

**SEDIAAN NANOPARTIKEL EKSTRAK ETANOL DAUN
PEPAYA (*Carica papaya* L.) DENGAN ISOLAT ASAM LAKTAT
DARI KUMPAI TEMBAGA SEBAGAI ANTIDIARE**

SKRIPSI

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



Oleh:

ZAHRUL MAWADDAH

08061181419025

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

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : SEDIAAN NANOPARTIKEL EKSTRAK
ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)
DAN ISOLAT ASAM LAKTAT DARI KUMPAI
TEMBAGA SEBAGAI ANTIDIARE

Nama Mahasiswa : ZAHRUL MAWADDAH
NIM : 08061181419025
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 : SEDIAAN NANOPARTIKEL EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) DENGAN ASAM
LAKTAT DARI KUMPAI TEMBAGA SEBAGAI
ANTIDIARE

Nama Mahasiswa : ZAHRUL MAWADDAH

NIM : 08061181419025

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. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201

(.....)

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 : Zahrul Mawaddah

NIM : 08061181419025

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, 10 September 2018

Penulis,



Zahrul Mawaddah

NIM. 08061181419025

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

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

Nama Mahasiswa : Zahrul Mawaddah
NIM : 08061181419025
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: “Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Isolat Asam Laktat dari Kumpai Tembaga sebagai Antidiare” 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, 10 September 2018
Penulis,

Zahrul Mawaddah
NIM. 08061181419025

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan untuk orangtuaku tercinta, adikku tersayang, seluruh keluarga besar dan sahabat-sahabat terkasih serta teman-teman seperjuangan penuntut ilmu

“Hai orang-orang yang beriman! ruku’lah, sujudlah dan sembahlah Tuhanmu, dan berbuatlah kebaikan agar kamu beruntung” (Q.S Al-Hajj: 77)

Motto:

“Kesuksesanmu tidak bisa dibandingkan dengan orang lain, melainkan dibandingkan dengan dirimu sebelumnya”

“ikhlas harus sama antara hati, pikiran dan perbuatan”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Isolat Asam Laktat dari Kumpai Tembaga sebagai Antidiare”. 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. Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayat-Nya penulis dapat menyelesaikan studi.
2. Keluarga tercinta, Ayahku (Husaini Hasan), Almarhumah Mamaku (Arnita), Bundaku (Almaidar), Adikku (Muhammad Jafitz), dan keluarga besar tercinta dan terkasih, atas seluruh dukungan materi dan moral serta kasih sayang yang diberikan dengan tulus, selalu mendoakan dan memberikan semangat yang luar biasa sehingga penulis mampu bertahan dan kuat untuk mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
3. 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.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, memberikan motivasi, mendoakan serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.

5. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua bimbingan, dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
6. Ibu Dr. Sofia Sandi, S.Pt, M.Si. selaku dosen jurusan peternakan yang telah memberikan project penelitian ini dan memberikan arahan serta ilmu yang bermanfaat untuk penulis dalam menyelesaikan studi ini.
7. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., Ibu Dr.Miksusanti, M.Si., dan Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm, Klin,Apt., selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya,Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M. Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Nikita Surya Dharma, M.Si., Apt. dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. atas semua ilmu dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
9. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Kak Eka Ria, A.Md dan Kak Supriadi) dan seluruh analis di farmasi UNSRI (Kak Isti, Kak Fitri, Kak Hartawan, Kak Erwin dan Kak Putri) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Bapak Amran, Ibu Marsini, Bang Dika, Kak Lisya, Kak Vinda dan Syaika yang menjadi keluarga baru selama di Palembang, selalu disusahkan oleh Penulis dan rela menghabiskan waktu untuk membantu penulis.
11. Sahabat tersayang tercinta sebagai keluarga keduaku di perantauan MANTUL'S FAMILY (Retno Widiastuti, Devi Martita Kosla, Iin Sholiha, Eka Windiasfira, Hertia Aslamia dan Deli Agustina) untuk kasih sayang, penyemangat dan pengisi kepenatan selama perkuliahan hingga dapat menyelesaikan studi ini, yang paling mengetahui bagaimana perjuangan selama perkuliahan ini dan selalu menjadi moodbooster.
12. Partner penelitianku CUY KUWAWO (Devi Martita Kosla dan Retno Widiastuti) yang selalu bersama dalam rintangan dan kebahagiaan yang kita

rasakan selama proses skripsian, penghiburku dikala jenuh dengan masa-masa sulitnya penelitian hingga mendapatkan gelar ini.

13. Sahabatku nyaiku Raden Ajeng Putri Haifa Zahra, telah memberikan semangat dan membantu menyelesaikan skripsi saat banyak kendala yang dihadapi.
14. Kak Eka Anugrah O., Kak Ahmad Faiz T., Kak Indra Wijaya P. yang selalu siap jadi tempat penulis untuk bertanya dan selalu disusahkan oleh penulis.
15. Sahabat terbaikku Wynda Sari Octaviani yang telah memberikan semangat dari awal kuliah hingga tugas akhir, memberikan kasih sayang yang tulus, tempat aku menceritakan keluh kesah kuliah di farmasi.
16. Sahabat tercintaku sedari SMA “Sisterfillah” bagaikan saudara kandungku Utami Triani dan Muna Ulfia yang mengetahui permasalahan kuliah dan selalu memberikan semangat terus mendukung hingga akhir.
17. 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.
18. 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.

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, 10 September 2018
Penulis,

Zahrul Mawaddah
NIM. 08061181419025

Nanoparticles Preparation of Papaya Leaves' (*Carica papaya* L.) Ethanolic Extract with Lactic Acid Isolates From Kumpai Tembaga as Antidiarrhea

**Zahrul Mawaddah
08061181419025**

ABSTRACT

A study about nanoparticle preparation of papaya leaves' (*Carica papaya* L.) ethanolic extract with lactic acid isolates from Kumpai Tembaga as antidiarrhea has been done. Preparation of papaya leaves' ethanolic extract and lactic acid isolate into nanoparticles was done by ionic gelation method. This study aimed to determine the percent value of encapsulation efficiency of the optimum formula varied (CaOH)₂ used in the three formulas where formula 1 was using (CaOH)₂ of 12.5 gram; formula 2 (CaOH)₂ of 17,5 gram; formula 3 (CaOH)₂ of 22.5 gram. The test was performed on 24 male white rats of Wistar strain which divided into 6 treatment groups. Group I as a normal control were didn't diarrhea, group II as negative control was given NaCMC of 1%, group III as positive control was given pure quercetin of 10 mg/kgBB, group IV as test group I was given papaya leaves' ethanolic extract of 100 mg/kgBB, group V as test group II was given the nanoparticles of preparation papaya leaves' (*Carica papaya* L.) ethanolic extract with lactic acid isolates 1 mL/kgBB, group VI as test group III was given lactic acid isolates 1 mL/kgBB. The results showed formula 1 as the optimum formula that has the highest %EE. The average %EE values of F1; F2; F3 respectively were 80,82%; 80,41%; 80,31%. This nanoparticles preparation significantly ($p < 0.05$) increase the weight of mice, have a time range of diarrhea, frequency of diarrhea, and fecal diameter was smaller than negative control group which indicated that nanoparticle preparations was the most effective as antidiarrhea.

Keyword(s) : *Carica papaya* L., lactic acid isolates, nanoparticle, antidiarrhea, kumpai tembaga

**Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)
dengan Isolat Asam Laktat dari Kumpai Tembaga sebagai Antidiare**

**Zahrul Mawaddah
08061181419025**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai pembuatan sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat dari kumpai tembaga sebagai antidiare. Preparasi ekstrak etanol daun pepaya dan isolat asam laktat menjadi nanopartikel dilakukan dengan metode gelasi ionik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan nilai persen efisiensi enkapsulasi dari formula optimum yang memvariasikan $(\text{CaOH})_2$ yang digunakan pada ketiga formula yaitu formula 1 menggunakan $(\text{CaOH})_2$ 12,5 gram; formula 2 $(\text{CaOH})_2$ 17,5 gram; formula 3 $(\text{CaOH})_2$ 22,5 gram. Pengujian dilakukan pada 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Sebelum diberi perlakuan tikus diinduksi 5 mL/kgBB *E.coli* agar tikus mengalami diare. Kelompok I sebagai kontrol normal dimana tikus tidak diinduksi *E.coli* dan tidak mengalami diare, kelompok II sebagai kontrol negatif diberikan NaCMC 1%, kelompok III sebagai kontrol positif diberikan kuersetin murni 10 mg/kgBB, kelompok IV sebagai kelompok uji I diberikan ekstrak etanol daun pepaya 100 mg/kgBB, kelompok V sebagai kelompok uji II diberikan sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya dengan isolat asam laktat 1 mL/kgBB, kelompok VI sebagai kelompok uji III diberikan isolat asam laktat 1 mL/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan formula 1 sebagai formula optimum yang memiliki nilai %EE paling tinggi. Nilai %EE rata-rata secara berturut-turut F1; F2; F3 yaitu 80,82%; 80,41%; 80,31%. Pemberian sediaan nanopartikel secara signifikan ($p < 0,05$) dapat meningkatkan berat badan tikus, memiliki nilai rentang waktu diare, frekuensi diare, dan diameter feses lebih kecil dibanding kelompok kontrol negatif yang menandakan sediaan nanopartikel paling efektif sebagai antidiare dikarenakan sediaan nanopartikel memiliki aktivitas antidiare dari ekstrak etanol daun pepaya dan dapat menyuburkan flora normal di usus dari isolat asam laktat.

Kata kunci : *Carica papaya* L., isolat asam laktat, nanopartikel, antidiare, kumpai tembaga

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK	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 Kumpai Tembaga (<i>Hymenache acutigluma</i>)	5
2.1.1 Taksonomi Tanaman	5
2.1.2 Morfologi Tanaman	5
2.1.3 Kandungan Senyawa Kimia	6
2.2 Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.).....	6
2.2.1 Taksonomi Tanaman	6
2.2.2 Morfologi Tanaman	7
2.2.3 Kandungan Senyawa Kimia	7
2.3 Ekstraksi	8
2.4 Mekanisme Terjadinya Diare	8
2.5 <i>Escherichia Coli</i>	8
2.6 Efek Farmakologi	10
2.7 Mekanisme Flavonoid Sebagai Antidiare	11
2.8 Nanopartikel	12
2.8.1 Metode Pembuatan Nanopartikel	12
2.9 Karakterisasi Partikel	13
2.9.1 Diameter Dan Distribusi Partikel	13
2.9.2 Persen Efisiensi Enkapsulasi	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	17
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	17

3.2	Alat Dan Bahan	17
3.2.1	Alat	17
3.2.2	Bahan	17
3.2.3	Hewan Percobaan	18
3.3	Metode Penelitian	18
3.3.1	Determinasi Simplisia	18
3.3.2	Ekstraksi	18
3.4	Identifikasi Senyawa Flavonoid	19
3.5	Penetapan Kadar Air	19
3.6	Formula	19
3.7	Pembuatan Sediaan	20
3.8	Penentuan % EE terhadap Flavonoid	21
3.8.1	Preparasi Larutan Induk Kuersetin	21
3.8.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi	22
3.8.3	Pengukuran Kadar Flavonoid Total	22
3.8.4	Purifikasi Partikel	23
3.8.5	Penentuan % EE	23
3.9	Evaluasi Dan Karakterisasi Partikel	24
3.9.1	Penentuan Karakterisasi Partikel	24
3.10	Uji Aktivitas Antidiare	24
3.10.1	Sterilisasi Alat Dan Bahan	24
3.10.2	Pembuatan Media Nutrient Agar	25
3.10.3	Pembuatan Media Nutrient <i>Broth</i>	25
3.10.4	Peremajaan Bakteri	25
3.10.5	Pembuatan Suspensi Bakteri	25
3.11	Rancangan Percobaan Antidiare	26
3.12	Prosedur Uji Antidiare	26
3.13	Analisis Data Hasil Perlakuan	27
3.13.1	Analisis Data PSA	27
3.13.2	Analisis Data Hasil Uji % EE	27
3.13.3	Analisis Data Pengujian Antidiare	28
BAB IV PEMBAHASAN		29
4.1	Determinasi Sampel dan Ekstraksi	29
4.2	Identifikasi Senyawa Flavonoid	30
4.3	Penetapan Kadar Air	32
4.4	Preparasi Bahan	33
4.5	Pembuatan Sediaan Nanopartikel	34
4.6	Penetapan Flavonoid Total	36
4.6.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	36
4.6.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi	37
4.6.3	Kadar Flavonoid Total	37
4.7	Purifikasi Nanopartikel	38
4.8	Penentuan % Efisiensi Enkapsulasi (% EE)	39
4.9	Karakterisasi Partikel	41
4.10	Pengujian Aktivitas Antidiare	42
4.11	Analisis Data	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		51
5.1	Kesimpulan	51

5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	60
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	97

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tabel formula	20
Tabel 2. Tabel kelompok hewan uji	26
Tabel 3. Hasil identifikasi senyawa flavonoid	32
Tabel 4. Nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE)	40
Tabel 5. Uji aktivitas antidiare	45
Tabel 6. Rata-rata berat badan tikus	47
Tabel 7. Rata-rata penurunan berat badan tikus.....	48

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman kumpai tembaga	5
Gambar 2. Tanaman pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	7
Gambar 3. Struktur kuersetin	11
Gambar 4. Alat <i>particle size analyzer</i> (PSA)	15
Gambar 5. Alat spektrofotometri UV-Vis	16
Gambar 6. Reaksi flavonoid dengan Mg + HCl	31
Gambar 7. Reaksi flavonoid dengan NaOH 10%	32
Gambar 8. Ilustrasi sediaan nanopartikel	36
Gambar 9. Kuersetin kompleks dengan AlCl ₃	38
Gambar 10. Grafik rata-rata diameter feses	45
Gambar 11. Grafik rata-rata frekuensi diare.....	45
Gambar 12. Mekanisme kuersetin membunuh bakteri <i>E.coli</i>	47
Gambar 13. Grafik rata-rata berat badan	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	60
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya	61
Lampiran 3. Preparasi Bahan	62
Lampiran 3. a. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya	62
Lampiran 3. b. Preparasi Kitosan	62
Lampiran 3. c. Preparasi Na Alginat	62
Lampiran 3. d. Preparasi Kalsium Klorida	63
Lampiran 3. e. Preparasi Isolat Asam Laktat	63
Lampiran 3. f. Preparasi Kuersetin	63
Lampiran 3. g. Preparasi Ekstrak Daun Pepaya yang Diinjeksikan	64
Lampiran 3. h. Preparasi Sediaan Nanopartikel	64
Lampiran 4. Skema Kerja Pembuatan Nanopartikel	65
Lampiran 5. Perhitungan Besar Sampel	66
Lampiran 6. Skema Kerja Uji Antidiare	67
Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji Antidiare	68
Lampiran 7. a. Suspensi Kuersetin	68
Lampiran 7. b. Suspensi Ekstrak Daun Pepaya	69
Lampiran 7. c. Suspensi Sediaan Nanopartikel	70
Lampiran 8. Surat Keterangan Determinasi Sampel	71
Lampiran 9. Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak	72
Lampiran 10. Hasil Identifikasi Senyawa Flavonoid.....	73
Lampiran 11. Perhitungan Kadar Air	74
Lampiran 12. Foto Dokumentasi Penelitian	75
Lampiran 13. Hasil Preparasi Bahan	77
Lampiran 14. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	78
Lampiran 15. Kurva Kalibrasi Kuersetin	79
Lampiran 16. Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak.....	80
Lampiran 17. Perhitungan %EE	81
Lampiran 18. Hasil Pengukuran PSA	83
Lampiran 19. Karakterisasi Partikel	84
Lampiran 20. Sertifikat Kode Etik Hewan Uji	85
Lampiran 21. Tikus Mengalami Diare	86
Lampiran 22. Hasil Uji Aktivas Antidiare	87
Lampiran 23. Analisis Data	92

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
API	: <i>Aqua pro injeksi</i>
Atm	: Atmosfer standar
cfu	: <i>Colony forming unit</i>
cm	: Sentimeter
DLS	: <i>Dynamic light scattering</i>
EE	: Efisiensi enkapsulasi
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
fp	: faktor pengenceran
g	: Gram
kg	: Kilogram
kgBB	: Kilogram berat badan
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>
SD	: Standar Deviasi
SPSS®	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat
°C	: Derajat Celsius
µl	: Mikroliter

DAFTAR ISTILAH

Aklimatisasi	: proses penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap lingkungan barunya
Alternatif	: suatu yang dapat digantikan dengan pilihan lain
Antioksidan	: molekul yang dapat menghambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain
Asam laktat	: senyawa kimia penting dalam beberapa proses biokimia
<i>Biocompatible</i>	: kemampuan suatu bahan untuk menyebabkan timbulnya suatu respon biologik dalam pemakaiannya didalam tubuh
<i>Biodgradable</i>	: kemampuan suatu bahan untuk dapat terurai dengan aman dan relatif cepat secara biologis
Biota	: keseluruhan kehidupan yang ada pada suatu wilayah geografi tertentu
<i>Croslinker</i>	: obligasi yang menyambungkan suatu rantai polimer dengan polimer lain
Defekasi	: proses pengeluaran zat sisa/pengosongan usus dan mengeluarkan feses atau proses saat BAB
Degenerasi	: perubahan struktur pada jaringan akibat gangguan atau kerusakan organ
Determinasi	: penentuan nama/jenis tumbuhan secara spesifik
Denaturasi	: sebuah proses dimana protein atau asam nukleat kehilangan struktur sekunder
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
Ekstraksi	: suatu proses pemisahan suatu zat berdasarkan kelarutannya
Ensilase	: suatu proses perubahan pada hijauan baik secara fisik, kimia maupun biologis
Farmakologi	: ilmu pengetahuan yang berhubungan dengan obat-obatan
Fermentasi	: proses produksi energy dalam sel dalam keadaan anaerobic (tanpa oksigen)
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
Homogen	: istilah yang digunakan untuk menunjukkan suatu hal tersebut sama sifatnya, bentuknya, dan ukurannya
Infeksi	: jangkitan mikroorganisme yang tidak bereplikasi pada jaringan

Inflamasi	: respon biologis kompleks dari jaringan vaskuler atas adanya bahaya
Inhibitor	: zat yang menghambat atau menurunkan laju reaksi kimia
In vivo	: eksperimen yang menggunakan keseluruhan organisme hidup
Isolat	: biakan murni pertama yang dihasilkan dari sumber aslinya
Kombinasi	: menggabungkan beberapa objek dari suatu kelompok
Kumpai tembaga	: tanaman hijauan rawa yang dapat dimanfaatkan sebagai prebiotik yang baik untuk usus
Metabolisme	: proses kimiawi yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup
<i>Mukoadhesive</i>	: kemampuan suatu bahan dapat memperpanjang waktu tinggal sediaan dilokasi aplikasi atau memperpanjang waktu anbsorpsi
Mutagen	: zat yang meningkatkan frekuensi mutasi pada populasi tanaman atau hewan
Monokromator	: suatu alat yang berfungsi utuk mendispersikan sinar dari sinar polikromatik menjadi sinar monokromatik
Patogen	: mikroorganisme parasit yang dapat mengacaukan fisiologi normal hewan atau tumbuhan
Peristaltik	: gerakan yang terjadi pada saluran pencernaan yang menimbulkan gerakan semacam gelombang
Polimer	: rantai berulang dari atom yang panjang, terbentuk dari pengikat yang berupa molekul identik yang disebut monomer
Potensi	: suatu kemampuan yang masih bisa menjadi lebih baik lagi
Probiotik	: nutrisi yang dibutuhkan bagi flora normal dalam usus untuk bertahan hidup
Preparasi	: persiapan
Refluks	: teknik destilasi yang melibatkan kondensasi uap dan berbaliknya kondesaat ke dalam sistem asalnya
Resistensi	: upaya bakteri untuk berusaha melawan dan menentang dengan pemberian obat
Sentrifugasi	: proses yang memanfaatkan gaya sentrifugal untuk memisahkan campuran
Silase	: pakan berkadar air tinggi hasil fermentasi yang diberikan kepada hewan ternak ruminansia
Skrining	: pemeriksaan atau pendeteksian dengan serangkaian proses
Substrat	: spesies kimia yang diamati dalam suatu reaksi kimia
Terenkapsulasi	: terlapsi dengan polimer yang digunakan
<i>Travellers diarrhea</i>	: penyakit pencernaan yang menyerang turis saat liburan ke suatu kota atau negara

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kumpai tembaga (*Hymenache acutigluma*) adalah salah satu hijauan rawa yang dapat dimanfaatkan dalam proses ensilase yang menghasilkan pembentukan asam sebagai hasil proses fermentasi oleh bakteri asam laktat yang mengubah karbohidrat menjadi asam laktat. Isolat asam laktat merupakan suatu probiotik yang berfungsi sebagai *growth promotor* bagi flora normal di dalam usus. Asam yang terbentuk yaitu asam-asam organik seperti asam laktat, asam asetat, dan asam butirat (Larantika, 2017).

Isolat asam laktat dapat digunakan dalam terapi antidiare karena memiliki fungsi menyuburkan flora normal didalam usus untuk berkompetisi dengan bakteri patogen *Eschericia coli* penyebab diare. Alternatif bahan alam yang dapat dikombinasikan dengan isolat asam laktat adalah daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membunuh bakteri patogen, sehingga memiliki efek yang lebih maksimal apabila isolat dikombinasikan dengan ekstrak daun pepaya (Zein dkk., 2004).

Pengujian antidiare dengan menggunakan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dilakukan secara *in vivo* dengan analisa konsistensi, berat, diameter feses serta lama terjadinya diare dengan perbandingan dosis 200, 400, 800, 1000 mg/kgBB. Total rentang waktu diare tercepat 5,48 jam dengan pemberian ekstrak etanol daun pepaya dengan dosis 1000 mg/kgBB pada hewan uji (Purwaningdyah dkk., 2015).

Diare adalah buang air besar (defekasi) dengan tinja berbentuk cair atau setengah cair dan kandungan air tinja lebih banyak dari biasanya (lebih dari 200 g atau 200 mL/24 jam). Penanganan secara farmakologi yang dapat digunakan untuk mengobati diare adalah golongan sulfonamid yaitu kotrimoksazol sebesar 92,63% (Otsuki *et al.*, 2010). Kotrimoksazol merupakan antibiotika pilihan paling utama dalam mengobati penyakit diare (Tjay dan Rahardja, 2007).

Studi yang dilakukan oleh Agtini *et al.*, 2005, di Jakarta Utara menyatakan bahwa penggunaan antibiotik dapat mengakibatkan resistensi, pola resistensi menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus*, *Eschericia coli* resisten terhadap kotrimoksazol sebanyak 95 % maka akan lebih baik bila menggunakan alternatif dari bahan alam. Pengobatan diare spesifik yang disebabkan oleh infeksi bakteri diharapkan dapat memberikan efek terapi yang maksimal dalam membunuh bakteri patogen apabila sediaan dalam bentuk nanopartikel yang dapat menenkapsulasi isolat dengan baik.

Sediaan diformulasikan dalam bentuk nanopartikel karena mampu meningkatkan efek terapi, dapat dengan mudah dimanipulasi sesuai dengan target pengobatan, mengatur dan memperpanjang pelepasan obat selama proses transpor obat ke sasaran (Kawashima *et al.*, 2000). Kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal, dan kemampuannya yang lebih tinggi untuk menembus dinding sel (Buzea *et al.*, 2007).

Penelitian ini bertujuan untuk mengangkat potensi daun pepaya yang dikombinasikan dengan isolat asam laktat sebagai obat herbal antidiare yang diformulasikan dalam bentuk sediaan nanopartikel yang dikonsumsi melalui oral.

Formulasi obat herbal antidiare ini dapat mengurangi penggunaan obat kimia untuk pengobatan diare. Pengujian ini dilakukan terhadap tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Escherichia coli*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Berapa nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat?
2. Berapa nilai variasi ukuran (*Z Average*) dan *polydispersity index* (PDI) dari partikel formula optimum kitosan natrium alginat ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat dari kumpai tembaga (*Hymenache acutigluma*)?
3. Bagaimana aktivitas dari formula optimum sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat dari kumpai tembaga (*Hymenache acutigluma*) sebagai antidiare?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat.
2. Memperoleh nilai variasi ukuran (*Z Average*) dan *polydispersity index* (PDI) dari partikel formula optimum ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat dari kumpai tembaga (*Hymenache acutigluma*).
3. Mengkaji aktivitas antidiare dari formula optimum sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat

dari kumpai tembaga sebagai antidiare.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini antara lain, mengetahui aktivitas sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat dari kumpai tembaga, persen enkapsulasi (%EE), Z Average dan PDI. Formula optimum dari sediaan nanopartikel ini yang diuji ke tikus jantan galur wistar yang berkhasiat sebagai antidiare.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A. 1986, *Kimia organik bahan alam*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Universitas Terbuka, Jakarta, Indonesia.
- Adnyana, Yulinah, Sigit, Fisher & Insanu. 2004, Efek ekstrak daun jambu biji daging buah putih dan merah sebagai antidiare, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, **29**:19 – 27.
- Agtini, M.D., Rooswanti, S., Lesmana, M., Punjabi, N.H., Simanjuntak, S. & Wangsaputra, F. 2005, The burden of diarrhea, shigellosis, cholera in north jakarta, *findings from 24 month surveillance*, **5(89)** : 1-11.
- Ajizah, A. 2004, Sensitivitas Salmonella typhimurium terhadap ekstrak daun (*Psidium guajava* L.), *Bioscientiae*, **1**:31 – 38.
- Al-daihan, S. & Bhat, R.S. 2012, Antibacterial activities of extracts of leaf, fruit, seed and bark of *Phoenix dactylifera*, *African Journal of Biotechnology*, **11**:10021 – 10025.
- Amiruddin, R. 2007, 'Current issue kematian anak (penyakit diare)', *Skripsi*, S.KM., Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Amjad, L. & Shafighi, M. 2013, Evaluation of antioxidant activity, phenolic and flavonoid content in punica granatum var. ishafan malas flowers, *Int. J. of Agriculture and Crop Science*, **5 (10)**:33-39
- Anibijuwon, I.I. & Udeze, A.O. 2009, Antimicrobial activity of carica papaya 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.
- Annusavice, K.J. 2003, *Philips science of dental materials*, 11th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Aremu, O.I. & Oduyela, O.O. 2015, Evaluation of metronidazole suspensions, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **9(12)**:439 – 450.
- Chang, C., Yang, M., Wen, H. & Chern J. 2002, Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods, *J Food Drug Anal.*
- Chaplin, M. 2005, *Alginat water structure and behavior*, London South Bank University, London, United Kingdom.

- 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, *Clinical microbiology review*, **4(12)**: 564-82.
- Dalimartha, S. 1996, *Ramuan tradisional untuk pengobatan*, Lembaga Biologi Nasional-LIPI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Dirjen POM, 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.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Buku pedoman pelaksanaan program P2 diare*, Dirjen POM, Jakarta, Indonesia.
- Drugfuture. 2006, Quersetin, diakses pada 10 mei 2018, <www.drugfuture.com/chemdata/quersetin.html>.
- Gandjar, G.I. & Rohman, A. 2012, *Analisis obat secara spektrofotometri dan kromatografi*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly (glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**:187 – 195.
- Gao, C., Liu, M., Chen, J. & Zhang, X. 2009, Preparation and controlled degradation of oxidized sodium alginate hydrogel, *Journal Polymer Degradation and Stability*, **94**:1405 – 1410.
- Gebresamuel, N. & Gebremariam, T. 2013, Evaluation of suspending agent properties of two local *Opuntia* spp. muchilago on paracetamol suspension, *Journal of Pharmacy and Sciences*, **26(1)**:23 – 29.
- Global Biodiversity Information Facility Taxonomy. 2016, diakses tanggal 30 November 2017, www.gbif.org/species/2705782/classification.
- Grace, P.A. & Neil R.B. 2006, *At a glance ilmu bedah*, edisi ke-3, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Gunawan, S.G. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Balai penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.

- Gyliene, O., Razmute, I., Tarozaitė, R. & Nivinskiene, O. 2003, Chemical composition and sorption properties of chitosan produced from fly larva shells, *Journal Chemical*, **14**:121 – 127.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisa tumbuhan*, Institut Teknologi Bandung Press, 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.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000, Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods, *Advance in Polymer Science*.
- Hembing, W., Dalimartha, S. & Wirian, A.S. 1993, *Tanaman berkhasiat obat di indonesia jilid 2*, Pustaka Kartini, Jakarta, Indonesia.
- Herowaty, R., Rahman, E.K., Ketut, I.K., Nuraini, H. & Tutus, G.K. 2008, Aktivitas antiinflamasi kuersetin-3-monoasetat, hasil asetilasi selektif kuersetin, *Artocarpus*, **8(2)**:60 – 67.
- Istiqomah. 2013, 'Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap kadar piperin buah cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*)', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Jerome, P.P., Erik, V.D.L., Cees, V.R. & Leonard, M.C.S. 2014, Preparation methods of alginate nanoparticles, *Advances in Colloid and Interface Science*, **209(3)**:163 – 171.
- Jones, A.C.C, Farthing, M.J.G. 2004, Management of infectious diarrhea, *Gut*, **53**:296 – 305.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2009, *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th edition, McGraw – Hill, New York, USA.
- Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H. & Kuno, Y. 2000, Mucoadhesive DL lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin, *Pharmaceutical Development and Technology*, **5(1)**:77 – 85.
- Khan, T.A., Peh, K.K. & Chang, H.S. 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: The influence of analytical methods, *J Pharm Sci*, **5(3)**:205 – 212.
- Kim, K. 2014, *Chitin and chitosan derivatives*, CRC Press, New York, USA.

- Krisyanella, Susilawati, N. & Rivai, H. 2013, Pembuatan dan karakterisasi serta penentuan kadar flavonoid dari ekstrak kering herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) *Farmasi Higea*, **5(1)**:115 – 121.
- Kumar, M.N.V.R., Bakowsky U. & Lehr, C.M. 2004, Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers, *Biomaterials*, **25**:1771 – 1777.
- Larantika, B. 2017, ‘Profil asam organik silase berbahan kumpai tembaga (*Hymenachne acutigluma*) dan kemon air (*Neptunia oleracea* L.)’, *Skripsi*, S.P., Pertanian, Peternakan, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Larasty, W. 2013, „Uji antifertilitas ekstrak etil asetat biji jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur Sprague-Dawley secara *in vivo*“, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Leibovici, L., Vidal, M. & Paul. 2009, Aminoglycosides drugs in clinical practice: an evidence approach, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **6(2)**:143 – 156.
- Lindawati, E. Primawati, Susilawati & Zubir. 2000, *Uji adaptasi rumput lokal kumpai pada ternak kambing*, Laporan Hasil Penelitian Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Jambi, Jambi, Indonesia.
- Lolopayung, Mardayani, Alwiyah M. Ingrid F. 2014, Evaluasi penggunaan kombinasi zink dan probiotik pada penanganan pasien diare anak di instalasi rawat inap RSUD undata palu tahun 2013, *Online Jurnal of Natural Science*, **3(1)**:556.
- 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*, **5**:561 – 573.
- Lutfiana. 2013, ‘Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dengan metode stabilisasi membrane sel darah merah secara *in vitro*’, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- 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. 2015, Preparation and characterization of submicro particles of PLGA incorporation rifampisin using emulsion solvent diffusion method, *Proceed International Conference ICB Pharma 2nd*, **1**:13 – 16.

- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle', *Dissertation*, Dr.rer.nat., Department of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Martin, A., Swarbrick, J. & Cammarata, A. 1993, *Farmasi fisik jilid II*, edisi ke-3. Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Milind, P. & Gurditta. 2011, Basketful Benefits of Papaya, *International Research Journal of Pharmacy*, **2(7)**:6 – 12.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**:561 – 573.
- 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*, **4**:534 – 542.
- Mpila, D.A, Fatimawali, Wiyono W.I. 2012, 'Uji antibakteri ekstrak etanol daun mayana (*Coleus atropurpureus* L. Benth) terhadap *Staphylococcus aureus*, *E.coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* secara in vitro', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, MIPA, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia.
- Okoko, T. & Diepreye, E. 2012, Reduction of hydrogen peroxide induced erythrocyte damage by carica papaya leaf extract, *Asian Farmaka Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2(6)**:449 – 453.
- Otsuki, N., Nam, H.D., Emi, K., Akira, K., Satoshi, I., Chikao, M. 2010, Aqueous extract of *Carica papaya* L. exhibits anti tumor activity and immunomodulatory effects. *Journal of Ethnopharmacology*, **127**:760 – 767.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: an overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**:228 – 238.
- Pamungkas, A., Fitra, R. & Wina, E. 2015, Karakteristik dan aplikasi partikel nano dalam hormone reproduksi pada ternak, *Jurnal Peternakan Indonesia*, **4(25)**:171 – 180.
- 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.
- Pankaj J. & Syed. 2008, *Dasar farmakologi terapi volume 1*, edisi ke-10, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Patel, M.R. & Fernanda, S.M.G. 2012, Characterization of ergocalciferol loaded solid nanoparticles, *Journal of Food Science*, **71(1)**:134 – 140.
- 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.S.C. 2006, Dasar – dasar mikrobiologi, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginate dan hydroxypropyl methylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **21**:1 – 14.
- Priyanto, A. & Lestari, S. 2009, *Endoskopi Gastrointestinal*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Purwaningdyah, dkk. 2015, Efektivitas ekstrak 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*, **25**:327 – 342.
- Rawat, M.D., Singh, S. & Saraf. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bull*, **29(9)**: 1790 – 1798.
- 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.
- Sakaguchi, R.L. & Powers, J.M. 2012, *Craig's restorative dental materials*, 13th edition, Mosby Elsevier, New Jersey, USA.
- 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.
- Sarmiento, 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*, **66**:1 – 7.
- Sciencelab. 2013, *MSDS sodium alginate 9924955*, diakses tanggal 8 November 2017, <<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924955>>.

- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, edisi ke-5, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Sharma, D.K., Gupa, V.K., Kumar, S., Joshi, V., Mandal, R.S.K., Prakash. 2015, Evaluation of antidiarrheal activity of ethanolic extract of *Holarrhena antidysenterica* seeds in rats, *Veterinary World*, **8(12)**: 1392 – 1395.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Chitosan catalog product*, diakses tanggal 24 Desember 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., Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Skoog, D.A., Holter, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of principles of instrumental analysis*, 6th edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.
- Smith, K.P.F. 1988, *Genetic elements in Escherichia coli*, Macmillan Molecular Biology Series, London, UK.
- Soegijanto, S. & Ranti, A. 2004, *Kesehatan dan Gizi*, PT Rineka Cipta, Jakarta, Indonesia.
- Stomatognatic. 2013, Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran dan aplikasinya, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **10(2)**:75 – 81.
- Subaryono. 2010, Modifikasi alginate dan pemanfaatan produknya, *Squalen*, **5(1)**: 1 – 7.
- Sunoto. 1990, *Buku Ajar Diare*, Departemen Kesehatan RI, Ditjen PPM & PLP, Jakarta, Indonesia.
- Suresh K., Deepa P., Harisaranraj R. & Vaira A.V. 2008, *Antimicrobial and of Carica papaya L., Cynodondactylon L. Pers., Euphorbia hirta L., Meliaazedaach L. and Psidium guajava L., Ethnobotanical Leaflets*, diakses tanggal 28 Agustus 2018, <http://opensiuc.lib.siu.edu/cgi/viewcontent.cgi>
- Susanty, E. 2014, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd), *Pharmacy*, **11(1)**: 98 – 107.
- 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 compound'

Disertation, Departement of Pharmacy, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.

- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur G. & Kaur H. 2011, Phytochemical screening and extraction, *International Pharmaceutica Scientia*, **1(1)**: 98-106.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasinya dalam oseanologi, *J Oseana*, **10(1)**:216 – 277.
- Utami, U.A. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi beads kalsium alginate pentoksifillin dengan metode gelas ionik’, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Voight, R. 1995, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wijaya, D.P. 2013, ‘Preparasi nanopartikel sambung silang kitosan-tripolifosfat yang mengandung ginsenosida’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, FMIPA, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Wilkinson, J.M, Halley, S. & Towers, P.A. 2000, Comparison of male reproductive parameters in three rat strains: Darl Agouti, Srague-Dawley, and Wistar, *Lab Animals Australia*, **34**: 70 – 75.
- Wu, C., Lillehoj, P.B., Sabet, L., Wang, P. & Ho, CM. 2011, Ultrasonication on a microfluidic chip to lyse single and multiple *pseudo-nitzschia* for marine biotoxin analysis, *Biotechnology Journal*, **6**: 150 – 155.
- 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.
- Yuniarti, T. 2008, *Ensiklopedia tanaman obat tradisional*, Cetakan Pertama Med Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Zein, U., Khalid, H. dan Josia, G. 2004. *Diare Akut Disebabkan Bakteri*, diakses tanggal 18 Januari 2018, <<http://library.usu.ac.id/download/fk/penydalam-umar5.pdf>>