

Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Biji Carica (*Carica pubescens*) dengan Variasi Konsentrasi Kitosan menggunakan Metode Gelasi Ionik

Fania Putri Luhurningtyas^{1*}, Prashinta Nita Damayanti², Suzan Astyamalia³, Mir-a Kemila⁴, Evi Novitasari⁵

^{1,2,3,4}. Program Studi Diploma Tiga Farmasi, Fakultas Pertanian, Universitas Tidar, Magelang, Jawa Tengah, Indonesia

⁵. Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

*Corresponding author: faniaputri@untidar.ac.id

Received: 1 June 2024; Accepted: 21 October 2024

Abstract: Carica seeds (*Carica pubescens*) contain alkaloid, saponin, and flavonoid compounds, which have pharmacological activities such as antibacterial, anti-inflammatory, immunomodulatory, and antihyperlipidemic properties, but their bioavailability is low. Nanotechnology has significantly advanced in drug delivery systems because it can enhance absorption in the gastrointestinal tract, allowing entry into the bloodstream. This study aims to create and evaluate the characteristics of carica seed extract nanoparticles with varying concentrations of chitosan. The carica seed extract was obtained using the maceration method with 70% ethanol as the solvent. The Carica seed extract was then formulated into nanoparticles using the ionic gelation method with varying concentrations of chitosan: NaTPP, specifically formulas FA (0.3:1), FB (0.2:1), and FC (0.1:1). The resulting nanoparticle colloids were characterized for particle size, polydispersity index (PDI), percent transmittance (%T), and specific functional groups. The results showed that the particle sizes for formulas FA, FB, and FC were 243.7 nm, 47.96 nm, and 116.6 nm, respectively. The PDI values for formulas FA, FB, and FC were 0.378, 0.357, and 0.52, respectively. The percent transmittance for all three formulas ranged from 99.5% to 99.6%. The characterization of functional groups indicated interactions between the carica seed extract, chitosan, and NaTPP, with the presence of OH, N-H, aliphatic CH, P=O, and PO₃ groups. These interactions were observed based on the shift in wavenumbers in the FTIR results for each sample. All carica seed nanoparticle formulas showed particle sizes within the nanometer range (<1000 nm), polydispersity indices less than 1, percent transmittance close to 100%, and specific functional groups indicating interactions between the extract and the coating polymer. Formula FB was the optimal formula, with the smallest nanoparticle size (<100 nm), a PDI value of <0.5, and a percent transmittance of >99%.

Keywords: Seed, carica, chitosan, ionic gelation, nanoparticles

Abstrak: Biji carica (*Carica pubescens*) mengandung senyawa alkaloid, saponin, dan flavonoid yang mempunyai aktivitas farmakologis sebagai antibakteri, anti inflamasi, imunomodulator, dan antihiperlipid, tetapi bioavailabilitasnya rendah. Teknologi nano sangat berkembang di bidang sistem penghantaran obat, karena teknologi tersebut dapat meningkatkan penyerapan di saluran gastrointestinal untuk masuk ke dalam peredaran darah. Tujuan penelitian ini untuk membuat dan mengevaluasi karakteristik nanopartikel ekstrak biji carica dengan variasi konsentrasi kitosan. Biji carica diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Hasil ekstrak biji carica diformulasi dalam bentuk nanopartikel dengan metode gelasi ionik menggunakan variasi konsentrasi kitosan : NaTPP yaitu formula FA (0,3:1); FB (0,2:1); FC (0,1:1). Koloid nanopartikel yang terbentuk dikarakterisasi ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), persen transmittan (%T), dan gugus fungsi spesifik. Hasil penelitian diketahui bahwa ukuran partikel formula FA, FB, FC adalah 243,7; 47,96; dan 116,6 nm. Nilai PDI formula FA, FB, dan FC adalah 0,378; 0,357; dan 0,52. Persen transmittan ketiga formula berada di dalam rentang 99,5 – 99,6%. Hasil karakterisasi gugus fungsi diperoleh bahwa adanya interaksi antara ekstrak biji carica, kitosan dan NaTPP dengan adanya gugus OH, N-H, CH alifatik, P=O, dan PO₃. Interaksi tersebut dapat dilihat berdasarkan adanya pergeseran bilangan gelombang pada hasil FTIR masing-masing sampel. Semua formula nanopartikel biji carica menunjukkan ukuran partikel berada di rentang nanometer (<1000 nm), indeks polidispersitas kurang dari 1, persen transmittan mendekati 100%, dan gugus fungsi spesifik yang menandakan adanya interaksi antara ekstrak dengan polimer penyalut. Formula FB merupakan formula dengan ukuran nanopartikel paling kecil dengan ukuran partikel <100 nm, nilai PDI < 0,5, dan persen transmittan >99%.

Kata kunci: Biji, carica, gelasi ionik, kitosan nanopartikel

DOI: 10.15408/pbsj.v6i2.39161

1. PENDAHULUAN

Carica pubescens, atau yang lebih dikenal dengan nama carica, adalah salah satu flora khas yang tumbuh di dataran tinggi Indonesia. Carica banyak ditemukan dataran tinggi Dieng Wonosobo, Jawa Tengah. Spesies ini merupakan anggota familia Caricaceae, sehingga memiliki kelompok genus yang sama dengan pepaya (*Carica papaya*) dan memiliki kemiripan morfologi yang tinggi (Chusniasih, 2020).

Dalam proses pengolahan koktail carica, bijinya biasanya dipisahkan dan dibuang tanpa dimanfaatkan, kecuali untuk ditanam kembali. Namun, biji carica yang biasanya dianggap sebagai limbah ini sebenarnya memiliki banyak manfaat.

Hasil identifikasi metabolit sekunder menunjukkan bahwa biji karika mengandung alkaloid, saponin, dan flavonoid. Masyarakat lokal biasa memanfaatkan daunnya sebagai obat gatal-gatal. Selain itu, bagian bijinya telah diteliti memiliki khasiat sebagai antidiare, penurun kadar kolesterol, dan imunomodulator (Wijayanti *et al.*, 2017) (Luhurningtyas *et al.*, 2019) (Luhurningtyas, Dyahariesti, *et al.*, 2020).

Kini, nanoteknologi banyak dikembangkan dan menjadi tren dalam peningkatan kualitas produk, salah satunya karena keunggulan ukuran partikel yang lebih kecil (Ningsih *et al.*, 2017). Adanya sistem penghantaran obat menggunakan metode nanopartikel dapat mengurangi interaksi senyawa bioaktif dengan faktor lingkungan seperti temperatur, cahaya, kelembaban, dan oksigen, terutama zat aktif pada biji carica yang memberikan aktivitas biologis. Keuntungan lainnya, zat aktif yang sukar larut dapat dengan mudah menuju daerah target spesifik, dengan kata lain nanopartikel meningkatkan efektivitas zat aktif.

Polimer kitosan digunakan sebagai penyalut di dalam formulasi nanopartikel karena memiliki sifat-sifat istimewa seperti kemampuan mengontrol pelepasan zat aktif, adanya gugus amin bebas yang memungkinkan sambung silang, sifat mukoadhesif, biokompatibilitas, biodegradabilitas, non-toksik, dan tingkat imunogenitas yang rendah (Agarwal *et al.*, 2018). Penambahan agen penaut silang natrium tripolifosfat (NaTPP) yang digunakan sebagai penstabil ikatan (Agarwal *et al.*, 2018). Metode gelasi ionik merupakan metode yang sering digunakan untuk membentuk nanopartikel dari suatu polimer yang mudah terdispersi dalam air (Putri *et al.*, 2019).

Penelitian nanopartikel ekstrak etanol buah parijoto dengan menggunakan variasi konsentrasi kitosan menunjukkan ada perbedaan ukuran partikel. Semakin banyak konsentrasi kitosan yang ditambahkan, semakin besar nilai ukuran partikelnya (Luhurningtyas, Vifta, *et al.*, 2020).

Penelitian mengenai formulasi dan karakterisasi nanopartikel biji carica dengan variasi kitosan belum pernah dilaporkan. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian formulasi dan karakterisasi nanopartikel ekstrak biji carica dengan variasi penyalut kitosan perlu dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuat dan mengevaluasi karakteristik nanopartikel ekstrak biji carica dengan variasi konsentrasi kitosan. Manfaat dari penelitian ini adalah memaksimalkan potensi senyawa aktif biji carica dalam bentuk nanopartikel, yang diharapkan dapat meningkatkan efektivitas farmakologis dengan dosis lebih rendah dan efek samping minimal. Metode gelasi ionik digunakan untuk menghasilkan nanopartikel, yang kemudian dikarakterisasi berdasarkan ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), persen transmitan, dan gugus fungsi spesifik.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah oven (Memmert), blender (Philips), toples kaca maserasi, rotary evaporator (RE-100 Pro), alat-alat gelas (Pyrex), cawan porselin, krus porselin, tabung reaksi (Iwaki), corong kaca (Pyrex), neraca analitik (Ohaus), waterbath, *magnetic stirrer* (Thermo Scientif Cimarec), alat sentrifugasi (PLC Series), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV Mini 1240), *Particle Size Analyzer* (Malvern), spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (PerkinElmer *Spectrum 100*).

Bahan yang digunakan adalah biji carica yang diperoleh dari pusat oleh-oleh “Exotic Carica” di dataran tinggi Dieng, etanol 70% (Technical Grade), asam asetat glasial p.a (Merck), serbuk kitosan (Zhejiang Golden-Shell Pharmaceutical, serbuk NaTPP (Brataco), aquades, aquabidest (Ikapharmindo Putra Mas)

2.2 Metode Penelitian

a. Pembuatan ekstrak etanol biji carica

Penarikan metabolit sekunder biji karika menggunakan metode maserasi. Serbuk simplisia sebanyak 250g dimaserasi dalam 1750 ml etanol 70% selama 3 hari dan remaserasi dengan 750 mL pelarut selama 2 hari. Filtrat dikumpulkan dan dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 60°C, kemudian dikentalkan menggunakan *waterbath*.

b. Formulasi nanopartikel ekstrak biji carica

Pembuatan nanopartikel dari biji carica dengan variasi konsentrasi kitosan dilakukan dengan cara sebagai berikut: 100 mg ekstrak biji carica ditimbang dan dilarutkan dalam 35 mL etanol p.a, kemudian

dicampur dengan 15 mL aquabides dalam gelas kimia. Sebanyak 10 mL dari ekstrak cair tersebut kemudian ditambahkan dengan 50 mL larutan kitosan yang memiliki konsentrasi berbeda-beda, yaitu 0,1%; 0,2%; dan 0,3% b/v. Kitosan dilarutkan menggunakan asam asetat 2% dengan pH 4. Formula dari nanopartikel biji carica dengan variasi konsentrasi kitosan ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula nanopartikel biji carica dengan variasi konsentrasi kitosan

Formula	Kitosan (%b/v)	NaTPP (%b/v)
FA	0,3	0,1
FB	0,2	0,1
FC	0,1	0,1

Langkah berikutnya adalah mengaduk campuran dengan kecepatan 400 rpm selama 20 menit menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah itu, secara bertahap, larutan NaTPP 0,1% b/v dalam aquabides ditambahkan tetes demi tetes sebanyak 10 mL ke dalam campuran, sambil diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 400 rpm selama 20 menit hingga terbentuk koloid nanopartikel. Tahap selanjutnya adalah melakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Supernatan yang dihasilkan, berupa koloid nanopartikel biji carica, kemudian dikarakterisasi untuk ukuran partikel, indeks polidispersi menggunakan PSA, persen transmitan menggunakan spektrofotometer, serta dilakukan identifikasi gugus fungsi menggunakan FTIR (Luhurningtyas, Vifta, et al., 2020).

Dalam penelitian ini, belum disajikan data mengenai efisiensi penjerapan karena fokus utama penelitian saat ini adalah menentukan perbandingan formula terbaik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi berbagai formula dan memilih yang paling optimal berdasarkan karakteristik tertentu, seperti ukuran

partikel, homogenitas, dan kestabilan. Data terkait efisiensi penyerapan akan diukur dan disajikan pada tahap berikutnya setelah formula terbaik ditetapkan, untuk memastikan bahwa formulasi terpilih tidak hanya stabil tetapi juga efisien dalam penyerapan zat aktif.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Maserasi biji carica

Tumbuhan carica mempunyai morfologi seperti pepaya. Buahnya berbentuk bulat telur dengan panjang 6-10 cm, dan diameter 3-4 cm. Dagingnya keras, berwarna jingga kekuningan, dan di sekeliling rongga banyak sekali biji yang dibungkus oleh sarkotesta yang berwarna putih dan air. Apabila sudah matang, biji buah berwarna hitam dengan jumlah yang banyak serta padat (Gambar 1).



Gambar 1. Buah carica dan biji buah carica yang dibungkus sarkotesta

Penarikan metabolit sekunder biji carica menggunakan metode maserasi. Pemilihan ini berdasarkan dari penelitian terdahulu, serta referensi yang menunjukkan bahwa metabolit sekunder yang ditarik menggunakan metode dingin (perendaman pada suhu ruang) dapat mencegah kerusakan senyawa

Tabel 2. Persentase rendemen ekstrak biji carica

Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen (%b/b)
250	17,7	7,08

aktif, khususnya yang bersifat termolabil, salah satunya adalah flavonoid yang terdapat di dalam biji carica. Hasil rendemen ekstrak yang diperoleh sebesar 7,08 %b/b. Ekstrak biji carica secara

organoleptis berwarna coklat pekat, bentuk kental, mengandung bau yang khas tumbuhan carica.

Persentase rendemen ekstrak dianggap baik jika melebihi 10%. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kuantitas rendemen tidak selalu mencerminkan keberagaman jenis senyawa aktif atau pengotor yang terkandung dalam rendemen tersebut serta pengaruhnya terhadap aktivitas biologis (Chintia *et al.*, 2016) (Kunti Mulangsri & Zulfa, 2020).

3.2 Nilai ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI) dan persen transmitan (%T) nanopartikel ekstrak biji carica

Dalam pembuatan formula nanopartikel ekstrak biji carica, digunakan variasi konsentrasi kitosan. Penggunaan kitosan diharapkan dapat meningkatkan penyerapan zat aktif sehingga mampu menghantarkan zat aktif ke target aksi saat aplikasi. Penambahan natrium tripolifosfat (NaTPP) dalam konsentrasi rendah bertujuan untuk mengurangi derajat pembengkakan (*swelling*) kitosan, yang memiliki sifat menyerap air. NaTPP berperan sebagai agen pengikat silang (*cross-linker*) dengan membentuk ikatan antara gugus amina kitosan dan gugus fosfat, sehingga mengurangi sifat hidrofilik kitosan dan mencegah *swelling* berlebih.

Hal ini penting karena pembengkakan yang terlalu besar dapat mengganggu pelepasan obat yang terkontrol. Adanya penambahan NaTPP, formulasi nanopartikel lebih stabil dan pelepasan obat menjadi lebih teratur. (Humaryanto *et al.*, 2023). Interaksi kitosan dan NaTPP menyebabkan gugus amin pada kitosan yang bermuatan positif (NH_3^+) akan berinteraksi dengan gugus tripolifosfat yang bermuatan negatif ($\text{H}_3\text{P}_3\text{O}_{10}^{2-}$) melalui interaksi ionik membentuk ikatan *crosslink*.

Tabel 3. Nilai ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), dan persen transmitan (%T) tiga formula nanopartikel ekstrak biji carica

Formula	Kitosan (%b/v)	NaTPP (%b/v)	Ukuran Partikel (nm)	PDI	%T
FA	0,3	0,1	243,7	0,378	97,7
FB	0,2	0,1	47,96	0,357	99,6
FC	0,1	0,1	116,6	0,52	99,5

Formula ketiga formula nanopartikel ekstrak biji carica memiliki warna bening, aroma khas biji carica dan visuaslisasi yang transparan (Gambar 2). Hasil pengukuran diameter partikel tiga formula nanokitosan biji carica (Tabel 3) menunjukkan ukuran partikel berada di rentang nanometer (<1000 nm). Nanopartikel didefinisikan sebagai material yang dibuat dalam proses tertentu sehingga dihasilkan partikel koloid atau padatan dengan ukuran berkisar 10-1000 nm. Indeks polidispersitas (PDI) mencerminkan keseragaman ukuran partikel dalam suatu formulasi, di mana PDI yang lebih rendah menunjukkan partikel yang lebih seragam.



Gambar 2. Visualisasi formula nanopartikel ekstrak biji carica

Homogenitas ukuran partikel ini dapat meningkatkan kestabilan fisik dan mempercepat laju disolusi zat aktif, yang pada gilirannya dapat meningkatkan bioavailabilitas. Pengaruh partikel yang lebih seragam, proses penyerapan zat aktif menjadi lebih efisien, sehingga formulasi dengan PDI rendah berpotensi menghasilkan bioavailabilitas yang lebih baik (Hajrin et al., 2021). (Hajrin et al., 2021). Indeks polidispersitas pada Formula A dan Formula B mempunyai nilai yang baik (PDI < 0,5), artinya

kisaran distribusi partikel yang homogen. Pada Formula C, nilai indeks polidispersitas lebih dari 0,5, menunjukkan partikel yang berukuran heterogen. Nanopartikel dengan nilai PDI lebih besar dari 0,5 mempunyai ukuran partikel yang besar dan dapat mengalami agregat (Ariani & Purwanto, 2021). Pada Formula B memiliki ukuran partikel dan indeks polidispersitas yang terkecil dibandingkan kedua formula lainnya. Beberapa penelitian diketahui bahwa konsentrasi kitosan 0,2% b/v dan NaTPP 0,1% memberikan hasil sifat fisik dan fungsional yang terbaik (Ningsih et al., 2017) (Luhurningtyas, Vifta, et al., 2020).

Semakin besar konsentrasi kitosan yang digunakan, maka jumlah gugus NH_3^+ semakin banyak, sehingga kemampuan untuk berikatan dengan NaTPP untuk membentuk ikatan silang semakin besar. Hal tersebut menyebabkan partikel kitosan menjadi semakin kuat dan keras, dan tidak dapat terpecah menjadi bagian yang lebih kecil (Humaryanto et al., 2023).

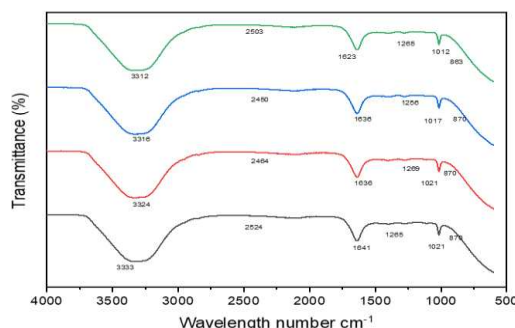
Persen transmitan (%T) digunakan untuk mengukur kejernihan dari larutan atau sistem dispersi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai persen transmitan berkisar antara 97,7 – 99,6%. Persen transmitan yang mendekati nilai 100% menunjukkan larutan dispersi jernih dan transparan (Humaryanto et al., 2023).

3.3 Karakterisasi gugus fungsi nanopartikel biji carica

Karakterisasi FTIR digunakan untuk mengetahui kemampuan penyerapan ekstrak di dalam kitosan. Spektra FTIR nanopartikel ekstrak biji carica dengan agen penaut silang NaTPP pada ketiga formula menunjukkan telah terjadi interaksi (Gambar 3). Hal tersebut ditandai dengan adanya pergeseran gelombang antara gugus O-H kitosan murni dengan gugus O-H kitosan yang terdapat pada ketiga formula nanopartikel.

menyebabkan perubahan kekuatan ikatan (Humaryanto *et al.*, 2023).

Pemuatan obat dalam nanopartikel kitosan dilakukan dengan cara melekatkan obat secara fisik pada matriks atau mengadsorpsinya pada permukaan, sehingga ikatan antara ekstrak dan nanopartikel menjadi lemah. Selain itu, karena jumlah ekstrak yang ditambahkan sangat sedikit, beberapa gugus fungsi dari ekstrak tidak terdeteksi atau hilang dalam pembacaan FTIR (Humaryanto *et al.*, 2023).



Gambar 3. Spektra FTIR Kitosan (hijau), Nanopartikel biji karika Formula FA (biru), Formula FB (merah), dan Formula FC (hitam)

Pergeseran bilangan gelombang gugus N-H dan deformasi gugus N-H menjadi satu puncak menunjukkan terjadinya proses taut silang. Adanya gugus PO3 pada bilangan gelombang formula ketiga nanopartikel menunjukkan pembentukan ikatan silang antara gugus amino dari kitosan dengan gugus anionik pada NaTPP. Perubahan frekuensi serapan gugus fungsi dipengaruhi oleh reaksi tertentu, yang

4. KESIMPULAN

Karakterisasi formula nanopartikel biji carica FA, FB, dan FC menunjukkan bahwa rata-rata ukuran partikel masing-masing adalah 243,7 nm, 47,96 nm, dan 116,6 nm. Nilai PDI dari ketiga formula adalah 0,378 (FA), 0,357 (FB), dan 0,52 (FC), yang mengindikasikan tingkat homogenitas partikel. Selain itu, persen transmitansi ketiga formula berada dalam rentang 99,5–99,6%, yang menunjukkan transparansi

Tabel 4. Prediksi gugus fungsi dan bilangan gelombang gugus fungsi kitosan dan nanopartikel biji karika

Prediksi Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)				
	Hasil literatur	Kitosan	FA	FB	FC
OH	3554,15	3312	3316	3324	3333
Regangan C-H alifatik	2518,21	2503	2450	2464	2524
N-H bengkokan	1686,28	1623	1636	1636	1641
P=O	1087,85	1265	1256	1269	1265
PO3	1013	1012	1017	1021	1021

Keterangan : FA : Formula A, FB : Formula B, FC : Formula C

tinggi dari sistem nanopartikel yang terbentuk. Perbedaan konsentrasi kitosan dalam formulasi nanopartikel biji carica berpengaruh signifikan terhadap ukuran partikel dan homogenitas yang dihasilkan. Formula dengan konsentrasi kitosan lebih tinggi menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar, sementara formula dengan konsentrasi kitosan lebih rendah cenderung menghasilkan partikel yang lebih seragam. Dari hasil FTIR, terlihat adanya interaksi antara ekstrak biji carica, kitosan, dan NaTPP yang ditandai dengan keberadaan gugus OH, N-H, CH alifatik, P=O, dan PO₃ serta pergeseran bilangan gelombang, menunjukkan ikatan silang yang terbentuk. Namun, dalam penelitian ini belum dipilih formula terbaik. Selanjutnya, pengujian zeta potensial perlu dilakukan untuk mengetahui kestabilan sistem dispersi, serta pengujian SEM untuk melihat morfologi nanopartikel, sehingga evaluasi menyeluruh terhadap formula terbaik dapat ditentukan.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih kepada LPPM Universitas Tidar atas pendanaan hibah internal DIPA 2023, serta tim penelitian karika yang telah berkontribusi dalam penelitian ini, sehingga penelitian dapat terlaksana dengan baik.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, M., Agarwal, M. K., Shrivastav, N., Pandey, S., Das, R., & Gaur, P. (2018). Preparation of Chitosan Nanoparticles and their In-vitro Characterization. *International Journal of Life-Sciences Scientific Research*, 4(2), 1713–1720. <https://doi.org/10.21276/ijlssr.2018.4.2.17>
- Alghadee, S., & Aljuaydi, K. (2018). Self-medication with antibiotics in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(5), 12–21.
- Anwar, V. A. (2018). *Pengaruh Intervensi Apoteker*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Ariani, L. W., & Purwanto, U. R. E. (2021). Formulasi Nanopartikel Ekstrak Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa Sinensis L.*). *Repository Stifar*, 2, 4–5.
- Chintia, P. A., Pendit, D., Zubaidah, E., & Sriherfyna, F. H. (2016). Physical-Chemistry Characteristics and Antibacterial Activity of Bilimbi (*Averrhoa bilimbi L.*) Leaves Extract. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 4(1), 400–409.
- Hajrin, W., Budastra, W. C. G., Juliantoni, Y., & Subaidah, W. A. (2021). Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Sari Buah Juwet (*Syzygium cumini*) menggunakan metode Gelasi Ionik. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 3(5), 742–749. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i5.614>
- Hall, P. D., & Tami, J. A. (1997). Function and Evaluation of the immune system. In J. et al Dipiro (Ed.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (3rd ed., Issue 1, pp. 1647–1660). Appleton & Lange.
- Humaryanto, Sani K, F. S., Yuliawati, Rahman, A. O., Muhaimin, & Khatib, A. (2023). Formulation and characterization of 50% ethanol extract of areca nut (*areca catechu*) nanoparticles using the ionic gelation method. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(3), 981–986. <https://doi.org/10.37874/ms.v8i3.826>
- Peraturan Menteri Kesehatan nomor 2406 tahun 2016 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik, Pub. L. No. 2406, 1 (2016).
- Kunti Mulangsri, D. A., & Zulfa, E. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Terpurifikasi Daun Mangga Arumanis (*Mangifera indica L.*) dan Identifikasi Flavonoid dengan KLT. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 55–62. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14044>
- Luhurningtyas, F. P., Aprilliana, M., & Alifa, G. R. (2019). In Vivo Antihypercholesterolemic Effects of *Caricapubescens* Seeds Hypercholesterolemic-induced Rats. *International Summit on Science Technology and Humanity*, 564–571.
- Luhurningtyas, F. P., Dyahariesti, N., & M, S. F. E. (2020). Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Biji Karika (*Carica pubescens* Lenne K. Koch) terhadap Peningkatan Aktivitas Fagositosis pada Mencit Putih Swiss Webster. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 2(1), 27–34. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v2i1.14436>
- Luhurningtyas, F. P., Vifta, R. L., Syarohmawati, N., & Candra, M. A. (2020). Cholesterol Lowering Effect of Chitosan Nanoparticles Using Parijoto Fruits Extract. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 17(2), 102–111. <https://doi.org/10.24071/jpsc.002017>
- Ningsih, N., Yasni, S., & Yuliani, S. (2017). Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah Dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasinya. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 28(1), 27–35. <https://doi.org/10.6066/jtip.2017.28.1.27>
- Putri, A. I., Sundaryono, A., & Chandra, I. N. (2019). Karakterisasi nanopartikel kitosan ekstrak daun ubijalar (*ipomoea batatas l.*) Menggunakan metode

gelasi ionik. *Alotrop*, 2(2), 203–207.
<https://doi.org/10.33369/atp.v2i2.7561>

Putriana, N. A., Barliana, M. I., Lestari, K., & Saibi, Y. (2017). The Influence of Pharmacist's Counseling on Knowledge and Perception on Cardiac Patient Warfarin Management at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 6(4), 282–289.
<https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.4.282>

Santosa, Rivera, A., Hartini, & Sri, Y. (2018). Aktifitas Anti Bakteri Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Sirih dengan Ampisilin terhadap *Staphylococcus*. *Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2018*, 2–6.

Soliha, U. (2019, June). YLKI meminta pemerintah kian fokus tangani prevalensi penyakit kanker di Indonesia. *Republika*, no page.

The International Pharmaceutical federation. (2019). *New IPJ focuses on primary health care and YOU!*

Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2015). *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan efek-efek sampingnya* (6th ed.). Gramedia.

World Health Organization. (2018). *Monitoring Health for The SDGs, sustainable developmental goals*.