM KEMON AIR

Nama Mahasiswa : DEVI MARTITA KOSLA

NIM : 08061181419029

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 05 Oktober 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 05 Oktober 2018

Ketua:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

(.....)

Anggota:

1. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

2. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

(.....)

3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

(.....)

4. Annisa Amriani. S. M.Farm, Apt.
NIPUS. 160302580192001

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Devi Martita Kosla

NIM : 08061181419029

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 1 September 2018

Penulis,



Devi Martita Kosla

NIM. 08061181419029

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Devi Martita Kosla
NIM : 08061181419029
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Antidiare Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Isolat Bakteri Asam Laktat dari Legum Kemon Air” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 1 September 2018
Penulis,

Devi Martita Kosla
NIM. 08061181419029

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Jika seseorang bepergian dengan tujuan mencari ilmu, maka Allah akan menjadikan perjalanan menuju surga” (Nabi Muhammad SAW)

*“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”
(QS. Al-Insyirah: 5)*

***Gelap tak akan selamanya gelap, terang tak akan selamanya
terang, apapun itu bersyukurlah***

**Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orangtuaku yang paling
kucintai, kedua adikku tersayang dan orang-orang di sekelilingku yang
selalu memberikan semangat dan doa**

Motto:

Man jadda wajada

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Sediaan Submikropartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L) Dengan Isolat Asam Laktat Dari Legum Kemon Air”. Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Ayah (Taswin.), Ibu (Kartina), Adik –adik (Khoirunnisa dan Farhan zaki), Khoiria Novianti dan Bruri Maranika yang telah bersedia menampung selama di Palembang serta keluarga Besar tercinta, dan terkasih, atas seluruh, doa, semangat, kasih sayang, dukungan, serta nasihat yang tak henti-hentinya selalu diberikan kepada penulis sehingga penulis bisa mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Dr. Ishak Iskandar, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
4. Ibu Indah Solihah, M.sc., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini

selesai.

5. Ibu Nikita Suryadarma, M.Farm, Apt., selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
6. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.si. dan Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Eka Ria, A.Md dan Supriadi) dan seluruh analis di farmasi UNSRI atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Untuk Cuy Kuwawo terimakasih telah sama-sama menjadi kuwawo ataupun memaksakan diri menjadi kuwawo. Terimakasih 4 tahun lebihnya, terimakasih kenangannya terimakasih semangatnya terimakasih gilanya terimakasih untuk semuanya. Tanpa cuy kuwawo Devi dak kuwawo.
10. Untuk keluarga ningtrat mantul yang gemar foya-foya "Retno Widiastuti, Hertia Aslamia, Iin Sholiha, Eka Windiasfira, Deli Agustina, Zahrul Mawaddah (Nama sesuai umur ya, jangan diributin lagi)" terimakasih waktunya terimakasih kasih sayangnya terimakasih telah menjadi "Rumah" diperantauan. Walaupun tidak jadi wisuda bareng tapi yakinlah kita akan kembali dipertemukan lagi
11. Untuk kosan bupati squad (Pina, Yensi, Feni, Barnabas, Yones, Yuk Novi, Kak Nanda, Bang Eben, Bang Evan, Bang Endra, Bang Henry, Bang Rian, Bang Bo, Bang Sem) terimakasih telah menjadi orang tertanggap jika penulis mendapat masalah, terimakasih telah selalu bersedia direpotkan oleh penulis. Terimakasih untuk semua kebaikan yang telah dilakukan.
12. Untuk Een Hardiyanti, Khotima, Winda sari terimakasih telah memberikan

bantuan moril kepada penulis.

13. Teman-teman seperjuangan FARMASI UNSRI 2014, terima kasih atas segala dukungan, semangat, motivasi, suka, dan duka yang telah kita lewati bersama selama masa kuliah, semoga kita dipertemukan kembali dalam kesuksesan di masa depan.
14. Seluruh kakak tingkat 2011, 2012, 2013, dan adik-adik angkatan 2015, 2016 dan 2017 yang telah memberikan dukungan dan semangat yang kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
15. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, baik terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, September 2018
Penulis,

Devi Martita Kosla
NIM. 08061181419029

Antidiarrheal Test of Nanoparticle Preparation of papaya's Leaf Ethanol Extract (*Carica Papaya L*) With Lactic Acid Bacteria Isolate From Legum Kemon Air

Devi MartitaKosla

08061181419029

ABSTRACT

Papaya's leaf (*Carica papaya L*) is belong to Cariceae family. Papaya's leaf phytochemical test results have positive reaction on flavonoid compound. This compound has the potential to inhibit diarrheal disease by inhibiting of acetylcholine which can increase intestinal contraction due to irritation by bacteria such as *Escherichia coli* that cause diarrhea. This study aimed to find out the antidiarrheal activity of nanoparticle preparation of papaya leaf ethanol extract (*Carica papaya L*) with lactic acid bacteria from legum kemon air to wistar rats induced by *Escherichia coli* 5mL / kgBB. Preparation of papaya's leaf ethanol extract and lactic acid isolate into nanoparticle was using chitosan polymer and sodium alginate as a stabilizer with ionic gelation method to improve stability of papaya's leaf ethanol ethanolic extract. There was were three formulas made in this study. All three formulas was varied on the use of base components. Formula 1 used 12.5 g, formula 2 used 17.5 g, and formula 3 used 22,5 g. Each of the respective formulas has EE values of $82,913 \pm 0,0980$; $82,86 \pm 0,5205$; and $82,762 \pm 0,3940$. Formula 1 gave the highest EE% value so it was choosen as the optimum foemula. The results of characterization of nanoparticles such as diameter mean and PDI (Poly Dispensity Index) used PSA (Particle Size Analyzer) in the optimum formula ware 286,8 nm and 0,486 respectively.

Keyword(s): *Carica papaya L*, *Escherichia coli*, nanoparticles, isolates of lactic acid bacteria, Flavonoids.

Uji Antidiare Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Cacica Papaya. L*) Dengan Isolat Bakteri Asam Laktat Dari Legum Kemon Air

**Devi Martita Kosla
08061181419029**

ABSTRAK

Daun pepaya (*Carica papaya* L) termasuk famili dari Cariceae. Hasil uji fitokimia daun pepaya mempunyai reaksi positif dengan senyawa Flavonoid. Senyawa ini berpotensi menghambat penyakit diare dengan cara menghambat pelepasan asetilkolin yang dapat meningkatkan kontraksi usus akibat adanya iritasi oleh bakteri penyebab diare seperti *Escherichia coli*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktifitas antidiare sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L) dengan bakteri asam laktat dari legum kemon air terhadap tikus galus wistar yang diinduksi dengan bakteri *Escherichia coli* 5mL/kgBB. Preparasi ekstrak etanol daun pepaya dan isolat asam laktat menjadi sediaan nanopartikel menggunakan polimer kitosan dan stabilizer Natrium alginat dengan metode *gelasi ionic* bertujuan untuk meningkatkan stabilitas sediaan ekstrak etanol daun pepaya. Ada tiga formula yang dibuat dalam penelitian ini. Ketiga formula divariasikan dari komponen basa yang digunakan. Formula 1(12,5) formula 2 (17,5) dan formula 3 (22,5). Masing-masing formula secara berturut-turut mempunyai nilai %EE sebesar $82,913 \pm 0,0980$; $82,86 \pm 0,5205$; dan $82,762 \pm 0,3940$. Formula 1 menghasilkan nilai %EE tertinggi sehingga dijadikan sebagai optimum. Hasil karakterisasi nanopartikel seperti rata-rata diameter dan PDI (*Poly Dispersity Index*) menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) pada formula optimum masing-masing adalah 286,8 nm dan 0,486.

Kata kunci : *Carica papaya* L, *Escherichia coli*, nanopartikel, isolat bakteri asam laktat, flavonoid

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman Papaya (<i>Carica Papaya</i>)	5
2.1.1 Taksonomi Tanaman	5
2.1.2 Morfologi Tanaman	5
2.1.3 Kandungan Kimia	6
2.1.4 Efek Farmakologi	7
2.2 Ekstraksi	7
2.3 Tanaman Legum Kemon Air	8
2.3.1 Taksonomi Tanaman	8
2.3.2 Morfologi Tanaman	9
2.4 Diare	10
2.4.1 Penyebab Diare.....	10
2.5 Herbal Sebagai Antidiare	11
2.5.1 Mekanisme Flavonoid Sebagai Antidiare	12
2.6 <i>Escherichia coli</i>	13
2.7 Nanopartikel	15
2.8 Karakterisasi Partikel	16
2.8.1 Diameter dan Distribusi Partikel	16
2.8.2 Persen Efisiensi Enkapsulasi	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1 Waktu Dan Tempat	20
3.2 Alat Dan Bahan	20

3.2.1	Alat	20
3.2.2	Bahan	20
3.2.3	Hewan Percobaan	21
3.3	Metode Penelitian	21
3.3.1	Determinasi Simplisia.....	21
3.3.2	Ekstraksi	21
3.4	Identifikasi Senyawa Flavonoid	22
3.5	Formula	22
3.5.1	Pembuatan Nanopartikel Kitosan Isolat Asam Laktat dan Ekstrak Pepaya.....	23
3.6	Penentuan % EE Terhadap Flavonoid	24
3.6.1	Pembuatan Larutan Induk Kuersetin	24
3.6.2	Pegukuran Panjang Gelombang Maksimum	24
3.6.3	Pengkuran Kadar Kuersetin dalam Ekstrak	24
3.6.4	Penentuan Kandungan Flavonoid Total	24
3.6.5	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	25
3.6.6	Purifikasi Partikel	26
3.7	Evaluasi dan Karakterisasi Partikel	27
3.7.1	Penentuan Karakterisasi Partikel	27
3.8	Uji Aktivitas Antidiare	27
3.8.1	Sterilisasi Alat dan Bahan	27
3.8.2	Pembuatan Media Nutrient Agar	28
3.8.3	Pembuatan Media Nutrient <i>Broth</i>	28
3.8.4	Peremajaan Bakteri	28
3.8.5	Pembuatan Suspensi Bakteri	28
3.9	Penyiapan Bahan Uji	29
3.9.1	Pembuatan Kontrol Negatif	29
3.9.2	Pembuatan Kontrol Positif	29
3.9.3	Kelompok Ekstrak Daun Pepaya	29
3.9.4	Kelompok Sediaan Nanopartikel Ekstrak Pepaya dan Isolat Asam Laktat	30
3.10	Penyiapan Hewan Uji.....	30
3.11	Rancangan Percobaan Uji Antidiare	31
2.12.1	Prosedur Uji Antidiare.....	31
3.12	Analisi Data	32
3.13.1	Analisis dan Hasil Perlakuan	32
3.13.2	Analisis Data PSA	32
3.13.3	Analisis Data Hasil Uji % EE (Efisiensi Enkapsulasi)	32
BAB IV PEMBAHASAN.....		33
4.1	Determinasi Sampel	33
4.2	Ekstraksi Tanaman	33
4.3	Identifikasi Senyawa Flavonoid	34
4.4	Preparasi Bahan	36
4.5	Penetapan Kadar Air	36
4.6	Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya dan Isolat Asam Laktat	38
4.7	Purifikasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya	40
4.8	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	41

4.9	Penentuan Flavonoid Total	43
4.10	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	43
4.11	Analisis Partikel	46
4.12	Uji Aktivitas Antidiare	47
4.13	Analisis Data	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		56
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		59
LAMPIRAN		67
DAFTAR RIWAYAT HIDUP		105

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tabel formula	23
Tabel 2. Rancangan kelompok hewan uji	31
Tabel 3. Persen efisiensi enkapsulasi (%EE)	45
Tabel 4. Frekuensi diare	50
Tabel 5. Berat badan tikus	52
Tabel 6. Diameter feses tikus.....	54

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman pepaya (<i>Carica papaya</i> L).....	5
Gambar 2. Tanaman legum	9
Gambar 3. Struktur kuersetin	12
Gambar 4. Mekanisme kuersetin sebagai antidiare.....	13
Gambar 5. <i>Scanning electron microscopy</i> koloni <i>E. Coli</i>	14
Gambar 6. Alat <i>particle size analyzer</i> (PSA)	17
Gambar 7. Prinsip kerja spektrofotometri UV-Vis	19
Gambar 8. Reaksi flavonoid dengan NaOH	35
Gambar 9. Reaksi flavonoid dengan Mg + HCL	36
Gambar 10. Ilustrasi skema sediaan nanopartikel	40
Gambar 11. Ikatan alginat dan kalsium klorida	40
Gambar 12. Prinsip kerja gaya sentrifugal	41
Gambar 13. Reaksi kuersetin dan $AlCl_3$	42
Gambar 14. Reaksi kuersetin dan natrium asetat	43
Gambar 15. Ilustrasi ikatan krosslinker.....	46
Gambar 16. Grafik frekuensi diare.....	50
Gambar 17. Grafik selisih berat badan.....	52
Gambar 18. Cascade nanopartikel sebagai antidiare.....	53
Gambar 19. Grafik rata-rata diameter cairan feses	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.	Surat Keterangan Determinasi Sampel 67
Lampiran 2.	Sema Kerja Umum 68
Lampiran 3.	Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya 69
Lampiran 4.	Preparasi Bahan 70
Lampiran 4.a	Preparasi Ekstrak Etanol Daun Papaya 70
Lampiran 4.b	Preparasi Kitosan 70
Lampiran 4.c	Preparasi Na Alginat 70
Lampiran 4.d	Preparasi Kalsium Klorida 71
Lampiran 4.e	Preparasi Isolat Asam Laktat 71
Lampiran 4.f	Preparasi Kuersetin 71
Lampiran 4.g	Preparasi Sediaan Nanopartikel Ekstrak Daun Papaya dan Isolat Asam Laktat 72
Lampiran 5.	Skema Kerja Pembuatan Nanopartikel 73
Lampiran 6.	Perhitungan Besar Sampel 74
Lampiran 7.	Skema Kerja Uji Antidiare..... 75
Lampiran 8	Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji Antidiare 76
Lampiran 8.a	Suspensi Kuersetin 76
Lampiran 8.b	Suspensi Ekstrak Daun Papaya 77
Lampiran 8.c	Suspensi Sediaan Nanopartikel 78
Lampiran 9.	Perhitungan Rendemen 79
Lampiran 10.	Uji Fitokimia Senyawa Flavonoid 80
Lampiran 11.	Perhitungan Kadar Air 81
Lampiran 12.	Foto Preparasi Bahan 82
Lampiran 13.	Panjang Gelombang Kuersetin 84
Lampiran 14.	Kurva Kalibrasi Kuersetin 84
Lampiran 15.	Perhitungan Kadar Total Flavonoid Ekstrak 85
Lampiran 16.	Perhitungan %EE 86
Lampiran 16.a	Persen EE Sediaan Nanopartikel 86
Lampiran 16.b	Normalitas persen EE..... 87
Lampiran 17.	Hasil Pengukuran PSA 88
Lampiran 18.	Karakterisasi Partikel 89
Lampiran 19.	Foto Diameter Tikus Percobaan 90
Lampiran 20.	Hasil Uji Aktivitas Antidiare Tikus Percobaan 92
Lampiran 20.a	Tabel Diameter Frekuensi Diare 92
Lampiran 20.b	Tabel Diameter Feses Tikus Percobaan 93
Lampiran 20.c	Tabel Lama Waktu Diare 94
Lampiran 20.d	Tabel Berat Badan Tikus 95
Lampiran 21.	Sediaan Uji Tiap Kelompok dan Hewan Uji 96
Lampiran 22.	Analisis Data 98
Lampiran 23.	Kode Etik 105

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
API	: <i>Aqua pro injeksion</i>
b/v	: Berat/Volume
cfu	: <i>Colony forming unit</i>
cm	: Sentimeter
Da	: Dalton
DLS	: <i>Dynamic light scattering</i>
EE	: Efisiensi enkapsulasi
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
ED ₅₀	: <i>Effective dosage 50%</i>
g	: Gram
kg	: Kilogram
kgBB	: Kilogram berat badan
KLB	: Kejadian luar biasa
L	: Liter
L	: <i>Linn</i>
LSD	: <i>Least significant difference</i>
M	: Molar
m	: Meter
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
mm	: Milimeter
mV	: Milivolt
nm	: Nanometer
PDI	: <i>Poly dispersity index</i>
ppm	: <i>Part per million</i>
PSA	: <i>Particle size analyzer</i>
r	: <i>Correlation coefficient</i>
rpm	: <i>Rotation per minute</i>
SPSS®	: <i>Statistical product and service solution</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
°C	: Derajat celsius
µl	: Mikroliter

DAFTAR ISTILAH

Aklimatisasi	: proses penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap lingkungan barunya
Anatomi	: ilmu yang mempelajari susunan atau struktur tubuh manusia
<i>Biocompatible</i>	: kemampuan suatu bahan untuk menyebabkan timbulnya suatu respon biologik dalam pemakaiannya di dalam tubuh
<i>Biodgradable</i>	: kemampuan suatu bahan untuk dapat terurai dengan aman dan relatif cepat secara biologis
<i>Crosslinker</i>	: adalah obligasi yang menyambungkan suatu rantai polimer dengan polimer lain
Degenerasi	: perubahan struktur pada jaringan akibat gangguan atau kerusakan organ
Dehidrasi	: proses penarikan/penghilangan air dari dalam sel
Determinasi	: penentuan nama/jenis tumbuhan secara spesifik
Ekstraksi	: suatu proses pemisahan suatu zat berdasarkan perbedaan kelarutannya terhadap dua cairan yang berbeda
Elektrolit	: cairan mineral yang bermuatan listrik yang terdapat pada tubuh manusia
Frekuensi	: banyaknya feses yang keluar dalam satuan waktu
Flora normal	: kumpulan organisme yang umum ditemukan dalam manusia yang sehat normal tanpa menyebabkan penyakit
<i>Growth promotor</i>	: kemampuan untuk mempercepat pertumbuhan mikroorganisme
Hipermotilitas	: gerakan yang kompulsif, keadaan motorik yang tidak dapat diam, gerakan yang berlebihan
Homogen	: istilah yang digunakan untuk menunjukkan suatu hal tersebut sama sifatnya, bentuknya, dan ukurannya
Isolat	: biakan murni pertama yang dihasilkan dari sumber aslinya
Metabolisme	: proses kimiawi yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup
<i>Mucoadhesive</i>	: kemampuan suatu bahan dapat memperpanjang waktu tinggal sediaan dilokasi aplikasi atau memperpanjang waktu absorpsi
Plasma darah	: komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel-sel darah
Polimer	: rantai berulang dari atom yang panjang, terbentuk dari pengikat yang berupa molekul identik yang disebut monomer
Probiotik	: nutrisi yang dibutuhkan bagi flora normal dalam usus untuk bertahan hidup
Preparasi	: persiapan

Sentrifugasi	: proses yang memanfaatkan gaya sentrifugal untuk memisahkan campuran
Skrining	: pemeriksaan atau pendeteksian dengan serangkaian proses
<i>Spric</i>	: suatu partikel yang berbentuk bulat
Terenkapsulasi	: terlapisi dengan polimer yang digunakan
Toksik	: zat yang apabila masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal (racun)
Toksisitas	: kemampuan suatu senyawa (racun) untuk menimbulkan kerusakan apabila masuk ke dalam tubuh

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diare merupakan penyakit simtomatik yang seringkali menyebabkan kejadian luar biasa (KLB). Diare spesifik adalah diare yang disebabkan oleh bakteri patogen *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *salmonella*, *shigella*. Gejala yang timbul berupa buang air besar dengan konsistensi feses cair dan berbusa disertai dengan darah dan lendir (Amiruddin, 2017). Pengobatan diare spesifik dapat diatasi dengan terapi farmakologi dengan menggunakan antibiotik.

Terapi menggunakan antibiotik biasanya digunakan golongan sulfonamida yaitu kotrimoksazol. Hal ini disebabkan karena kotrimoksazol merupakan antibiotik pilihan pertama dalam pemilihan obat diare. Antibiotik yang kedua yang sering diberikan adalah metroniazol (Setiabudy, 2007). Angka kematian akibat resistensi antibiotik sampai tahun 2014 sebesar 700.000 per tahun. Semakin cepatnya perkembangan dan penyebaran infeksi bakteri, diperkirakan pada tahun 2050 kematian akibat resistensi antibiotik akan lebih besar dibandingkan kematian yang diakibatkan oleh kanker yakni mencapai 10 juta jiwa. Penggunaan antibiotik konvensional juga akan membutuhkan waktu yang cukup lama untuk menyembuhkan penyakit diare, serta dapat merusak flora normal yang ada di usus manusia.

Peneliti bertujuan melakukan penelitian efek antidiare spesifik yang dihasilkan tumbuhan dan dienkapsulasi menjadi sediaan nanopartikel untuk memperbesar efektivitas yang ditimbulkan. Tanaman yang sering digunakan masyarakat untuk mengobati diare spesifik dengan meminum rebusan daun dapat

pepaya (*Carica Papaya* L.). Menurut penelitian Anibijuwon dan Udeze (2009), daun pepaya memiliki senyawa flavonoid kuersetin yang memiliki potensial sebagai agen antidiare dengan (ED_{50}) sebesar 6,3 mg/kgBB sehingga dapat digunakan dalam penanganan diare.

Mekanisme kuersetin sebagai antidiare berhubungan dengan pembentukan ikatan kompleks fenol dengan protein ekstraseluler membran pada peptidoglikan sehingga permeabilitasnya turun. Senyawa fenol mudah membentuk kompleks protein melalui ikatan hidrogen. Senyawa fenol berikatan dengan atom H dari protein sehingga protein terdenaturasi. Ikatan kompleks yang terbentuk terurai dan berpenetrasi ke dalam sel sehingga terjadi koagulasi protein. Protein yang merupakan komponen enzim apabila mengalami kerusakan akan mengganggu enzim. Akibatnya dinding sel bakteri tidak terbentuk dengan baik sehingga terjadi kebocora sel dan bakteri mati.

Kerusakan flora normal di dalam usus dapat diatasi dengan pemberian isolat asam laktat dari tanaman legum kemon air. Tumbuhan legum kemon air (*Neptunia oleracea lour*) menghasilkan isolat asam organik berupa asam laktat yang difermentasi oleh bakteri asam laktat. Asam organik memiliki sifat *growth promoter*, yaitu dapat digunakan untuk menstabilkan mikroflora pada saluran pencernaan (Negara, 2009).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu untuk dilakukan penelitian mengenai potensi antidiare ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L) dan isolat asam laktat terhadap *Escherichia coli* dalam sediaan nanopartikel. Hal ini dilakukan karena belum adanya informasi mengenai potensi antidiare kombinasi ekstrak etanol daun pepaya dan isolat asam laktat pada sediaan nanopartikel.

Bakteri *Escherichia coli* dipilih karena termasuk bakteri yang sering menyebabkan infeksi pada manusia dan merupakan mikrobiota normal namun peningkatan jumlahnya dapat menyebabkan penyakit. *Escherichia coli* dapat menyebabkan diare (Brooks, 2007).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas maka didapatkan beberapa rumusan masalah yaitu sebagai berikut:

1. Berapa persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat?
2. Bagaimana *Z Average* dan *Polydispersity index* (PDI) dari sediaan formula optimum nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat yang dihasilkan?
3. Bagaimana aktivitas sediaan formula optimum nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) kombinasi isolat asam laktat sebagai antidiare?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Memperoleh nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat.
2. Mengetahui variasi ukuran *Z Average* dan *Polydispersity index* (PDI) dari sediaan formula optimum nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat yang dihasilkan.
3. Mengetahui aktivitas antidiare dari sediaan formula optimum nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan nanopartikel. Mengetahui nilai ukuran *Z Average* dan *polydispersity index* pada formula optimum, serta dapat mengetahui aktivitas antidiare dari kombinasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L) dan isolat asam laktat.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A. 1986, *Kimia organik bahan alam*, Karunika Universitas Terbuka, Jakarta, Indonesia.
- Adnyana. 2004, Efek ekstrak daun jambu biji daging buah putih dan jambu biji daging buah merah sebagai antidiare, *Acta Pharmaceutika Indonesia*, **29(1)**:19 – 27.
- Ahmad, I., Owais, M., Shahid, M. & Aqil, F. 2010, *Combating fungal infections*, New York, USA.
- Amiruddin. R. 2007, *Current issue kematian anak akibat diare*, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Anibijuwon, I.I. & Udeze, A.O. 2009, Antimicrobial activity of carica papaya (pawpaw leaf) on some pathogenic organism of clinical origin from south-western nigeria, *Ethnobotanical Leaflets*, **13(8)**:50–64.
- Anief, M. 1994, *Farmasetika*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Aremu, O.I. & Oduyela, O.O., 2015, Evaluation of metronidazole suspensions. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **9(12)**:439–450.
- Bala, I., Hariharan, S. & Kumar, M.N. 2004, PLGA nanoparticles in drug delivery: The state of the art, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, **21(5)**: 387 – 442.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology, and physics*, Dover Publication, New York, USA.
- Bourriaud, C., Robins, J., Martin, M., Kozlowski, F., Tenailleau, E., Cherbut, C. *et al.* 2005, Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident, *Journal of Applied Microbiology*, **99**: 201 – 212.
- Blanco, M.J. & Delie, F. 2005, Polymeric particulate to improve oral bioavailability of peptide drugs, *Molecules*, **2(10)**: 65–75.
- Brooks, G.F., Butel, J.S. & Morse, S.A. 2007, *Mikrobiologi kedokteran*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases*, **2(2)**: 170–172.
- Chaplin, M. 2005, *Alginat water structure and behavior*, Applied Science, London South Bank University, London, United Kingdom.

- Chen, Y., Mohanraj, V.J., Wang, F. & Benson, H. A. 2006, Designing chitosan dextran sulfat nanoparticles using charge ratios, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **8(4)**:123–125.
- Chitrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1(3)**:115 - 135.
- Ciri, 2007. *Escherichia coli O157H7 (B&W)*, diakses pada tanggal 11 Desember 2017, <https://www.ciriscience.org/ph_12-Escherichia-coli-O157H7-BandW>.
- Cowan, M.M. 1999, Plant products as antimicrobial agents, *Clin Microbiol Rev*, **12(4)**: 564.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986, *Sediaan galenika*, Dirjen POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Dirjen POM, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2002, *Pedoman umum gizi seimbang*, Direktorat Jenderal Bina Kesehatan Masyarakat, Jakarta, Indonesia.
- Drugfuture.2006, Quercetin, diakses pada tanggal 11 Februari 2018, <www.drugfuture.com/chemdata/quercetin.html>.
- Dwidjoseputro. 2005, *Dasar-dasar mikrobiologi*, Djembatan, Jakarta, Indonesia.
- Enda, W. 2010, Uji efek antidiare ekstrak etanol kulit batang salam terhadap mencit jantan, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Gandjar, G.I.& Rohman, A. 2012, *Analisis obat secara spektrofotometri dan kromatografi*, Penerbit Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Global Biodiversity Information Facility (GBIF), *Clasifikasi of fusarium verticillioides*. Diakses tanggal 30 November 2017, <<http://www.gbif.org/species/100325647/classification&ei=uWNcmnOu&lc-id&s=18m=990&host>>.
- Gopala, J. 2016, 'Pengaruh kecepatan sentrifugasi terhadap hasil pemeriksaan sedimen urin pagi metode konvensional', *Skripsi*, S.ST., Analisis Kesehatan, Ilmu Keperawatan, Universitas Muhammadiyah, Semarang, Indonesia

- Guti, Frisia & Violani. 2011, Efek antidiare ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L) pada mencit swiss-webster jantan, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Gyliene, O., Razmute, I., Tarozaitė, R.& Nivinskiene, O. 2003, Chemical composition and sorption properties of chitosan produced from fly larva shells, *Journal Chemical*, **2(14)**: 12–127.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia, penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, Diterjemakan dari Bahasa Inggris oleh K. Padmawinata & I. Soediro, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hasanzadeh, K.M., Mohammad, K., Mobina, K.& Sahar, K. 2011, Chitosan reinforcement of nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iranian Polymer Journal*, **20(5)**: 445–456.
- Herowaty, R., Rahman, E.K., Ketut, I.K., Nuraini, H.& Tutus, G.K. 2008, Aktivitas antiinflamasi kuersetin-3-monoasetat, hasil asetilasi selektikuersetin, *Artocarpus*, **8(2)**:60–67.
- Holler, F.J., Skoog, D.A.& Crouch, S.R. 2007, *Principles of instrumental analysis*, edisi ke-4, National Science Foundation, New York, USA.
- Ikawati, Z. 2008, *Pengantar farmakologi molekuler*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Indrayani, S. 2008, ‘Validasi penetapan kadar kuersetin dalam sediaan krim secara kolorimetri dengan pereaksi $AlCl_3$ ’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Istiqomah. 2013, Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap kadar piperin buah cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*), *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Katzung, B.G. 2010, *Farmakologi dasar dan klinik*, edisi ke-10, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Krisyanella., Dachriyanus & Marlina. 2013, *Karakterisasi simplisia dan ekstrak serta isolasi senyawa aktif antibakteri dari daun Karamunting (Rhodomyrtustomentosa Wight)*, Padang, Indonesia.
- Larasaty, W. 2013, ‘Uji antifertilitas ekstrak etil asetat biji jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) pada tikus jantan (*Rattus novergicus*) galur Sprague-Dawley secara *in vivo*’, *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif

Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.

- Luo, Y., Zi., T. & Qin, W. 2012, Development of zein nanoparticle coated with carboxymethyl chitosan for encapsulation and controlled release of vitamin D3, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **3(5)**:561 – 573.
- Madjid, S., Naser, D. M.& Djavad, F. 2003, Prevention of crystal growth in Acetaminophen suspension by the use of Polyvinyl pyrrolidone and Bovine serum albumin, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutics Sciences*, **11(3)**: 139–148.
- Mardiyanto, 2013, Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Marsetya, Y.R. 2009, ‘Aktivitas antioksidan, kadar fenolat dan flavonoid ekstrak buah pare belut (*Trichosanthes anguina* L.)’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Martin, A., Swarbrick, J.& Cammarata, A. 1993, *Farmasi fisik jilid II*, edisi ke-3, Diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Joshita Djajadisastra, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Mohanraj, V.J.& Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Tropical J of Pharmacy* **2(7)**:6–12.
- Moradhaseli, S., Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S & Mehrasa, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (venom derived peptides), *International journal of innovation and applied studies*, **3(4)**: 534–542.
- Muchlisah, F. 2004, *Tanaman obat keluarga*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Muhaimin. 2013, Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FBRM), *dissertation*, Berlin University, Berlin, Germany.
- Mustapa, M.A. 2015, *Analisis kadar senyawa flavonoid ekstrak metanol daun lamtoro (Leucaena leucocephala) dengan metode spektrofotometri uv-vis*, diakses pada tanggal 11 Desember 2017, <<http://respiratory.ung.ac.id/karyailmiah/show/445/analisis-kadar-senyawa-flavonoid-ekstrak-etanol-daun-lamtoro-leucaena-leucocephala-dengan-metode-spektrofotometri-uv-vis.html>>.

- Norton, B.W. 1994, *Tree legumes as dietary supplements for ruminants*, CAB International, Wallington, UK.
- Negara, W. 2009, Kajian produksi garam asam organik dari silase ransum komplit sebagai pemacu pertumbuhan pada ayam broiler yang ditantang *salmonella typhimurium*, Tesis, M.P., Program Studi Pertanian, Fakultas Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Pal, S.L., Utpal, J.P.K., Manna, G.P., Mohanta & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle an overview of preparation and characterization, *J Appl. Pharm. Sci*, **1(6)**:228–234.
- Panda, M., Patro, G & Malpani, A. 2011. Formulation and evaluation of Norfloxacin suspension with β - cyclodextrin complexation. *International Journal of Pharmaceutics Sciences Review and Research*. **9(1)**:173–177.
- Patel. 2006, *Lecture notes radiologi*, edisi ke-2, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Pawar, A.P., Gadhe A.R., Venkatachalam, P., Sher, P. & Mahadik, K.R. 2008, Effect of core and surface cross-linking on the entrapment of metronidazole in pectin beads, *Acta Pharm*, **58**: 75 – 85.
- Pelczar, M.J. & Chan, E.C.S. 2006, *Dasar-dasar mikrobiologi*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Peter, R.N. 1991, Pawpaw (Asimina). In: J. N. Moore and J. R. Ballington (eds). Genetic Resources of Temperate Fruit and Nut Trees, *Acta Hort*, **3(290)**:567–600.
- Pham, T.T., Jaafar-Maalej, C., Charcosset, C. & Fessi, H. 2012, Liposom and niosome preparation using a membrane cofactor for scale-up, *Research*, **5(1)**:561–573.
- Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan hydroxyl propyl methyl cellulose untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **2(21)**: 1–14 .
- Purwaningdyah. 2015. Efektivitas Biji Pepaya Sebagai Antidiare Pada Mencit, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **3(4)**: 1283–1293.
- Radigan E.A., Gilchrist N.A., Miller M.A. 2009, Management of aminoglycosides in the intensive care medicine. *Journal of Intensive Care Medicine*, **3(25)**: 327–342.
- Radji, M. 2009, *Buku ajar mikrobiologi: Panduan mahasiswa farmasi & kedokteran*, Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

- Rawat, M.D., Singh, S. & Saraf. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bull*, **29(9)**: 1790–1798.
- Rakhmaningtyas, W.A. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok.
- Riansyah, Y., Mulqie, L. & Choesrina, R. 2015, Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* (L.) Lamk) terhadap tikus wistar jantan, *Kesehatan dan Farmasi*, ISSN 2460-6472.
- Rukmana, R. 1995, *Pepaya: Budidaya dan pascapanen*, Kanisius, Jogjakarta, Indonesia.
- Sahoo, S., K. & Labhassetwar, V. 2003, Nanotech approaches to drug delivery an imaging, *Drug Discov Today*, **3(8)**: 1112–1120.
- Sana, S., Rajani, A., Sumedha, N. & Mahesh, B. 2012, Formulation and evaluation of taste masked oral suspension of Dextromethorphan hydrobromide, *International Journal of Drug Development and Research*, **4(2)**: 159–172.
- Sarmento, B., Ferreira, D., Veiga, F. & Ribeiro A. 2006, Characterization of insulin-loaded alginate nanoparticles produced by ionotropic pre-gelation through DSC and FTIR studies, *Carbohydrate Polymers*, **3(66)**: 1–7.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav & Pankaj, S. 2013, Ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2(1)**: 234 - 238.
- Satriyanto, B., Widjanarko, S.B. & Yunianta. 2012, Stabilitas warna ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus*) terhadap pemanasan sebagai sumber, *JTknologi Pertanian*, **13(3)**: 157 – 168.
- Setiabudy, R., Gan, V. H. 2007, *Pengantar antimikroba farmakologi dan terapi*, edisi k- 5, Gaya Baru, Jakarta, Indonesia.
- Sharma, D.K., Gupta, V.K., Kumar, S., Joshi, V., Mandal, R.S.K., Prakashet *al.* 2015, Evaluation of antidiarrheal activity of ethanolic extract of *Holarrhena antidysenterica* seeds in rats, *Veterinary World*, **8(12)**: 1392-1395.
- Shargel, L., Yu, A. & Wu, S. 2012, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, edisi ke-2, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Sigma-Aldrich, *Chitosan catalog product*, diakses tanggal 26 November 2017, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877?lang=en®ion=ID>>.

- Siregar, S.F. 2009, Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan air rebusan kulit batang ingul (*Toona sinensis* M. Roem) terhadap beberapa bakteri, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Skoog, A. 2007, *Fundamentals of Analytical Chemistry*, edisi ke-8 Brooks cole, Kanada.
- Smith, K.P.F. 1988, *Genetic elements in Escherichia coli*, Macmillan Molecular Biology Series, London, UK.
- Subaryono & I, Hermana. 2010, Pengolahan mie yang difortifikasi dengan ikan dan rumput laut sebagai sumber protein, serat kasar, dan iodium, *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, **5(1)**: 65–75.
- Susanty, E. 2014, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd), *Pharmacy*, **11(1)**: 98 – 107.
- Tarmudji dan Soleh. 2006, *Mengatasi Berak Darah dengan Patikan Kebo*, diakses tanggal 11 November 2017, <<http://www.plantamor.com/artdtail.php?artindx>>.
- Thielman N.M. & Guerrant R.L. 2004, Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*, **350(1)**:38–47.
- Thwala, L.N. 2010, Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds, *Disertasi*, Dr.Farm., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Todar, K. 2008, *Pathogenic E. coli*, diakses pada tanggal 15 Agustus 2016, <<http://www.gbif.org/species/100325647/classification&ei=uWNcmnOu&lc-id&s=18m=990&host>>.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasinya dalam oseanologi, *J Oseana*, **10(1)**:0216–1877.
- Voight, R. 1995, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, Diterjemah dari Bahasa Inggris oleh Noerono, S.S., UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Characterization and stability of beta-carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying condition, *Food Res Intl*, **41**: 61 – 68.
- Xiong, H., Guo, B., Gan, Z., Song, D., Lu, Z., Yi, H. *et al.* 2016, Butyrate upregulate endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition, *Sci Rep*, **6**: 27070.

Yuniarti, T. 2008, *Ensiklopedia tanaman obat tradisioal*, Medpress, Jakarta, Indonesia.

Zulfikar.2008, *Kimia kesehatan*, edisi ke-3, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.