

Efektivitas Analgetik Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Mucculus*)

(Analgesic Effectivity Of Nanoparticles Chitosan-Ethanol Leaf Extract Papaya (*Carica Papaya L.*) In White Male Mice (*Mus Mucculus*))

JULIFERD GREDE* , WINTARI TAURINA, MOHAMAD ANDRIE

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak

Diterima 17 Maret 2017, Disetujui 7 Juli 2017

Abstrak: Daun pepaya telah terbukti memiliki khasiat sebagai analgetik. Efek analgetik disebabkan oleh kandungan flavonoid didalam daun pepaya. Untuk meningkatkan efektivitas analgetik daun pepaya dilakukan formulasi menjadi sediaan nanopartikel. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat dan mengkarakterisasi nanopartikel dari ekstrak etanol daun pepaya untuk kemudian diuji efektivitas analgetiknya. Penelitian ini menggunakan polimer kitosan dan NaTPP untuk membentuk nanopartikel melalui metode gelasi ionik dan diuji aktivitas analgetik menggunakan metode writhing test untuk kemudian diuji secara statistik. Formula optimal nanopartikel yang dihasilkan adalah pada konsentrasi kitosan 0,2%, Na-TPP 0,1% dan ekstrak 4% dengan perbandingan 6:1:1. Nanopartikel yang terbentuk memiliki ukuran 255,4 nm dengan indeks polidispers sebesar 0,7, zeta potensial sebesar +11,1mV, efisiensi penjerapan sebesar 87% dan bentuk morfologi bulat (sferis). Efektivitas analgetik dilakukan dengan perbandingan aktivitas analgetik antara kelompok ekstrak etanol daun pepaya dan kelompok nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya secara statistik menggunakan uji Independent T-test. Hasil pengujian secara statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Kesimpulan pada penelitian ini adalah sediaan nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya lebih efektif sebagai analgetik dibandingkan dengan ekstrak etanol daun pepaya.

Kata kunci: Daun pepaya, flavonoid, analgetik, nanopartikel, kitosan, Na-TPP.

Abstract: Papaya leaves has been shown to have efficacy as an analgesic. Analgesic effect caused by the flavonoids in leaves of papaya. To enhance the analgesic efficacy papaya into dosage formulation of nanoparticles. The purpose of this research was to create and characterized nanoparticles from ethanol extract of papaya leaves then tested for effectiveness as an analgesic. This study used polymer chitosan and NaTPP to created nanoparticles through ionic gelation method and analgesic activity tested using writhing test method and statistical tested. Optimal formula of nanoparticles were produced at concentration of 0.2% chitosan, Na-TPP extract 0.1% and 4% with a ratio of 6: 1: 1. The nanoparticles was formed a size of 255.4 nm with polidispers index of 0.7, the zeta potential of + 11,1mV, the adsorption efficiency by 87% and rounded morphology (spherical). Analgesic effectiveness tested by comparison between the groups ethanol extract of papaya and the groups nanoparticles of chitosan-ethanol extract papaya statistically using the T-test Independent. The results of this research indicate that there are statistically significant differences ($p < 0.05$). This results shows that the preparation nanoparticles of chitosan-ethanol extract papaya is more effective as an analgesic than the ethanol extract of papaya leaves.

Keywords: Papaya leaves, flavonoids, analgesics, nanoparticles, chitosan, Na-TPP.

*Penulis korespondensi: Hp : 085750443185
Email: huntarmy999@gmail.com

PENDAHULUAN

DAUN PEPAYA adalah tanaman obat yang diketahui mempunyai khasiat empiris sebagai analgetik. Daun pepaya diketahui mengandung flavonoid yang dapat berperan sebagai analgetik dimana mekanisme kerjanya adalah menghambat kerja enzim siklooksigenase⁽¹⁾, dengan cara mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga rasa nyeri dapat berkurang⁽²⁾.

Ukuran nanopartikel mampu untuk menghantar pada sel target. Pengurangan atau pengecilan ukuran partikel akan meningkatkan luas permukaan yang menyebabkan kelarutan menjadi tinggi. Nanopartikel dipandang sebagai *carrier* yang sangat menjanjikan untuk meningkatkan bioavailabilitas biomolekul, karena memiliki kemampuan difusi dan penetrasi yang lebih baik ke dalam lapisan *mucus*⁽³⁾.

Pembuatan nanopartikel dapat dilakukan dengan menggunakan penyalut. Penyalut yang digunakan adalah kitosan. Kitosan merupakan suatu polisakarida yang diisolasi dari kulit udang dan diketahui mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan yaitu anti mikroba, *wound healing*, tidak beracun, murah, biokompatibel, biodegradabel, serta larut air. Dalam nanopartikel, kitosan mempunyai banyak keunggulan yakni tidak toksik, stabil selama penggunaan, luas permukaan yang tinggi, serta dapat dijadikan matriks untuk berbagai jenis obat dan ekstrak tanaman⁽⁴⁾.

Gelasi ionik merupakan salah satu metode dalam pembuatan sediaan nanopartikel. Prinsip pada metode ini adalah terjadinya interaksi ionik antara gugus amino pada kitosan yang bermuatan positif dengan polianion yang bermuatan negatif. *Crosslinker* polianion yang paling banyak digunakan adalah sodium tripolifosfat, karena bersifat tidak toksik dan multivalen⁽⁵⁾.

Penelitian ini dilakukan untuk memformulasikan ekstrak etanol daun pepaya menjadi bentuk sediaan nanopartikel dengan metode gelasi ionik dan melakukan evaluasi secara fisika dan kimia berdasarkan parameter yang sudah ditentukan serta mengukur efektivitas analgetiknya terhadap mencit jantan dengan menggunakan metode geliat.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun pepaya muda (*Carica pepaya* L.), hewan uji yaitu mencit jantan, asam mefenamat 500 mg, CMC (Carboxy methyl cellulose) 0,5%, makanan hewan uji dan kertas saring akuades teknis, etanol teknis 70%, etanol 96% p.a, serbuk magnesium, larutan AlCl₃, aquades, aluminium foil, lempeng KLT

(silika gel 60 GF254), kitosan, Na-TPP, asam asetat, dan butanol.

Alat. Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas (Pyrex), balb, bejana maserasi, blender (Linqi tipe FZ-10), botol semprot, cawan krusibel (Pyrex), cawan penguap (Pyrex), corong pisah (Pyrex), desikator (Pyrex), hot plate (Schott tipe D-55122), lemari asam (ESCO model EFH-4A1), mikropipet (Socorex model SL-1000, SL-100 dan SL-10), rotary evaporator (Heidolph tipe Hei-VAP), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu tipe 2450), timbangan analitik (Precisa tipe XB 4200C dan BEL tipe M254Ai), waterbath (Mettler tipe WNB14), Sentrifugasi, Zetasizer Nano ZS (Malvern Instrument Ltd., UK), transmission electron microscopy (TEM) (JEM1400, JEOL), oven, dan magnetik stirrer.

METODE. Determinasi Tanaman. Tanaman pepaya dideterminasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura

Pengambilan dan Pengolahan Sampel. Sampel yang digunakan adalah daun pepaya yang merupakan famili dari Caricaceae. Metode pengambilan sampel adalah purposive sampling. Daun pepaya yang telah dikumpulkan, dibersihkan dari kotoran dengan air bersih dan ditiriskan. Kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Simplisia kering daun pepaya dihaluskan dengan mesin penggiling dan diayak dengan ayakan no.40 mesh kemudian disimpan dalam wadah⁽⁶⁾.

Pembuatan Ekstrak. Simplisia daun pepaya 200 gram dicampurkan dengan sejumlah pelarut etanol 70% dan di biarkan selama 24 jam. Filtrat yang didapat kemudian ditampung dan sisa penyaringan direndam kembali dengan pelarut yang baru⁽⁷⁾. Ekstrak etanol daun pepaya dipekatkan menggunakan alat evaporator dan waterbath hingga diperoleh ekstrak kental⁽⁸⁾.

Penetapan Susut Pengerinan. Prosedur penetapan susut pengerinan dilakukan dengan menimbang 1-2 gram ekstrak dan dimasukkan ke dalam krus porselen bertutup yang telah dipanaskan pada suhu 105 °C selama 30 menit dan telah ditara. Ekstrak yang digunakan dimasukkan ke dalam krus dan dipanaskan didalam oven pada temperatur 100 °C sampai dengan 105 °C selama 30 menit kemudian ditimbang. Pemanasan diulangi sampai didapat berat yang konstan < 0,50 mg untuk tiap gram zat yang digunakan⁹. Pelarut yang tersisa dalam ekstrak dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Susut pengerinan} = ((A - B)/A) \times 100\%$$

Keterangan :

A = Berat sebelum pemanasan

B = Berat setelah pemanasan

Pemeriksaan Flavonoid. Ekstrak etanol daun pepaya sebanyak 0,5 mL ditambahkan serbuk magnesium (Mg) sebanyak 1 gr dan larutan HCl pekat. Diamati perubahan warna yang terjadi⁽¹⁰⁾.

Uji KLT Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Pepaya. Uji dilakukan menggunakan plat silika gel dengan fase gerak BAA (Butanol : Asam Asetat : Air) dengan perbandingan berturut turut adalah 4:1:5. Hasil uji KLT senyawa flavonoid dideteksi dengan penampak bercak $AlCl_3$ dan diamati pola kromatogram pada sinar UV⁽¹¹⁾.

Pembuatan Larutan Kitosan. Kitosan sebanyak 10, 20 dan 30 mg dilarutkan dalam 10 ml larutan asam asetat 1% dan didalam dapar asetat pH 4 dengan menggunakan pengaduk magnetik⁽¹²⁾.

Pembuatan Larutan Natrium Tripolifosfat. Natrium tripolifosfat sebanyak 4 dan 8 mg dilarutkan dalam 4 ml aqua demineralisata dengan menggunakan pengaduk magnetik⁽¹³⁾.

Pembuatan Suspensi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Daun Pepaya. Ekstrak etanol daun pepaya dicampurkan dengan larutan kitosan (variasi konsentrasi 0,1 – 0,3%). Kemudian larutan Na-TPP (variasi konsentrasi 0,1 – 0,2%) ditambahkan dalam larutan pada temperatur ruangan dengan putaran homogenizer pada kecepatan 1500 rpm selama 60 menit hingga terbentuk suspensi nanopartikel⁽¹⁴⁾. Formula sediaan nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya diperlihatkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula sediaan nanopartikel kitosan - ekstrak etanol daun pepaya.

Bahan	Formula (% b/v)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
*EEDP (mg)	8	8	8	8	8	8
Kitosan (%) dalam asam asetat 1%	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
Kitosan (%) dalam dapar asetat pH 4	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
Na-TPP (%)	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2

Karakterisasi Nanopartikel. Nanopartikel yang terbentuk kemudian dikarakterisasi, meliputi ukuran partikel, potential zeta dan morfologi nanopartikel⁽¹⁵⁾.

Penentuan Flavonoid Total. Nanopartikel disentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm selama 15 menit. Filtrat diambil sebanyak 0,5 mL dan ditambahkan 10 mL etanol 95%. Diukur serapannya menggunakan spektrofotometer uv-vis dengan standar baku kuersetin pada panjang gelombang maksimum yaitu 256 nm. Kandungan flavonoid dari nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya dapat ditentukan menggunakan persamaan dari kurva kalibrasi kuersetin dalam etanol. Efisiensi penjerapan ekstrak oleh

nanopartikel dapat dihitung menggunakan rumus berikut :

$$\text{Efisiensi penjerapan} = ((A - B)/A) \times 100\%$$

Keterangan :

A = kadar flavonoid ekstrak

B = kadar flavonoid nanopartikel

Pembuatan Suspensi CMC 0,5%. Serbuk CMC sebanyak 0,5 g dilarutkan didalam aquadest panas hingga homogen. Dimasukkan ke dalam labu ukur dan tambahkan 100 ml aquadest⁽¹⁶⁾.

Dosis Ekstrak Etanol Daun Pepaya. Dosis ekstrak etanol daun pepaya (*Carica pepaya*) yang digunakan untuk mencit berdasarkan literatur adalah 0,28 mg/kg BB. Dalam penelitian digunakan dosis ekstrak etanol daun pepaya yang bertingkat :

Ekstrak dosis 1 = 0,14 mg/20g BB mencit

Ekstrak dosis 2 = 0,28 mg/20g BB mencit

Dosis Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol Daun Pepaya. Dosis nanopartikel-kitosan ekstrak etanol daun pepaya yang digunakan dalam penelitian :

Nano ekstrak dosis 1 = 0,14 mg/20 g BB mencit

Nano ekstrak dosis 2 = 0,28 mg/20 g BB mencit

Dosis Asam Mefenamat. Takaran konversi dosis

untuk manusia pada mencit adalah 0,0026. Maka dosis asam mefenamat 500 mg untuk mencit adalah⁽¹⁶⁾:

$$= 500 \text{ mg} \times 0,0026$$

$$= 1,3 \text{ mg/20 g BB mencit}$$

$$= 65 \text{ mg/kg BB}$$

Pengujian Efek Analgetik. Sebanyak 35 ekor mencit putih jantan dibagi kedalam 7 kelompok. Masing-masing kelompok sebanyak 5 ekor mencit :

K1 : Kontrol negatif ekstrak

K2 : Kontrol negatif nano ekstrak

K3 : Kontrol positif

K4 : diberi ekstrak dosis I

K5 : diberi ekstrak dosis II

K6 : diberi nano ekstrak dosis I

K7 : diberi nano ekstrak dosis II

Masing-masing mencit pada kelompok perlakuan diberikan senyawa secara oral sebanyak 0,5 mL. Setelah 30 menit pemberian senyawa secara oral pada kelompok kontrol maupun perlakuan, disuntikkan secara intraperitoneal larutan asam asetat 0,1% sebanyak 1 mL. Pengamatan geliat (perut kejang dan kaki tertarik ke belakang) pada mencit dilakukan setelah pemberian induksi asam asetat selama 15 menit.

Perhitungan % Proteksi Geliat. Besarnya penghambatan jumlah geliat dihitung dengan persamaan Handerson dan Forsaith yaitu :

$$\% \text{ Proteksi} = 100 - [(P/K) \times 100]$$

Keterangan :

P = jumlah kumulatif geliat kelompok perlakuan.

K = jumlah kumulatif geliat kelompok kontrol negatif.

Analisis Data. Analisis data dilakukan secara statistik menggunakan uji One-Way ANOVA (*Analysis Of Variance*). Jika terdapat beda nyata dilanjutkan dengan pengujian LSD (*Least Significant Difference*) ($p < 0,05$). Untuk melihat efektivitas analgetik dilakukan dengan perbandingan jumlah geliat antara kelompok dosis I ekstrak dan nano ekstrak serta kelompok dosis II ekstrak dan nano ekstrak yang dianalisis secara statistik menggunakan uji *T-test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Determinasi. Hasil determinasi tumbuhan yang dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura terhadap tumbuhan menunjukkan bahwa tumbuhan yang digunakan adalah benar tanaman pepaya (*Carica pepaya* L.).

Tahapan awal yang dilakukan dalam penelitian ini adalah mengesktraksi daun pepaya dengan menggunakan metode maserasi. Maserasi dipilih sebagai metode ekstraksi karena maserasi digunakan untuk mengekstrak senyawa yang tidak tahan panas⁽¹⁷⁾. Pelarut yang digunakan adalah etanol 70% dengan hasil rendemen ekstrak dari proses maserasi sebesar 22,94% b/b.

Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Daun Pepaya. Penetapan susut pengeringan digunakan untuk mengetahui kadar air dan pelarut yang masih tersisa didalam ekstrak sehingga dapat diketahui golongan ekstrak. Berdasarkan uji yang telah dilakukan diperoleh persen susut pengeringan sebesar 24,86%. Hasil persentase ini menunjukkan bahwa ekstrak yang digunakan pada penelitian ini tergolong ekstrak kental karena nilai susut pengeringannya kurang dari 30,00%⁽¹⁸⁾.

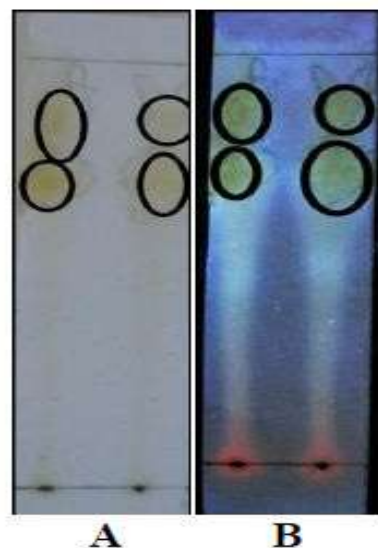
Pengujian senyawa flavonoid dilakukan menggunakan uji Wilstater Cyanidin. Pada penelitian ini hasil uji membentuk larutan berwarna merah tua yang menunjukkan sampel tersebut positif mengandung flavonoid (flavonol atau flavonon).

Hasil uji KLT senyawa flavonoid dideteksi dengan penampak bercak $AlCl_3$. Setelah disemprot dengan $AlCl_3$, timbul noda yang berwarna kuning muda. Pengamatan dengan sinar tampak menunjukkan terdapat bercak berwarna kuning kecoklatan pada silika gel. Hasil pola kromatogram KLT senyawa flavonoid ditunjukkan pada Gambar 1.

Hasil Formulasi Nanopartikel. Uji pendahuluan diperoleh kondisi yang optimum untuk pembentukan ikatan sambung silang setelah diamati selama 7 hari. Kondisi optimum tersebut yaitu pada konsentrasi kitosan 0,1% dan 0,2% yang dilarutkan dalam dapar asetat pH 4 dan untuk Na-TPP yaitu pada

konsentrasi 0,1%. Penggunaan pelarut dapar asetat pH 4 pada kitosan dikarenakan kitosan hanya mampu terprotonasi sempurna pada pelarut asam rentang pH kurang dari 6,5⁽¹⁹⁾.

Formulasi nanopartikel ekstrak dilakukan dengan perbandingan kitosan, Na-TPP dan ekstrak berturut turut adalah 6:1:1. Ekstrak yang digunakan sebanyak 8 mg/mL yang dilarutkan didalam etanol 70 %. Hasil formulasi nanopartikel diperlihatkan pada Gambar 2.



Gambar 1. Pola kromatogram.



Gambar 2. Sediaan nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya.

Hasil Uji Karakterisasi Nanopartikel. Ukuran nanopartikel yang dihasilkan pada formula I adalah 244,40 nm dan pada formula II adalah 255,40 nm. Hasil ini menunjukkan bahwa ukuran partikel yang terbentuk telah memenuhi syarat karena ukuran nanopartikel yang baik digunakan dalam sistem penghantaran obat adalah < 300 nm⁽²⁰⁾.

Hasil dari kedua formula nanopartikel yang terbentuk pada penelitian ini memiliki indeks polidispersitas sebesar 0,719 pada formula I dan 0,752 pada formula II. Sehingga kedua formula

menunjukkan dispersi yang relatif heterogen ($>0,5$)⁽²¹⁾.

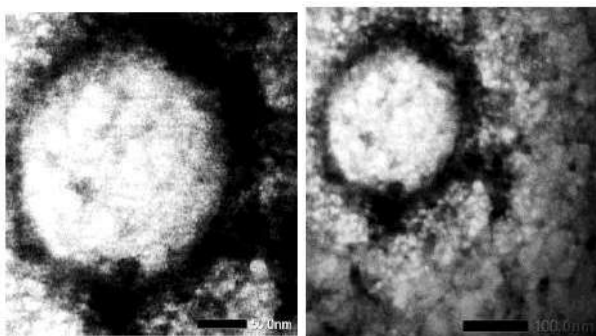
Nilai potensial zeta dari nanopartikel secara umum digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel tersebut. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta antara -10 mV dan +10 mV menunjukkan muatan yang relatif netral, sedangkan nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV menunjukkan muatan kationik dan anionik yang kuat dan diprediksi lebih stabil selama penyimpanan 22;23. Pada penelitian ini nilai potensial zeta dari masing-masing formula adalah +7,5 mV dan +11,1 mV.

Pengamatan morfologi sediaan nanopartikel yang terbentuk dilakukan dengan menggunakan *Transmission electron microscope* (TEM). Diperoleh bahwa formula II memiliki morfologi yang cukup baik hal ini didasarkan pada bentuk partikel yang bulat (sferis) sehingga dipilih sebagai formula optimal pada penelitian ini.

Hasil Pengamatan Bentuk Nanopartikel dengan *Transmission Electron Microscopy*.

Efisiensi penjerapan dilakukan pada formula II dengan cara membandingkan kadar total flavanoid yang terkandung didalam ekstrak etanol daun pepaya dengan kadar flavanoid bebas yang terdapat didalam sediaan nanopartikel kitosan - ekstrak etanol daun pepaya.

Baku pembanding yang digunakan adalah kuersetin. Kadar flavanoid ekstrak etanol daun pepaya dihitung menggunakan persamaan $Y = 0,07105X + 0,0142$ yang diperoleh dari hasil pengukuran kurva baku kuersetin pada panjang gelombang 256 nm dan telah diverifikasi. Hasil perhitungan efisiensi penjerapan sediaan nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya sebesar 87% (Tabel 2.). Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel dengan menggunakan polimer kitosan dan NaTPP memiliki kapasitas penjerapan zat aktif yang baik karena lebih dari 60% dan mendekati nilai 100%. Hasil pengamatan bentuk nanopartikel dengan TEM diperlihatkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Bentuk nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya dengan *Transmission Electron Microscopy*.

Tabel 2. Hasil perhitungan efisiensi penjerapan sediaan nanopartikel kitosan-ekstrak etanol daun pepaya.

No	Kelompok	Jumlah Geliat					%Proteksi Geliat
		Mencit 1	Mencit 2	Mencit 3	Mencit 4	Mencit 5	
1.	CMC-Na 0,50 % 0,50 ml/ 20 g BB	76	79	73	75	73	0,00
2.	Asam Mefenamat 1,30 mg/ 20 g BB	18	16	15	14	14	79,52
3.	Ekstrak Etanol Daun Pepaya 0,14 mg/ 20 g BB	36	35	34	32	30	55,59
4.	Ekstrak Etanol Daun Pepaya 0,28 mg/ 20 g BB	18	18	18	17	17	76,60

Hasil Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak. Hasil pengujian pada metode *writhing test* untuk tiap kelompok perlakuan terlihat hubungan antara dosis dengan penurunan jumlah geliat mencit yaitu pada kelompok kontrol positif maupun pada kelompok ekstrak dosis I dan II bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hasil persentase proteksi geliat didapatkan kelompok asam mefenamat memiliki nilai persentase proteksi geliat terbesar yaitu 79,52% diikuti oleh kelompok ekstrak dosis II sebesar 76,60% dan kelompok ekstrak dosis I sebesar 55,59%.

Hasil uji secara statistik menggunakan metode *One Way ANOVA* didapat bahwa kelompok kontrol negatif berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol positif (asam mefenamat), kelompok ekstrak dosis I dan kelompok ekstrak dosis II. Tetapi jika dibandingkan antara kelompok kontrol positif (asam mefenamat) dengan kelompok ekstrak dosis II tidak terdapat adanya perbedaan secara bermakna ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok ekstrak dosis II memiliki aktivitas analgetik yang setara dengan asam mefenamat. Senyawa yang diduga memiliki aktivitas sebagai analgetik pada daun pepaya adalah flavonoid. Aktivitas analgetik ekstrak ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Aktivitas analgetik ekstrak.

No	Kelompok	Jumlah Geliat					% Proteksi Geliat
		Mencit 1	Mencit 2	Mencit 3	Mencit 4	Mencit 5	
1.	Polimer Kitosan-NaTPP 0,50 ml/ 20 g BB	77	76	80	74	76	0,00
2.	Nanopartikel Daun Pepaya 0,14 mg/ 20 g BB	16	17	16	15	15	79,37
3.	Nanopartikel Daun Pepaya 0,28 mg/ 20 g BB	12	12	12	10	10	85,37

Hasil Uji Aktivitas Analgetik Nanopartikel Ekstrak. Hasil pengujian menggunakan metode *writhing test* pada tiap kelompok perlakuan menunjukkan bahwa pemberian suspensi nanopartikel

kitosan-ekstrak etanol daun pepaya memiliki aktivitas analgetik. Hasil persentase proteksi geliat didapatkan kelompok nano ekstrak dosis II memiliki nilai persentase proteksi geliat terbesar yaitu 85,37 %. Diikuti oleh oleh kelompok nano ekstrak dosis I sebesar 79,37 %.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan metode *One Way ANOVA*. Didapat bahwa kelompok kontrol negatif nano berbeda secara bermakna dengan kelompok nano ekstrak dosis I dan kelompok nano ekstrak dosis II. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa kedua kelompok nano ekstrak dosis I dan dosis II memiliki aktivitas analgetik.

Efektivitas Analgetik Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol Daun Pepaya. Efektivitas analgetik dilakukan secara statistik menggunakan uji T-Test. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kelompok nano ekstrak dosis I memiliki efek analgetik yang berbeda secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok ekstrak dosis I dan kelompok nano ekstrak dosis II memiliki efek analgetik yang berbeda secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok ekstrak dosis II.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun pepaya dapat diformulasi menggunakan polimer kitosan dan natrium tripolifosfat sebagai agen sambung silang dengan metode gelasi ionik sehingga meningkatkan efektivitas analgetik dari ekstrak etanol daun pepaya. Formula optimal dari sediaan nanopartikel yang terbentuk memiliki ukuran partikel sebesar 255,40 nm, indeks polidispersitas sebesar 0,71 potensial zeta sebesar +11,10 mV dan berbentuk sferis dengan efisiensi penjerapan sebesar 86,05%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suryanto, Edi, 2012. *Fitokimia Antioksidan*. Penerbit Putra Media Nusantara : Surabaya.
2. Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elsyabeth, editor. 2008. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. FKUI, Jakarta.
3. TAKEUCHI H., YAMAMOTO H., and KAWASHIMA, Y., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47 (2001) 39-54
4. Agnihotri, S.A., Nadagounda N., Mallikarjuna, Tejraj M., Aminabhavi. 2004. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *J. Control. Release*, 100, 5-28
5. FAN W., YAN W., XU Z., NI H., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 90 (2012) 21-27
6. Dwi, Santi Astuti. Efek Estrak Etanol 70% Daun Pepaya Terhadap aktivitas AST dan ALT Pada Tikus Galur Wistar Setelah Pemberian Obat Tuberkulosis (Isoniazid dan Rifampisin). Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. 2009.
7. Andersen, M. and Markham K.R. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications*. USA: Taylor & Francis Group 2; 2006. Hal 3-4.
8. Yulanda H. Ekstraksi, fraksinasi, dan pencirian pati rimpang temulawak. skripsi. 2007. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
9. Mishra M, Kumar H, Singh RK, Tripathi K. 2008. *Diabetes and nanomaterials. Digest Journey of Nanomaterials and Biostructures* 3: 109-113.
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal: 179; 333-337; 549-553.
11. Markham, K.R. Cara Mengidentifikasi Flavonoid, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung: Penerbit ITB; 1988: 15.
12. Iswandana Raditya, Anwar Effionora, dan Jufri Mahdi. 2013. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 6 No. 4.
13. Wu Y, Yang W, Changchun W, Jianhua H and Fu S. 2005. Chitosan nanoparticles as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate. *International Journal of Pharmaceutics.*; (295):235-45.
14. Mardiyati E, Sjaikhurrisal El Muttaqien, Damai R Setyawati, Idah Rosidah, Sriningsih. 2012. Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Sistem Penghantaran Insulin secara Oral. Pusat Teknologi Farmasi dan Medika BPPT.
15. Yesi Desmiaty, Julia Ratnawati, Peni Andini. 2009. PENENTUAN JUMLAH FLAVONOID TOTAL EKSTRAK ETANOL DAUN BUAH MERAH (PANDANUS CONOIDEUS LAMK.) SECARA KOLORIMETRI KOMPLEMENTER. Seminar Nasional POKJANAS TOI XXXVI Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
16. Stella Octavianus, Fatimawali dan Widya A. 2014. Lolo. UJI EFEK ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica pepaya* L) PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT* Vol. 3 No. 2.
17. Yulanda H. Ekstraksi, fraksinasi, dan pencirian pati rimpang temulawak. skripsi. 2007. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
18. Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. 2003. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine [ulas balik]. *J. Phys. D: Appl. Phys* 36:167-181.
19. Tiyafoonchai, w., 2003, Chitosan nanoparticles : a promising system for Drug Delivery, *naresuan University Journal* 2003; 11(3): 51-66.
20. Ram B. Gupta, Uday B. Kompella. *Nanoparticle Technology for Drug Delivery*. New York: Taylor & Francis Group; 2006.
21. Dounighi, M, Eskandari, R, Avadi, MR, Zolfagharian, H, Sedagi, M.M, Rezayat, M. 2012. Preparation and

- In Vitro Characterization of Chitosan Nanoparticles Containing Mesobuthus Eupeus Scorpion Venom as an Antigen Delivery System. *The journal of Venomous Animals and Toxins Tropical Diseases*. Vol 18. 44-52.
22. Dukhovich, F.S., Darkhovskii, M.B., Gorbatova, E.N., Kurochkin, V.K. *Molecular Recognition*. New York: Pharmacological Aspects. Nova Science Publishers,. 2003.
 23. Soheyly H., Foruhe Z,. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. April 2013; 12 (2): 265-273.