

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

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**RETNO WIDIASTUTI**

**08061181419031**

**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 ASAM LAKTAT DARI KUMPAI  
LEGUM

Nama Mahasiswa : RETNO WIDIASTUTI

NIM : 08061181419031

Jurusan : FARMASI

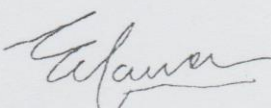
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Agustus 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 1 September 2018

Pembimbing:

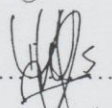
1. Dr.rer.nat, Mardiyanto, M.Si.,Apt.

NIP. 197103101998021002

(.....  .....)

2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.

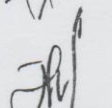
NIPUS. 198803082014082201

(.....  .....)

Pembahas:

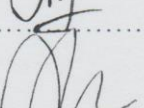
1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

(.....  .....)

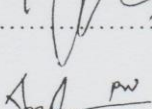
2. Laida Neti Mulyani, M.Si.

NIP. 198504262015042002

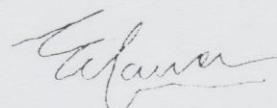
(.....  .....)

3. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.

NIPUS. 160302580192001

(.....  .....)

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  
KUMPAI LEGUM

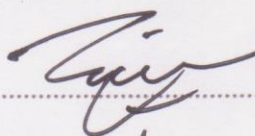
Nama Mahasiswa : RETNO WIDIASTUTI  
NIM : 08061181419031  
Jurusan : FARMASI

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

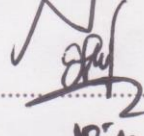
()

Anggota:


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

()

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

()

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

()

4. Indah Solihah; M.Sc., Apt.  
NIPUS. 198803082014082201

()

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 : Retno Widiastuti

NIM : 08061181419031

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, 23 Oktober 2018

Penulis,



Retno Widiastuti

NIM. 08061181419031

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

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

Nama Mahasiswa : Retno Widiastuti  
NIM : 08061181419031  
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 Asam Laktat dari Kumpai Legum” 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, 23 Oktober 2018

Penulis,



Retno Widiastuti  
NIM. 08061181419031

**HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Ibu, Adik-adik tercinta dan tersayang, keluarga besar, sahabat seperjuangan serta teman seangkatan*

*Farmasi 2014*

*“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan mereka sendiri”(Q.S Ar-Ra’d: 11)*

**Motto:**

**“Hidup itu perjuangan, maka perjuangkanlah.  
Dan, jika saja kemungkinan itu kecil, maka pastikan perjuangan itu  
besar”**

**“Sabar, Syukur, Ikhlas”**

## 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 “Uji Antidiare Sediaan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Isolat Asam Laktat dari Kumpai Legum”. Shalawat teriring 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 Jurusan 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. Tuhan yang Maha Esa berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi.
2. Ayahanda (Ir.Santoso), Ibunda (Rustini,S.Pd), Adik (Agung Laksono), dan keluarga besar tercinta dan terkasih, atas seluruh dukungan baik moril maupun materi, doa, semangat, kasih sayang, serta nasihat yang tak henti-hentinya selalu diberikan kepada penulis sehingga penulis bisa 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., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Indah Solihah, M.Sc., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, semangat, motivasi, ilmu, kepercayaan, doa dan

nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.

6. Ibu Nikita Suryadarma, M.Farm, Apt., selaku dosen pembimbing akademik atas semua bimbingan, dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, S.Si., M.Si., 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 Rennie Puspa Novita, M.Farm, Klin, Apt., Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., dan Ibu Dina Permata Wijaya atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
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. Teruntuk MYROOMMATE TERCINTA (Eka windiasfira) terima kasih selama 4 tahun bersama menjadi teman kosan diperantauan yang selalu direpotin, yang ada saat susah senang, pemberi motivasi, yang selalu nyemangatin saat mood lagi gak enak, pokoknya yang segala nya, semoga kelak kita akan menjemput kesuksesan. Aminyrabb.
11. Keluarga kedua ku di ranah perantauan MANTUL FAMILY (Zahrul mawaddah, Devi martita kosla, Eka windiasfira, Hertia aslamia, Deli agustina dan Iin sholiha) tanpa kalian aku bukan apa-apa, terima kasih atas segala nya kasih sayang dan cinta yang berlimpah, pelajaran berharga, pengalaman, suka dan duka yang telah kita lewati bersama selama masa



kuliah intinya aku bahagia punya kalian tetap begini hingga kita menua bersama. Iloveyuguys.

12. Keluarga kedua ku di ranah perantauan MANTUL FAMILY (Zahrul mawaddah, Devi martita kosla, Eka windiasfira, Hertia aslamia, Deli agustina dan Iin sholiha) tanpa kalian aku bukan apa-apa, terima kasih atas segala nya kasih sayang dan cinta yang berlimpah, pelajaran berharga, pengalaman, suka dan duka yang telah kita lewati bersama selama masa kuliah intinya aku bahagia punya kalian tetap begini hingga kita menua bersama. Iloveyuguys.
13. Geng SUROTO SQUAD (Puput maryani dan Dwita aida novianti), terima kasih atas segala doa, dukungan, semangat, serta sudah mau menjadi tempat mendengar keluh kesah selama perkuliahan semoga kita dipertemukan kembali dalam kesuksesan di masa depan.
14. Teruntuk yang tersayang Rahmat amin, terima kasih atas segala doa, semangat, dukungan moril maupun materi dan yang sudah mau menjadi tempat mendengar keluh kesah, yang selalu direpotin, dan yang telah menemani hingga saat ini.
15. Teman-teman APOLLO'S SQUAD (Destia rahmawati, Uci agustina, dan Dian agustina) dan teman-teman CABE SQUAD (Sintya atika putri dan Mumut) terima kasih atas segala dukungan, motivasi, dan semangat yang luar biasa.
16. Teman-teman organisasi SEKRET HKMF (Putri Agusti Asgaf selaku ibu sekret dan segenap anggota sekret hkmf unsri) terima kasih atas pengalaman berorganisasi selama diperkuliahan.
17. Ibu Dr. Sofia Sandi, S.Pt, M.Si selaku dosen peternakan yang telah yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
18. 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.

19. 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.
20. 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 Subhanahu wa Ta'ala 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 Subhanahu wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 23 Oktober 2018  
Penulis,

Retno Widiastuti  
NIM. 08061181419031

**Antidiarrheal Test of Papaya Leaves' Ethanolic Extract (*Carica papaya* L.)  
Nanoparticle Preparation with Lactic Acid Isolate from Kumpai Legume**

**Retno widiastuti  
08061181419031**

**ABSTRACT**

Nanoparticle preparation of papaya leaves' ethanolic extract (*Carica papaya* L.) and lactic acid isolate from kumpai legum aimed to increase the extract's activity as antidiarrhea so it can inhibit diarrhea disease caused by *Escherichia coli* bacteria. Preparation of papaya leaves extract and lactic acid isolates from kumpai legumes into nanoparticles was using ionic gelation method. Three formulas (F) in this study were evaluated on the variations of concentrations of  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  isolates, 12.5 mg for F1, 17.5 mg for F2, and 22.5 mg for F3. The three formulas were resulting encapsulation efficiency (% EE) respectively of  $74,58 \pm 0,005$ ;  $74,51 \pm 0,011$ ; dan  $74,41 \pm 0,015\%$ . Formula 1 resulted the highest EE% so it was selected as the optimum formula. The result of nanoparticles characterizations such as average diameter and PDI (Poly Dispersity Index) using PSA (Particle Size Analyzer) in optimum formula were 1444,8 nm and 0,199 respectively. The results of antidiarrheal activity test on optimum formula with dose of 1 gram extract showed that nanoparticle preparation had antidiarrheal activity equal to quercetin 10 mg/kgBW against diarrhea induced by *E.coli* ( $p > 0,05$ ) and more effective for weight improvement, fecal consistency and diameter, as well as the time range of diarrhea in mice.

**Keywords: Papaya Leaves (*Carica papaya* L.), Antidiarrhea, nanoparticles, *Escherichia coli*, lactic acid isolates.**

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

**Retno widiastuti  
08061181419031**

**ABSTRAK**

Pembuatan sediaan nanopartikel pembawa ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dan isolat asam laktat dari kumpai legum bertujuan untuk meningkatkan aktivitas ekstrak sebagai antidiare sehingga dapat menghambat penyakit diare yang disebabkan oleh bakteri *Escherichia coli*. Preparasi ekstrak daun pepaya dan isolat asam laktat dari kumpai legum menjadi nanopartikel menggunakan metode gelasi ionik. Terdapat tiga formula (F) yang dievaluasi pada penelitian ini dibedakan pada konsentrasi basa isolat Ca(OH)<sub>2</sub>, 12,5 mg untuk F1, 17,5 mg untuk F2, dan 22,5 mg untuk F3. Ketiga formula menghasilkan efisiensi enkapsulasi (%EE) masing – masing sebesar  $74,58 \pm 0,005$ ;  $74,51 \pm 0,011$ ; dan  $74,41 \pm 0,015$ %. Formula 1 menghasilkan %EE tertinggi sehingga dipilih sebagai formula optimum. Hasil karakterisasi nanopartikel seperti rata-rata diameter dan PDI (*Poly Dispersity Index*) menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) pada formula optimum masing-masing adalah 1444,8 nm dan 0,199. Hasil uji aktivitas antidiare pada formula optimum dengan dosis 1 gram ekstrak menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel memiliki aktivitas antidiare yang sama dengan kuersetin 10 mg/kg BB terhadap diare terinduksi *E.coli* ( $p>0,05$ ) dan lebih efektif terhadap perbaikan berat badan, konsistensi dan diameter feses, serta rentang waktu diare pada tikus.

**Kata kunci:** Daun pepaya (*Carica papaya L.*), antidiare, nanopartikel, *Escherichia coli*, isolat asam laktat.

## 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 .....	xi
ABSTRAK .....	xii
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
DAFTAR ISTILAH.....	xx
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Uraian Tanaman Pepaya ( <i>Carica Papaya L.</i> ) .....	6
2.1.1 Klasifikasi .....	6
2.1.2 Morfologi.....	6
2.1.3 Kandungan Kimia .....	8
2.1.4 Efek Farmakologis .....	8
2.2 Uraian Tanaman Kumpai Tembaga ( <i>Hymenache acutigluma</i> ).....	9
2.2.1 Taksonomi .....	9
2.2.2 Morfologi.....	10
2.3 Uraian Tanaman Legum Kemon Air ( <i>Neptunia oleracea lour</i> )....	11
2.3.1 Taksonomi .....	11
2.3.2 Morfologi.....	11
2.4 Ekstraksi.....	12
2.5 Diare.....	13
2.5.1 Mekanisme Terjadinya Diare.....	14
2.5.2 Herbal sebagai Antidiare .....	15
2.6 Mekanisme Flavonoid sebagai Antidiare.....	15
2.7 <i>Eschericia Coli</i> .....	17
2.8 Penghantaran Obat Secara Peroral.....	19
2.9 Nanoteknologi .....	20
2.10 Karakterisasi Nanopartikel.....	21
2.10.1 Diameter dan Distribusi Partikel.....	21
2.10.2 Persen Efisiensi Enkapsulasi(%EE) .....	23

BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	25
3.1 Waktu dan Tempat .....	25
3.2 Alat dan Bahan .....	25
3.2.1 Alat.....	25
3.2.2 Bahan .....	25
3.2.3 Hewan Percobaan .....	26
3.3 Metode Penelitian.....	26
3.3.1 Determinasi Simplisia.....	26
3.3.2 Ekstraksi.....	26
3.3.3 Identifikasi Senyawa Flavonoid .....	27
3.4 Formula Sediaan Nanopartikel Isolat Asam Laktat, Ca(OH) <sub>2</sub> dan Ekstrak Daun Pepaya .....	28
3.5 Pembuatan Nanopartikel Isolat Asam Laktat, Ca(OH) <sub>2</sub> dan Ekstrak Daun Pepaya .....	28
3.6 Penentuan %EE Terhadap Flavonoid.....	29
3.6.1 Pembuatan Larutan Uji .....	29
3.6.2 Pembuatan Larutan Standar Kuersetin .....	30
3.6.3 Pengukuran Kadar Kuersetin dalam Ekstrak .....	30
3.6.4 Penentuan Kandungan Flavonoid Total.....	30
3.7 Purifikasi Partikel dan Penentuan %EE .....	31
3.8 Uji Aktivitas Antidiare.....	32
3.8.1 Sterilisasi Alat dan Bahan .....	32
3.8.2 Pembuatan Media Nutrien Agar.....	32
3.8.3 Pembuatan Media Nutrien Broth.....	33
3.8.4 Peremajaan Bakteri .....	33
3.8.5 Pembuatan Suspensi Bakteri .....	33
3.9 Pembuatan dan Penyiapan Sediaan Uji .....	33
3.9.1 Pembuatan Kontrol Negatif .....	33
3.9.2 Pembuatan Kontrol Positif.....	33
3.9.3 Kelompok Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	34
3.9.4 Kelompok Sediaan Nanopartikel Isolat Asam Laktat, Ca(OH) <sub>2</sub> dan Ekstrak Daun Pepaya .....	34
3.9.5 Kelompok Isolat Asam Laktat.....	35
3.9.6 Pengkondisian dan Rancangan Percobaan Hewan Uji .....	35
3.9.7 Perlakuan Hewan Uji.....	36
3.10 Analisis Data .....	37
3.10.1 Analisis Data Hasil Perlakuan.....	37
3.10.2 Analisis Data Hasil PSA .....	37
3.10.3 Analisis Data Hasil Uji %EE .....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	34
4.1 Deteminasi dan Ekstraksi Tanaman Daun Pepaya .....	38
4.2 Identifikasi Senyawa Flavonoid .....	41
4.3 Kadar Air.....	43
4.4 Preparasi Bahan .....	44
4.5 Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya .....	47
4.6 Purifikasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya .....	49
4.7 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin .....	50
4.8 Penetapan Kurva Kalibrasi.....	51

4.9	Penentuan Kadar Flavonoid Total .....	51
4.10	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi(%EE) .....	51
4.11	Karakterisasi Partikel .....	53
4.12	Uji Aktivitas Antidiare.....	55
4.13	Analisis Data .....	65
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		67
DAFTAR PUSTAKA .....		69
LAMPIRAN .....		80
DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....		86

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.	Tabel formula ..... 28
Tabel 2.	Tabel kelompok hewan uji ..... 35
Tabel 3.	Karakterisasi ekstrak etanol daun pepaya ..... 41
Tabel 4.	Pengujian identifikasi senyawa flavonoid..... 43
Tabel 5.	Persen efisiensi enkapsulasi (% EE) ..... 53
Tabel 6.	Tabel rata-rata diameter feses..... 59
Tabel 7.	Tabel rata-rata frekuensi diare..... 61
Tabel 8.	Tabel rata-rata berat badan hewan uji..... 64



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	7
Gambar 2. Tanaman kumpai tembaga .....	10
Gambar 3. Tanaman legum kemon air .....	11
Gambar 4. Struktur kuersetin .....	16
Gambar 5. <i>Scanning electron microscopy</i> koloni <i>e.coli</i> .....	17
Gambar 6. Alat <i>particle size analyzer</i> (PSA).....	22
Gambar 7. Alat spektrofotometri UV-Vis .....	24
Gambar 8. Reaksi flavonoid dengan NaOH.....	41
Gambar 9. Reaksi flavonoid dengan Mg+HCl.....	42
Gambar 10. Pembuatan nanopartikel ekstrak daun pepaya dan isolat asam laktat.....	49
Gambar 11. Prinsip kerja sentrifugator.....	50
Gambar 12. Grafik rata-rata diameter cairan feses.....	59
Gambar 13. Grafik rata-rata frekuensi diare .....	62
Gambar 14. Grafik rata-rata berat badan tikus.....	64

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	79
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya .....	80
Lampiran 3. Preparasi Bahan.....	81
Lampiran 4. Skema Kerja Pembuatan Nanopartikel.....	84
Lampiran 5. Perhitungan Besar Sampel .....	85
Lampiran 6. Skema Kerja Uji Antidiare .....	86
Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji Antidiare.....	87
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen.....	91
Lampiran 9. Determinasi Tanaman Pepaya.....	92
Lampiran 10. Dokumentasi Ekstraksi dan Karakteristik Ekstrak.....	93
Lampiran 11. Uji Fitokim Senyawa Flavonoid .....	94
Lampiran 12. Perhitungan Kadar Air.....	95
Lampiran 13. Preparasi Bahan.....	96
Lampiran 14. Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin .....	98
Lampiran 15. Kurva Kalibrasi Kuersetin.....	99
Lampiran 16. Perhitungan %EE.....	100
Lampiran 17. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak .....	101
Lampiran 18. Karakterisasi Partikel .....	102
Lampiran 19. Hasil Pengukuran PSA .....	103
Lampiran 20. Hasil Uji Aktivitas Antidiare .....	104
Lampiran 21. Foto Feses Tikus Oleh Pengaruh Nanopartikel Ekstrak Pepaya Dan Asam Laktat .....	109
Lampiran 22. Dokumentasi Penelitian .....	112
Lampiran 23. Lampiran SPSS.....	114
Lampiran 24. Kode Etik .....	120

## DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
BPOM	: badan pengawas obat dan makanan
°C	: Derajat Celsius
Ca(OH) <sub>2</sub>	: kalsium hidroksida
cfu	: <i>Colony Forming Unit</i>
cm	: Sentimeter
depkes	: departemen kesehatan
dll	: dan lain-lain
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
g	: gram
KDa	: Kilo Dalton
kg	: Kilogram
kgBB	: Kilogram Berat Badan
L	: Liter
L.	: Linn
m	: Meter
mm	: Milimeter
mg	: miligram
mL	: mililiter
NaOH	: natrium hidroksida
nm	: nanometer
p.a	: <i>pro analysis</i>
<i>PDI</i>	: <i>Poly Dispersity Index</i>
ppm	: <i>part per million</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R	: koefisien korelasi
rpm	: <i>rotation per minute</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SPSS®	: <i>statistical product and service solution</i>
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>
λmaks	: panjang gelombang maksimum
μg	: mikrogram
μL	: mikroliter

## DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: banyaknya cahaya atau energi yang diserap oleh partikel-partikel dalam larutan
<i>Ad libitum</i>	: Diberikan seperlunya
Aklimatisasi	: Suatu upaya penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap lingkungan baru yang akan dimasukinya
Auksokrom	: suatu gugus fungsional bersifat jenuh yang jika terikat pada suatu gugus kromofor maka akan menyebabkan timbulnya pergeseran puncak serapan gugus kromofor tersebut ke panjang gelombang yang lebih besar dan juga mempertinggiintensitasnya
Bioavailabilitas	: jumlah obat yang diserap ke dalam sirkulasi setelah pemberian dosis tertentu
Biodegradabel	: Kemampuan untuk terurai dengan aman dan relatif cepat secara biologis
Biokompatibel	: Kemampuan suatu bahan untuk menyebabkan timbulnya respon biologis dalam tubuh
<i>Bottom-up</i>	: Metode pembuatan nanopartikel dengan menghentikan proses aglomerasi sehingga ukuran hanya sampai dalam skala nanometer
Defekasi	: proses pengeluaran zat sisa/pengosongan usus dan mengeluarkan Feses atau proses saat BAB.
Determinasi	: Proses penentuan spesifikasi suatu tumbuhan dan pemastian kebenaran spesies suatu tumbuhan
<i>Drop by drop</i>	: tetes demi tetes
<i>Dynamic light scattering (DLS)</i>	: teknik yang dapat digunakan untuk menentukan distribusi ukuran partikel kecil dalam suspensi atau polimer dalam larutan.
Efisiensi	: Efisiensifitas suatu sediaan yang dapat terjerap dalam bentuk nanopartikel
Enkapsulasi	: Proses penarikan komponen suatu senyawa yang diinginkan dengan menggunakan pelarut yang sesuai
Ekstraksi	: Proses membungkus suatu senyawa dengan senyawa lain
Enkapsulasi	: zat yg bisa larut atau bisa melewati penyaringan
Filtrat	: mengacu pada penelitian yang dilakukan menggunakan subjek manusia atau hewan
<i>In vivo</i>	: Biakan murni pertama yang diambil dari sumber aslinya
Isolat	: nilai yang menunjukkan kuat/tidaknya hubungan linier antar dua variabel
Koefisien korelasi	: suatu ukuran variansiyang dapat digunakan untuk membandingkan suatu distribusi data
Koefisien variasi	: material yang terbuat dari dua bahan atau lebih yang tetap terpisah dan berbeda dalam level makroskopik selagi membentuk komponen tunggal
Komposit	: bentuk atau wujud dari suatu feses
Konsistensi feses	: Proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan
Maserasi	

	: pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan (kamar)
Mukoadhesif	: Kemampuan sediaan untuk terikat pada permukaan sel epitel lambung dan memperpanjang waktu tinggal didalam lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dengan membran biologis
Nanometer	: partikel yang berukuran antara 1 dan 100 nanometer
<i>Particle size analyzer</i> (PSA)	: Alat yang digunakan untuk menganalisis partikel suatu sampel yang bertujuan menentukan ukuran partikel dan distribusinya dari sampel yang representatif.
Patogen	: agen biologis yang menyebabkan penyakit pada inangnya.
Peristaltik	: gerakan yang terjadi pada otot-otot pada saluran pencernaan yang menimbulkan gerakan semacam gelombang sehingga menimbulkan efek menyedot/menelan makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan
Permeabilitas	: kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat/membran untuk meloloskan sejumlah partikel yang menembus atau melaluinya
<i>Polydispersity index</i> (PDI)	: Jumlah partikel yang tidak homogen dan untuk mengetahui diameter distribusi partikel sediaan nanopartikel
Probiotik	: mikroorganisme hidup yang dapat memberikan efek baik atau kesehatan pada organisme lain/inangnya
Purifikasi	: Suatu proses untuk memurnikan partikel dari pengotor dengan gaya sentrifugal
Regresi linear	: statistika yang dipergunakan untuk mengetahui pengaruh antara satu atau beberapa variabel terhadap satu buah variabel
Rendemen	: Jumlah kira-kira simplisia yang dibutuhkan untuk pembuatan sejumlah ekstrak tertentu
Replikasi	: pelipatgandaan atau pengulangan
Residu	: zat yang tidak dapat larut atau tidak bisa melewati penyaringan
<i>Rotary evaporator</i>	: alat yang digunakan untuk melakukan ekstraksi, penguapan pelarut yang efisien. Komponen utamanya adalah pipa vakum, pengontrol, labu evaporasi, kondensator dan labu penampung hasil kodensasi
<i>Scanning UV-Vis</i>	: penentuan panjang gelombang maksimum suatu senyawa pada gelombang UV-Vis
Sentrifugasi	: proses yang memanfaatkan gaya sentrifugal untuk sedimentasi campuran dengan menggunakan mesin sentrifuga dan membentuk endapan (pelet) dan cairan supernatan
Sonikasi	: suatu teknologi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik
Standar deviasi	: rata-rata jarak penyimpangan titik-titik data diukur dari

- nilai rata-rata data tersebut
- Top-down* : Proses pengurangan ukuran partikel menjadi lebih kecil dengan menggunakan berbagai teknik seperti mikrofluidasi dan homogenisasi tekanan tinggi
- Z Average* : Ukuran partikel dalam satuan nanometer/mikrometer

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diare merupakan penyakit yang ditandai dengan suatu gejala klinis dan gangguan saluran pencernaan yakni dengan perubahan konsistensi feses menjadi lebih cair/lembek dengan bertambahnya frekuensi defekasi mencapai lebih dari 3 kali dalam 24 jam (Amiruddin, 2007). Diare bisa disebabkan karena makanan yang tidak sehat atau makanan yang diproses dengan cara yang tidak bersih sehingga terkontaminasi bakteri penyebab diare seperti *Eschericia coli* dan *Salmonella aureus* (Soegijanto & Ranti, 2004).

Penanganan diare dapat dilakukan dengan terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi yaitu perbanyak makan buah dan sayur, menghindari makanan dan minuman penyebab diare dan menjaga sanitasi yang baik, sedangkan terapi farmakologi dilakukan berbagai cara misalnya rehidrasi, penggunaan antibiotik, dan penggunaan probiotik. Terapi dengan menggunakan antibiotik biasanya digunakan golongan sulfonamid yaitu kotrimoksazol sebesar 92,63% dan metronidazol dengan persentase sebesar 1,84% (Tjay H.T., & Rahardja K., 2007).

Pada dasarnya obat diare yang berasal dari bahan sintetis adalah obat yang memicu konstipasi (sulit buang air besar) obat-obat tersebut memiliki kelemahan yakni menimbulkan berbagai macam efek samping seperti mual, banyak buang gas, perut terasa penuh atau begah, dan sulit buang air besar. Oleh karena itu dipilih alternatif obat antidiare dari bahan alam, diketahui bahwa obat dari bahan alam tidak menimbulkan efek samping seperti obat sintetis, harganya

yang terjangkau dan mudah didapat karena tersedia di alam dan sekitar kita. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Otsuki *et al.*, (2010), daun pepaya banyak dimanfaatkan sebagai obat antidiare dan ekstrak etanol daun pepaya memiliki aktivitas antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri *Eschericia coli* dan *Salmonella aureus*.

Daun pepaya mengandung senyawa flavonoid, alkaloid karpain, karikaksantin, violaksantin, papain, saponin, dan tanin (Milind and Gurdita, 2011). Kandungan daun pepaya yang paling efektif sebagai anti diare adalah kuersetin yang merupakan turunan dari flavonoid. Kuersetin dapat menghambat berbagai neurotransmitter yang bersifat spasmogenik. Asetilkolin merupakan salah satu neurotransmitter spasmogenik usus yang dapat meningkat akibat adanya iritasi dari bakteri di usus. Penghambatan pada asetilkolin tersebut akan menyebabkan penurunan kontraksi usus sehingga dapat menghentikan diare (Otsuki *et al.*, 2010). Menurut Purwaningdyah dkk. (2015) ekstrak daun pepaya yang digunakan pada pengujian *in vivo* dengan analisa konsistensi, berat, diameter feses serta lama terjadinya diare dengan perbandingan dosis 200, 400, 800, dan 1000 mg/kgBB. Total rentang waktu diare tercepat 6.48 jam dengan pemberian dosis 1000 mg/kgBB.

Daun pepaya memiliki aktivitas antidiare terhadap pertumbuhan bakteri *E.coli* tanpa menumbuhkan flora normal usus. Diare dapat menyebabkan kandungan flora normal usus menjadi tidak seimbang akibat kontaminasi bakteri penyebab diare yakni bakteri *E.coli*. Oleh karena itu, untuk menumbuhkan flora normal usus menjadi seimbang daun pepaya dikombinasikan dengan probiotik agar lebih bekerja secara sinergis terhadap penanganan diare. Probiotik adalah



mikroorganisme hidup yang dapat memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal. Manfaat probiotik adalah menurunkan frekuensi dan lama diare yang disebabkan karena antibiotik, infeksi rotavirus, dan kemoterapi, menstimuli imunitas seluler maupun humoral, mengurangi metabolit yang merugikan dari dalam kolon (McFarland L, 2006).

Probiotik yang digunakan berasal dari isolat asam laktat dari tumbuhan kumpai legum. Tumbuhan kumpai tembaga (*Hymenachne acutigluma*) dan legum kemon air (*Neptunia oleracea Lour*) merupakan tumbuhan yang hidup liar. Proses (ensilase) terjadi dengan pembentukan asam sebagai hasil proses fermentasi oleh bakteri asam laktat yang mengubah karbohidrat menjadi asam laktat, semakin banyak jumlah bakteri asam laktat maka semakin banyak asam yang terbentuk dalam pembuatan ensilase. Tumbuhan ini difermentasi oleh bakteri dan menghasilkan isolat asam laktat berupa asam organik yang memiliki sifat antibakteri, yaitu dapat menembus dinding sel bakteri dan mengganggu fisiologi normal beberapa tipe bakteri patogen (Negara, 2009). Gauthier (2002) menambahkan bahwa asam organik dapat berfungsi sebagai *growth promotor* yang dapat digunakan untuk menstabilkan mikroflora pada saluran pencernaan.

Ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dan isolat asam laktat akan lebih efektif bila dienkapsulasi menjadi sediaan nanopartikel, dengan tujuan agar lebih mudah penghantaran obat ke usus dan lebih stabil dalam pelepasan obat di usus, karena target pengobatan diare adalah di usus (Hasanzadeh *et al.*, 2011). Partikel berukuran nanopartikel memiliki keuntungan yakni memperpanjang waktu penyimpanan, meningkatkan efisiensi penghantaran obat, mengurangi dosis penggunaan, dan memiliki kemampuan lebih tinggi untuk menembus ruang-ruang

antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.*, 2007). Pemberian dosis sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya diamati dari hasil persentase efisiensi enkapsulasi sehingga didapat formula optimum yang akan di uji ke hewan uji. Pengujian *in vivo* dengan analisa konsistensi, berat badan, diameter feses serta lama terjadinya diare.

Berdasarkan uraian di atas, daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat memiliki aktivitas antidiare yang disebabkan bakteri *Escherichia coli* dengan diformulasi dalam sediaan nanopartikel diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antidiare dari daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat, menentukan persen enkapsulasi (%EE), variasi ukuran (*Z Average*) dan *polydispersity index* (PDI) maka perlu untuk dilakukan penelitian mengenai uji aktivitas antidiare ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan isolat asam laktat. Pengujian ini dilakukan terhadap tikus jantan galur wistar yang diinduksi *Escherichia coli* secara *in vivo*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapa nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sediaan 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 legum?

3. Bagaimana aktivitas dari formula sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat dari kumpai legum sebagai antidiare?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

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

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai nilai persen enkapsulasi (%EE), memperoleh nilai variasi ukuran (*Z Average*) dan *polydispersity index* (PDI) dan mengetahui aktivitas sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan isolat asam laktat 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, Departemen Farmasi, ITB, *Act Pharm Ind*, **29(1)**: 19 – 27.
- Ahmad, I., Owais, M., Shahid, M. & Aqil, F. 2010, *Combating Fungal Infections*. New York, USA.
- Ajizah, A. 2004, *Sensitivitas salmonella typhimurium terhadap ekstrak daun (Psidium Guajava L.)*, *Bioscientiae*, **1(2)**: 31 – 38.
- Ali, A.I.M., Sandi S., Muhakka & Riswandi. 2012, Kualitas hijauan pakan di rawa lebak padang penggembalaan kerbau pampangan, *Prosiding Insinas*, **2(10)**: 307 – 311.
- Amiruddin, R. 2007, *Current issue kematian anak akibat diare*, Fakultas Kesehatan Masyarakat Jurusan Epidemiologi Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.
- Anibijuwon, I.O. & Udeze, A.O. 2009, Antimicrobial activity of *Carica papaya* (pawpaw leaf) on some pathogenic organism of clinical origin from South-Western Nigeria, *Etnobotanical Leaflets*, **13(8)**: 50 – 64.
- Anief, M. 1994, *Farmasetika*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Annusavice, K.J. 2003, *Philips science of dental materials*, 11<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Aremu, O.I. & Oduyela, O.O. 2015, Evaluation of metronidazole suspension, *Afr J Pharm and Pharmacol*, **9(12)**: 439 – 450.
- Assani, S. 1994, *Mikrobiologi Kedokteran*, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Borchard, G. & Hans, J. 2001, Modern drug delivery applications of chitosan, *Adv Drug Deliv*, **52(1)**: 103 – 115.
- Brooks, G.F., Butel, J.S. & Morse, S.A. 2007, *Mikrobiologi kedokteran*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Budianto, E. & Soegiyono, B. 2012, *Preparation and characterization*, edisi ke-1, diterjemahkan oleh Penerjemah Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Salemba Medika, Surabaya, Indonesia.
- Budiman, M.H. 2008, 'Uji stabilitas fisik dan aktivitas antioksidan sediaan krim yang mengandung ekstrak kering tomat (*Solanum lycopersicum* L.)', *Skripsi*, S.Farm., Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles sources and toxicity, *Biointerphases*, **2(2)**: 170 – 172.
- Cahyonugroho, O.H. 2005, Pengaruh intensitas sinar ultraviolet dan pengadukan terhadap reduksi jumlah bakteri *Escherichia coli*, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jawa Timur, Surabaya, *Jurnal Ilmiah Teknik Lingkungan*, **2(1)**: 55.
- Canani, R.B., Cirillo, P. & Terrin, G. 2007, Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children randomized clinical trial of five different preparations, *Biochem J*, **1(2)**: 335 – 345.
- Carstensen, J.T. 1990, *Drug stability principles and practice*, Marcel Dekker, New York.
- Chaplin, M. 2005, *Alginat water structure and behavior*, Applied Science, London South Bank University, London, United Kingdom.
- Ciri. 2007, *Escherichia coli O157H7*, diakses pada tanggal 11 Oktober 2017, <[https://www.ciriscience.org/ph\\_12-Escherichia-coli-O157H7BandW](https://www.ciriscience.org/ph_12-Escherichia-coli-O157H7BandW)>.
- Darsana, B. & Mahatmi, H. 2012, Potensi daun binahong *Anredera cordifolia* (*Tenore steenis*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri escherichia coli secara in vitro, *Jurnal Universitas Udayana*, Indonesia Medicus Veterinus, **1(3)**: 337 – 351.
- Delie, F. & Blanco, M.J. 2005, Polymeric particulates to improve oral bioavaibility of peptide Drugs, *Molecules*, **2(10)**: 65 – 75.
- Departemen Kesehatan RI. 1978, *Materia medika Indonesia*, jilid ke-2, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisike-3, Departemen Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986, *Sediaan Galenika*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Dick, G. 2003, *Papaya a tantalising taste of the tropics*, Maricopa County Master Gardener Volunteer Information, University of Arizona Cooperative Extension, New York, USA.
- Drugfuture. 2006, Quersetin, diakses pada 17 Maret 2017, <[www.drugfuture.com/chemdata/quersetin.html](http://www.drugfuture.com/chemdata/quersetin.html)>.
- Dwidjoseputro. 2005, *Dasar-dasar mikrobiologi*, Djambatan, Jakarta, Indonesia.
- Enda, W. 2010, 'Uji efek antidiare ekstrak etanol kulit batang salam terhadap mencit jantan', *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Federer, W.T. 1991, Statistics and society data collection and interpretation, 2<sup>nd</sup> edition, *Marcel Dekker Inc.*, New York, USA.
- Friedman, M. & Hella, S.J. 2000, Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds, *J Agric Food Chem*, **48(6)**: 2101 – 2110.
- Gandjar, G.I. & Rohman, A. 2007, *Kimia farmasi analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gandjar, G.I. & Rohman, A. 2012, *Analisis obat secara spektrofotometri dan kromatografi*, Penerbit Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gao, C., Liu, M., Chen, J. & Zhang, X. 2009, Preparation and controlled degradation of oxidized sodium alginate hydrogel, *J Poly Deg and Stab*, **94(1)**: 1405 – 1410.
- Gebresamuel, N. & Gebre Mariam, T. 2013, Evaluation of suspending agent properties of two local opuntia muchilago on paracetamol suspension, *J Pharm and Sci*, **26(1)**: 23 – 29.
- Global Biodiversity Information Facility (GBIF), *Clasifikasi of fusarium verticillioides*, diakses tanggal 30 November 2017, <<http://www.gbif.org/species/100325647/classification&ei=&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, F. & Violani. 2011, 'Efek antidiare ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada mencit swiss-webster jantan', *Skripsi*, S.Farm., 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, *J Chem*, **2(14)**: 121 – 127.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan oleh Padmawinata, K. & Soediro, I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Harrison, M.J., Burton, N.A. & Hiller, L.H. 1997, The mechanism of the papaincatalysed amide hydrolysis: Prediction with a hybrid quantum mechanical or molecular mechanical potential, *J Am Chem Soc*, **119**: 12285 – 12291.
- Hasanah, R.A. 2015, Standardisasi dan uji aktivitas antibakteri ekstrak biji palem putri (*Adonia Merrillii* (Becc.) Becc.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Hasanzadeh, K.M., Mohammad, K., Mobina, K. & Sahar, K. 2011, Chitosan reinforcement of nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Ir Poly J*, **20(5)**: 445 – 456.
- Henker, J., Laass & Blokhin. 2008, Probiotic *escherichia coli* nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers, *Pediatr Infect Dis J*, **27(4)**: 494 – 499.
- 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.
- Holler, F.J., Skoog, D.A. & Crouch, S.R. 2007, Principles of instrumental analysis, 6<sup>th</sup> edition, *Nat Sci Foun*, New York, USA.
- Huliselan, Y.M., Runtuwenw, M.R.J. & Wewengkang, D.S. 2015, Aktivitas antioksidan ekstrak etanol, etil asetat, dan n-heksan dari daun sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.), *Pharmacon*, **4(3)**: 155 – 163.
- Husni, A., Deffy, R.P. & Iwan, Y.B.L. 2014, Aktivitas antioksidan *Padina* sp. Pada berbagai suhu dan lama pengeringan, *JPB Perikanan*, **9(2)**: 165 – 173.
- Indrayani, S. 2008, 'Validasi penetapan kadar kuersetin dalam sediaan krim secara kolorimetri dengan pereaksi AlCl<sub>3</sub>', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.

- Jawetz, E., Menlick, G.E. & Adelberg, C.A. 2001, *Mikrobiologi kedokteran*, edisi ke-1, diterjemahkan oleh Penerjemah Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Salemba Medika, Surabaya, Indonesia.
- Jones, A., & Farthing, M. 2004, Management of infectious diarrhea, **53(1)**: 296 – 305.
- Junghanns, J.U.A.H. & Miller. 2008, Nanocrystal technology drug delivery and clinical application, *Int J Nanomed*, **3(3)**: 295 – 309.
- Katzung, B.G. 2010, *Farmakologi dasar dan klinik*, edisi ke-10, EGC, Jakarta, Indonesia.
- 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.
- Kligler, B., & Cohrssen, A. 2008, Probiotics, *Am Fam Physician*, **78(5)**: 1073 – 1094.
- Kriswanto., Pernamasari, A. & Fatimah, S.S. 2014, Pengembangan dan uji validasi metode analisis kadar parasetamol dan kafein dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *J Sci Tec Chem*, **5**: 51 – 59.
- 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)**: 37 – 52.
- Lakshmi, P. & Kumar, G.A. 2010, Nanosuspension technology, *International J Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2**: 975 – 1491.
- Larantika, B. 2017, 'Profil asam organik silase berbahan kumpai tembaga (*Hymenachne acutigluma*) dan kemon air (*Neptunia oleracea lour*)', *Skripsi*, S.P., Fakultas Pertanian, Program Studi Peternakan Universitas Sriwijaya, Indralaya, Sumatera Selatan, Indonesia.
- Lindawati, E., Primawati, E., Susilawati & Zubir. 2000, Uji adaptasi rumput lokal kumpai pada ternak kambing, Balai Pengkajian Teknologi Pertanian, 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, *J Nat Sci*, **3(1)**: 55 – 64.
- Luo, Y.T. & Qin, W. 2012, Development of zein nanoparticle coated with carboxymethyl chitosan for encapsulation and controlled release of vitamin D3, *J Agri and Food Chem*, **3(5)**: 561 – 573.



- Lutfiana, 2013, 'Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) dengan metode stabilisasi membran sel darah merah secara invitro', *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, *Int J Pharm and Pharm Sci*, **11(3)**: 139 – 148.
- Mahatriny, N.N., Payani, N.P., Oka, I.B., & Astuti, K.W. 2008, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya l.*) yang diperoleh dari daerah ubud, *Traditional Medicine Journal*, **18(2)**: 8 – 11.
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles', *Dissertation*, Rer.nat., Faculty Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Saarbrucken, Germany.
- Martin, A., Swarbrick, J. & Cammarata, A. 1993, *Farmasi fisik jilid ke-2*, edisi ke-3, diterjemahkan oleh Joshita Djajadisastra, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Maulida, R. & Any, G. 2015, Pengaruh ukuran partikel beras hitam (*Oryza sativa L.*) terhadap rendemen ekstrak dan kandungan total antosianin, *Pharmaciana*, **5(1)**: 9 – 16.
- Milind, P. & Gurditta. 2011, Basketful benefits of papaya, *Int Res J Pharm*, **2(7)**: 6 – 12.
- Mirna. 2014, 'Pengaruh garam asam organik dari silase kumpai tembaga terhadap daya hambat bakteri *Salmonella typhimurium* dan *Escherichia coli* yang terdapat pada saluran pencernaan secara *in vitro*'. *Skripsi*, S.P., Peternakan, Fakultas Peternakan, Indralaya, Palembang.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles review, *Trop J Pharm*, **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), *Int J Inov and App Stud*, **3(4)**: 534 – 542.
- Moreira, L., Luis, G.D., Jose, A.P. & Leticia, E. 2008, Antioxidant properties, total phenols and pollen analysis of propolis samples from Portugal, *Food and Chemical Toxicology*, **46**: 3482 – 3485.
- Mufrod, Y.J. 2013, Formulasi tablet hisap ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) yang mengandung flavonoid dengan kombinasi bahan pengisi manitolsukrosa, *Traditional Medicine Journal*, **18(2)**: 103 – 108.

- Muhaimin. 2013, *Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement dissertation*, Berlin University, Berlin, Germany.
- Murakami, H. & Kobayashi, M. 1999, Preparation of poly nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, *Int J Pharm*, **187(1)**: 143 – 152.
- Mustapa, M.A. 2015, *Analisis kadar senyawa flavonoid ekstrak metanol daun lamtoro (Leucaena leucocephala) dengan metode spektrofotometri uv vis*, diakses 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>>.
- Negara, W. 2009, Kajian produksi garam asam organik dari silase ransum komplit sebagai pemacu pertumbuhan pada ayam broiler yang ditantang *Salmonella typhimurium*, ITB, Bandung, Indonesia.
- Nugroho, B.W., Dadang & Prijono, D. 1999, *Pengembangan dan pemanfaatan insektisida alami*, Pusat Kajian Pengendalian Hama Terpadu, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Norton, B.W. 1994, 'Tree legumes as dietary supplements for ruminants forage tree legumes in tropical agriculture'. In Gutteride, R.C and Shelton, H.M (eds). *International Wallington*, **3(5)**: 192 – 201, London, UK.
- Okoko, T. & Diepreye, E. 2012, Reduction of hydrogen peroxide induced erythrocyte damage by *Carica papaya* leaf extract, *Asian Farmaka Pac J Trop Biomed*, **14(1)**: 449 – 453.
- Otsuki, N., Nam, H.D, Emi K., Akira K., Satoshi, I. & Chikao, M. 2010, Aqueous extract of carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects, *J Ethnopharm*, **127(1)**: 760 – 767.
- Panda, M., Patro, G. & Malpani, A. 2011, Formulation and evaluation of Norfloxacin suspension with  $\beta$ - cyclodextrin complexation, *Int J Pharm Sci Rev and Res*, **9(1)**: 173 – 177.
- Patel, Y.L., Sher, P. & Pawar, A.P. 2006, The effect of drug concentration and curing time on processing and properties of calcium alginate beads containing metronidazole by response surface Methodology, *AAPS Pharm*.
- Pelczar, M.J. & Chan, E.C.S. 2006, *Dasar-dasar mikrobiologi*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Pham, T.T., Jaafar-Maalej, C., Charcosset, C. & Fessi, H. 2012, Liposom and niosome preparation using a membrane cofactor for scale-up, *Colloids and Surface B: Biointerfaces*, **94**: 15 – 21.

- Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginate dan hydroxypropyl methylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **2(21)**: 1 – 14.
- Poedjiadi, A. & Supriyanti, T. 2006, *Dasar-dasar biokimia*, edisi revisi, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Priyono. 2007, *Enzim papain dari tanaman pepaya*, diakses tanggal 15 Oktober 2017, <<http://priyonoscience.blogspot.com/2009/07enzim-papainpepaya>>.
- Purwaningdyah. 2015, Efektivitas ekstrak biji pepaya sebagai antidiare pada mencit, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **3(4)**: 1283 – 1293.
- Putra, M.Y. 2016, „Preparasi dan karakterisasi sub-mikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* (PLGA) dengan ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura Procumbens (Lour.) Merr.*)“, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Radigan, E., Gilchrist, N.A & Miller, M.A. 2009, Management of aminoglycosides in the intensive care medicine, *J Inten Care Med*, **3(25)**: 327–342.
- Radji, M. 2009, *Buku ajar mikrobiologi panduan mahasiswa farmasi & kedokteran*, Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- 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, MIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rawat, M.D., Singh, S. & Saraf. 2006, Nanocarriers promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bull*, **29(9)**: 1790 – 1798.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, diterjemahkan oleh Kosasih, Insitut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Rostini, T., Abdullah, L., Wiryawan, K.G., Kartic, P.D.M.H. 2014, Utilization of swamp forages from South Kalimantan on local goat performances, *J Media Peternakan*, **37(1)**: 50 – 56.
- Sahoo, S., K. & Labhasetwar, V. 2003, Nanotech approaches to drug delivery an imaging, *Drug Discov Today*, **3(8)**: 1112 – 1120.
- Saifudin, A., Rahayu, V. & Teruna, H.Y. 2011, *Standardisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Sakaguchi, R.L. & Powers, J.M. 2012, *Craig’s restorative dental materials*, 13<sup>th</sup> 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, *Int J Drug Dev and Res*, **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*, **3(66)**: 1 – 7.
- Satriyanto, B., Widjanarko, S.B. & Yunianta. 2012, Stabilitas warna ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus*) terhadap pemanasan sebagai sumber, *J Teknologi Pertanian*, **13(3)**: 157 – 168.
- Sciencelab. 2013, MSDS sodium alginate, diakses pada tanggal 8 November 2017, <<http://www.sciencelab.com/msds.phpmsdsId=9924955>>.
- Sembiring, B.B., Ma'mun & Ginting, E.I. 2006, Pengaruh kehalusan bahan dan lama ekstraksi terhadap mutu ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*), *Bul Littro*, **17**: 53 – 58.
- Setiabudy, R., 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Sigma-Aldrich. 2016, *Chitosan catalog product*, diakses tanggal 26 Oktober 2017, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/448877lang=en&region=ID>>.
- Singh, A., Maholtra, S. & Subban, R. 2008, Antiinflammatory and analgesic agents from Indian medicinal plants, *Int J Ineg Bio*, **3(1)**: 57 – 72.
- 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.
- Soemarie, Y.B., Astuti, T. & Rochman, N. 2016, Formulasi sediaan salep ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana mill.*) sebagai *antiacne*, *J Ilmiah Manuntung*, **2(2)**: 224 – 232.
- Subandi, M. 2010, *Mikrobiologi: Perkembangan, kajian, dan pengamatan*, Rosdakarya, Bandung, Indonesia.
- Sugita, P., Ambarsari, L. & Farichah, F. 2013, Increasing amount and entrapment efficiency of chitosan-ketoprofen nanoparticle using ultrasonication method with varied time and amplitude, *IJRRAS*, **14(3)**: 612 – 618.
- Sunoto. 1990, *Buku ajar diare*, Departemen Kesehatan RI Ditjen PPM & PLP, Jakarta, Indonesia.

- Susanty, E. 2014, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd), *Pharmacy*, **11(1)**: 98 – 107.
- Susilowati. 2008, 'Isolasi dan identifikasi senyawa karotenoid dari cabai merah (*Capsicum annum* Linn.)', *Skripsi*, S.Si., Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Malang, Malang, Indonesia.
- Sutiah, K.S., Firdaus. & Budi, W.S. 2008, Studi kualitas minyak goreng dengan parameter kekentalan dan indeks bias, *Berkala Fisika*, **11(2)**: 53 – 58.
- 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', *Disertation*, Rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Tiyaboonchai, W. 2003, Chitosan nanoparticles a promising system for drug delivery, *Nar Univ J*, **11(3)**: 51 – 66.
- Tjitrosoepomo, G. 2005, *Taksonomi tumbuhan obat-obatan*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Tjay, H.T & Rahardja, K. 2002, *Obat-obat penting khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya*, edisi ke-5, Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Todar, K. 2008, *Pathogenic E.coli*, diakses pada tanggal 11 Oktober 2017, <[https://www.ciriscience.org/ph\\_12-Escherichia-coli-O157H7BandW](https://www.ciriscience.org/ph_12-Escherichia-coli-O157H7BandW)>.
- Toor, R.K. & Savage, G.P. 2006, Changes in major antioxidant components of tomatoes during post-harvest storage, *J Food Chem*, **99**: 724 – 727.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasinya dalam oseanologi, *J Oseana*, **10(1)**: 1216 – 1877.
- Utami, U.A. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi beads kalsium alginate pentoksifillin dengan metode gelas ionik', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Veling, J., Barkema, H. W., Schans, Zijderverld, F.V. & Verhoeff, J. 2002, Diagnosis for *Salmonella enterica sp* and *Eschericia sp* infection in bovine dairy herds, *Prev Vet Med*, **14(2)**: 31 – 42.
- Weizman, Z., Asli, G., Alsheikh, A. 2008, Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers, *Comparison of two probiotic agents, pediatrics*, **115(1)**: 5 – 9.

- Widyobroto, B.P.S, Budhidan A. 2007, Pengaruh arasun degradasi protein dan energi terhadap kinetik fermentasi rumen dan sintesis protein mikroba pada sapi, **32(5)**: 194 – 200.
- Wina, E. & Tangendjaja, B. 2000, The possibility of toxic compound present in *Acacia villosa*, *Buletin Peternakan*, **24(1)**: 34 – 42.
- 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.
- Yadav, H.K.S., Nagavarma, B.V.N., Ayaz, A., Vasudha, L.S. & Shivakumar, H.G. 2012, Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles, *Asian J Pharm and Clin Res*, **5(3)**:16 – 23.
- Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Characterization and stability evaluation of beta-carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions, *Food Res Intl*, **41**: 61 – 68.
- Yuliani, Y. 2001, ‘Aktivitas antibakteri ekstrak dan fraksi ekstrak rimpang temu putri (*Curcuma petiolata roxb.*)’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia.
- Yuniarti, T. 2008, *Ensiklopedia tanaman obat tradisional*, Medpress, Jakarta, Indonesia.
- Zulfikar. 2008, *Kimia kesehatan*, edisi ke-3, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.