

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) EKSTRAK DAUN
SINGKONG (*Manihot esculenta* Crantz) DENGAN *STABILIZER*
POLYVINYL ALCOHOL DAN VARIASI WAKTU SONIKASI**

SKRIPSI

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



Oleh:

SALSALINA ASRIENDA BR GINTING

08061181320022

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN

ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2018

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) EKSTRAK DAUN
SINGKONG (*Manihot esculenta* Crantz) DENGAN *STABILIZER*
POLYVINYL ALCOHOL DAN VARIASI WAKTU SONIKASI**

SKRIPSI

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



Oleh:

SALSALINA ASRIENDA BR GINTING

08061181320022

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN

ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)*
EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta*
Crantz) DENGAN *STABILIZER POLYVINYL*
ALCOHOL DAN VARIASI WAKTU SONIKASI

Nama Mahasiswa : SALSALINA ASRIENDA BR GINTING
NIM : 08061181320022
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 5 Desember 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 20 Desember 2017

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. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001


()

3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL *POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)*
EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta*
Crantz) DENGAN *STABILIZER POLYVINYL*
ALCOHOL DAN VARIASI WAKTU SONIKASI

Nama Mahasiswa : SALSALINA ASRIENDA BR GINTING

NIM : 08061181320022

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 Januari 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, Januari 2018

Ketua :

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

()

Anggota :


1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002

()

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

()

3. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001

()

4. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Salsalina Asrienda Br Ginting
NIM : 08061181320022
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, 16 Januari 2018
Penulis,



Salsalina Asrienda Br Ginting
NIM. 08061181320022

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

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Salsalina Asrienda Br Ginting
NIM : 08061181320022
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: “Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol* Dan Variasi Waktu Sonikasi” 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, 16 Januari 2018
Penulis,



Salsalina Asrienda Br Ginting
NIM. 08061181320022

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

(Dalam Nama Bapa, Dan Putra Dan Roh Kudus, Amin)

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Allah Bapa, Tuhan Yesus Kristus dan
Bunda Maria Bunda yang terkasih
Kepada Keluarga tersayang Bapak, Mamak Dan Adik Adik yang selalu
memberi doa, dukungan, semangat, kasih sayang, nasihat dan selalu menjadi
motivasi saya untuk selalu memberikan yang terbaik di setiap detiknya,
Sahabat dan teman-teman serta
Mereka yang mengabdikan dalam dunia kesehatan khususnya bidang farmasi*

Motto :

“Sesungguhnya Aku Ini Adalah Hamba Tuhan, Jadilah Pada Ku Menurut Perkataan Mu
Itu (Lukas 1:38)”

“Ya Bapa Ku, Jikalau Engkau Berkenan, Ambilah Cawan Ini Dari Hadapan Ku, Tetapi
Janganlah Menurut Kehendak Ku, Melainkan Kehendak Mu Yang Terjadi
(Matius 26:39)”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol* dan Variasi Waktu Sonikasi”. 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. Tuhan Yesus Kristus sehingga penulis dapat menyelesaikan studi.
2. Kedua orang tua tersayang dari penulis, Basenda Ginting dan Asmaria Br Tarigan, adik-adikku Endaria Pelikasta, Noventri, dan Bredita Asrienda Pak tengah Senjata Ginting dan Mak tengah serta seluruh keluargaku atas doa, kasih sayang, jasa, nasihat, serta dukungan yang selalu diberikan sehingga dapat menyelesaikan masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan, selama masa penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
4. Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, dukungan, ilmu, bimbingan, saran, kepercayaan dan nasihat kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku pemimbing akademik penulis atas dukungan, waktu, saran, bimbingan, serta nasihat selama perkuliahan hingga proses penyusunan skripsi.
6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., dan Ibu Fitriya, M.Si., Apt. selaku dosen penguji dan pembahas atas


masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.

7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
8. Segenap staf (Eka Ria, A.Md. dan Supriadi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Sahabat-sahabat dan keluarga terhebat Banana Breakingball, Winesfin Refti, Rulli Gusnita, Afifah Lufianti, Fahmi Haryati dan Intan Helen atas kebersamaan, dukungan, serta dukungan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, serta penyusunan skripsi hingga selesai.
10. Sahabat-sahabat Nano Girls Adella Amalia dan Intan Srimustika yang sudah banyak membantu dalam proses penelitian.
11. Sahabat-sahabat Singuda nguda Adinda 14 Dea, Santa, Willa, Desi, Eka, Kiki, Meyliani, kak Iren, Friska, Riska, Sani dan Gress atas dukungan, doa, semangat dan persahabatan yang luar biasa selama ini.
12. Sahabat sahabat Betahouse kak Desy, kak Dewi, kak Juli, Friska, dan Willa atas motivasi dan segala dukungan.
13. Sahabat-sahabat seperjuangan Farmasi 2013 yang juga selalu memberikan doa, kebersamaan, semua bantuan selama perkuliahan dan semangat setiap saat kepada peneliti.
14. Delvredo Barus, S.Kel. yang telah memberikan segala bantuan dan semangat.
15. Sahabat sahabat SMKSJI yang tercinta yang selalu memberi dukungan dan doa.
16. Pengurus dan seluruh anggota MAKASRI yang telah memberikan banyak pengalaman, suka duka, kasih sayang dan semangat dalam menyelesaikan perkuliahan dan sahabat sahabat Si Jago Merah MAKASRI 2013.

17. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, dan 2017 yang disatukan dalam sebuah Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
18. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa 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. Penulis sangat berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 16 Januari 2018
Penulis,



Salsalina Asrienda Br Ginting
NIM. 08061181320022

Preparation and Characterization Submicro Particle Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid) Cassava Leaf Extract (*Manihot esculenta* Crantz) with Stabilizer Polyvinyl Alcohol and Sonication Time Variation

**Salsalina Asrienda Br Ginting
08061181320022**

ABSTRACT

Preparation submicro particles extract ethanol cassava leaves with carrier PLGA (poly-(lactic-co-glycolic acid) and stabilizers PVA (polyvinyl alcohol) aims to improve the efectivity, facilitate the spread of extract in blood and accurate in achieving the target. A flavonoid rutin as the antioxidant identification with TLC. The identification show stain on a blue fluorescence uv with a wavelength 366 nm, at wavelengths 254 nm show damping brown stain and appreance of a yellow when sprayed of $AlCl_3$ 1%. Preparation submicro particle was used the emulsion solvent evaporation method which encapsulation extract in polymer and stabilizers with sonication time variation. Sonication time did not give great influence of encapsulation efficiency. Encapsulation efficiency of optimum formula is 63.215 % with 10 minutes sonication time. Concentration optimum PVA and sonication time can stabilize submikro particles and produce homogeneous distributed the size of submicro. Optimum formula produce values diameter of 455.366 ± 18.986 nm, PDI (poly dispersity index) of 0.057 ± 0.028 , and zeta potential of -9.1 ± 1.345 mV. Submicro particles extract ethanol cassava leaves stable in organoleptis because did not discoloration, separation phase was not present, did not cause a precipitation and did not cause a large pH change during the storage.

Keyword(s): cassava leaf, submicro particles, PLGA, PVA, time sonication

Preparasi Dan Karakterisasi Submikro Partikel *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Dengan *Stabilizer Polyvinyl Alcohol* Dan Variasi Waktu Sonikasi

**Salsalina Asrienda Br Ginting
08061181320022**

ABSTRAK

Pembuatan submikro partikel ekstrak etanol daun singkong dengan pembawa PLGA (*poly-(lactic-co-glycolic acid)*) dan *stabilizer* PVA (*polyvinyl alcohol*) bertujuan untuk meningkatkan efektivitas senyawa, memudahkan penyebaran ekstrak di dalam darah serta lebih akurat dalam pencapaian target. Senyawa flavonoid rutin yang berfungsi sebagai antioksidan diidentifikasi dengan KLT. Hasil identifikasi menunjukkan noda fluoresensi biru pada UV dengan panjang gelombang 366 nm, pada panjang gelombang 254 nm menunjukkan peredaman noda berwarna gelap dan munculnya warna kuning pada saat di semprot $AlCl_3$ 1%. Pembuatan submikro partikel menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* yang mengenkapsulasi ekstrak di dalam polimer dan *stabilizer* dengan memvariasikan waktu sonikasi. Variasi waktu sonikasi tidak memberikan pengaruh besar terhadap nilai efisiensi enkapsulasi. Persen efisiensi enkapsulasi formula optimum sebesar 63,215% dengan waktu sonikasi 10 menit. Konsentrasi optimum PVA dan waktu sonikasi dapat menstabilkan Submikro partikel dan menghasilkan ukuran submikro yang terdistribusi homogen. Formula optimum menghasilkan nilai diameter sebesar $455,366 \pm 18,986$ nm, PDI (*poly dispersity index*) $0.057 \pm 0,028$, dan zeta potensial $-9,1 \pm 1,345$ mV. Sediaan submikro partikel ekstrak daun singkong stabil secara organoleptis karena tidak adanya perubahan warna, tidak terbentuknya pemisahan fase, tidak terbentuknya endapan dan tidak mengalami perubahan pH yang besar pada saat penyimpanan.

Kata kunci: daun singkong, submikro partikel, PLGA, PVA, waktu sonikasi

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 AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman Singkong (<i>Manihot esculenta</i> Crantz)	5
2.1.1 Deskripsi Tanaman	5
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Singkong.....	6
2.1.3 <i>Rutin (quercetin 3-O rutenoside)</i>	7
2.2 Antioksidan.....	9
2.3 Enkapsulasi.....	11
2.4 Nanoteknologi.....	12
2.5 Bahan Pembuatan Nanopartikel.....	14
2.5.1 <i>Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i> PLGA.....	14
2.5.2 <i>Polyvinyl Alcohol (PVA)</i>	15
2.6 Sonikator	16
2.7 Karakteristik Nanopartikel	18
2.7.1 <i>Transmission Electron Microscopy (TEM)</i>	19
2.7.2 <i>Dynamic Scattering Light (DLS)</i>	20
2.8 Spektrofotometri UV-Vis	21
2.9 Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Waktu dan Tempat.....	24
3.2 Alat dan Bahan.....	24
3.2.1 Alat	24
3.2.2 Bahan	24

3.3	Metode Penelitian	24
3.3.1	Preparasi Sampel	24
3.3.2	Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	25
3.3.3	Preparasi Ekstrak Etanol Daun Singkong	25
3.3.4	Preparasi PLGA	26
3.3.5	Preparasi PVA	26
3.4	Formula	26
3.5	Pembuatan Nanoenkapsulasi Ekstrak Etanol Daun Singkong ...	27
3.6	Pengukuran Kadar Rutin	27
3.6.1	Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum	28
3.6.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi	28
3.6.3	Pengukuran Kadar Rutin pada Ekstrak Etanol Daun Singkong	28
3.6.4	Pengukuran Kadar Rutin Pada Formula	28
3.6.4	Pengukuran Kadar Rutin Pada Supernatan	29
3.7	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	29
3.8	Uji Stabilitas Fisik	29
3.9	Evaluasi Dan Karakterisasi Nanoenkapsulasi	30
3.9.1	Penentuan Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel (<i>Poly Dispersity Index/ PDI</i>)	30
3.9.2	Penurunan Morfologi Partikel	30
3.9.3	Analisis Data	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		32
4.1	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Singkong	32
4.2	Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	34
4.3	Preparasi Bahan	35
4.4	Pembuatan Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Singkong	36
4.5	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Rutin	39
4.6	Penentuan Kadar Rutin Dalam Ekstrak	40
4.7	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	40
4.8	Analisis Uji Stabilitas Submikro Partikel	44
4.9	Diameter, Zeta Potensial dan Distribusi Ukuran Partikel (<i>Poly Dispersity Index/ PDI</i>)	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		49
5.1	Kesimpulan	49
5.2	Saran	49
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN		58
DAFTAR RIWAYAT HIDUP		85

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi formula nanopartikel ekstrak etanol daun singkong	27
Tabel 2. Persen EE submikropartikel ekstrak daun singkong.....	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman singkong.....	6
Gambar 2. Struktur rutin	9
Gambar 3. Struktur PLGA	13
Gambar 4. Struktur PVA.....	16
Gambar 5. Prinsip kerja <i>bath</i> sonikator	17
Gambar 6. Mekanisme kerja TEM	19
Gambar 7. Prinsip kerja DLS	20
Gambar 8. Hasil KLT ekstrak dan standar rutin pada UV 254 nm (a), UV 366 nm (b), Penampakan bercak AlCl ₃ 1% (c).....	35
Gambar 9. Proses emulsifikasi submikro partikel ekstrak daun singkong, proses <i>drop by drop</i> (a), pencampuran massa 1 dan massa 2 (b), dan bentuk <i>spheric</i> partikel (c).....	37
Gambar 10. Ikatan antara rutin, PLGA, dan PVA.....	38
Gambar 11. PVA melindungi ekstrak secara sterik.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	58
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Daun Singkong.....	59
Lampiran 3. Pengujian Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	60
Lampiran 4. Skema Kerja Preparasi Bahan	61
Lampiran 5. Evaluasi Suspensi Submikro Partikel.....	62
Lampiran 6. Hasil Identifikasi Tanaman.....	64
Lampiran 7. Ekstraksi Daun Singkong	65
Lampiran 8. Submikro Partikel Ekstrak Daun Singkong.....	66
Lampiran 9. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Rutin.....	67
Lampiran 10. Kurva Kalibrasi.....	68
Lampiran 11. Persen EE.....	69
Lampiran 12. Data Statistik Persen Efisiensi Enkapsulasi	70
Lampiran 13. Analisis pH	71
Lampiran 14. Hasil Evaluasi Suspensi Submikro Partikel	77
Lampiran 15. Perhitungan Kadar Rutin Dalam Ekstrak	78
Lampiran 16. Sertifikat Distribusi Ukuran dan Zeta Potensial Partikel	79
Lampiran 17. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula Optimum	80
Lampiran 18. Stabilitas Fisik (Organoleptis) Pada Suhu Kamar	83

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis Of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
kHz	: <i>Kilohertz</i>
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
kV	: <i>Kilovolt</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
LogP	: <i>Logarithm of Partition</i>
O/W	: <i>Oil in Water</i>
P.A.	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
PLA	: <i>Poly(Lactic Acid)</i>
PLGA	: <i>Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
PVA	: <i>Poly(Vinyl Alcohol)</i>
P-value	: <i>Probability Value</i>
R	: Regresi
RPM	: <i>Rotation Per Minute</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
Sig	: Signifikansi
SPSS [®]	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscopy</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pembuatan sediaan nanopartikel sangat menarik dan telah banyak dimanfaatkan dalam berbagai bidang salah satunya pembuatan nanoekstrak. Nanoteknologi dapat menghasilkan partikel submikro dengan ukuran 200 – 500 nm sebagaimana yang diperbolehkan dalam dunia farmasi (Reis *et al.*, 2006). Salah satu pembuatan ekstrak submikro partikel yang dilakukan oleh Putra (2016) menggunakan polimer *poly-(lactic-co-glycolic acid)* dan *stabilizer polyvinyl alcohol* dengan ekstrak etanol daun sambung nyawa. Penelitian tersebut menghasilkan partikel yang memiliki ukuran lebih seragam dan distribusi ukuran pada kisaran 200 nm yang baik diterima oleh tubuh dengan menggunakan PLGA sebanyak 100 mg dan PVA sebanyak 50 mg yang kemudian digunakan sebagai acuan pada penelitian ini.

Pelapisan dengan polimer PLGA dan *stabilizer* PVA akan meningkatkan aktivitas obat dan efisiensi obat serta keamanan obat sehingga mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan. Pengembangan polimer sebagai senyawa yang tertarget dapat mengurangi efek samping karena peningkatan kadar obat dalam sistemik dapat memberikan efek farmakologis dengan dosis yang kecil (Martien *et al.*, 2012; Mardiyanto, 2013). PLGA memiliki sifat *biodegradable* dan *biocompatible* yang aman bagi tubuh sedangkan sifat dari *stabilizer* PVA tidak menimbulkan efek toksik, tidak bersifat karsinogenik, mampu teradhesi pada jaringan biologis, serta mudah dalam pengolahan (Hassan *and* Peppas, 2000; Mardiyanto, 2013).

Submikro partikel memiliki berbagai keunggulan sebagai sistem penghantaran obat. Ukuran submikro dapat memperpanjang pelepasan obat selama proses transport obat ke sasaran dan dapat diterapkan untuk berbagai sasaran pengobatan karena submikro partikel masuk ke dalam darah dan dibawa ke target pengobatan (Mohanraj *and* Chen, 2006). Enkapsulasi dengan nanopartikel lebih memudahkan penyebaran ekstrak di dalam darah dan lebih akurat mencapai target. Selain itu, pengurangan ukuran partikel meningkatkan luas permukaan sehingga kelarutan partikel meningkat (Poulaian *and* Nakache, 1998; Yih *and* Fandi, 2006).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai pengobatan adalah daun singkong yang mudah dikembangkan dan telah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia. Daun singkong mengandung senyawa rutin yang merupakan turunan senyawa flavonoid. Senyawa rutin dalam daun singkong diperkirakan sebagai senyawa yang menghasilkan aktivitas antioksidan. Senyawa antioksidan dalam daun singkong akan membantu menghambat aktivitas radikal bebas dalam tubuh dengan cara memberikan elektron pada molekul radikal bebas sehingga molekul tersebut menjadi lebih stabil (Tsumbu *et al.*, 2011; Dewi, 2014).

Penelitian ini menggunakan polimer PLGA, *stabilizer* PVA, dan juga variasi waktu sonikasi untuk membuat submikro partikel. Proses sonikasi diharapkan dapat mengendalikan ukuran partikel dengan prinsip dasar gelombang ultrasonik dalam kaitannya dengan pembentukan kavitasasi (Suslick, 1994). Penelitian (Ariyandi, 2007) menggunakan variasi waktu sonikasi 5, 10, dan 15 menit cenderung mempengaruhi ukuran partikel dan meningkatkan kehomogenan ukurannya. Hal ini juga didukung oleh penelitian Hapsari (2009) menunjukkan

semakin bertambahnya waktu sonikasi maka ukuran partikel semakin kecil dan sampel juga semakin homogen.

Penelitian ini akan dilakukan penentuan formula optimum dengan menentukan persen efisiensi enkapsulasi (%EE). Formula optimum yang dihasilkan digunakan untuk mengetahui karakter submikro partikel dan dilakukan evaluasi dengan mengamati stabilitas fisik submikro partikel. Parameter kestabilan submikro partikel dilihat dari keseragaman yang ditunjukkan oleh PDI (*polydispersity index*) dan potensial zeta yang dihasilkan. Angka PDI menunjukkan keseragaman ukuran partikel, sedangkan zeta potensial menunjukkan kestabilan partikel dalam larutan (Mardliyati dkk., 2012).

1.2 Rumusan Masalah

Penelitian ini memiliki rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana efek lama waktu sonikasi terhadap ukuran partikel dan persen efisiensi enkapsulasi dari suspensi submikro partikel ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)?
2. Bagaimana persen efisiensi enkapsulasi dari suspensi submikro partikel ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)?
3. Bagaimana ukuran partikel, PDI dan potensial zeta dari formula optimum submikro partikel ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)?
4. Bagaimana perubahan stabilitas fisik (organoleptis) dan pH dari formula optimum pada suhu ruang?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut :

1. Mengetahui efek lama waktu sonikasi terhadap ukuran partikel dan persen efisiensi enkapsulasi dari formula optimum submikro partikel ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz).
2. Memperoleh nilai persen efisiensi enkapsulasi dari formula submikro partikel ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz).
3. Mendapatkan ukuran, PDI, dan potensial zeta dari formula optimum submikro partikel ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz) menggunakan DLS.
4. Mengetahui perubahan stabilitas fisik (organoleptis) dan pH dari formula optimum pada saat penyimpanan suhu ruang.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diantaranya, hasil karakterisasi submikro partikel seperti morfologi partikel, ukuran partikel, PDI, dan potensial zeta dapat digunakan sebagai acuan dalam preparasi sediaan submikro partikel ekstrak etanol daun singkong yang digunakan oleh masyarakat. Hasil dari penelitian berupa submikro partikel yang membawa ekstrak daun singkong dapat dijadikan objek penelitian tentang stabilitas zat aktif di dalam ekstrak daun singkong ketika berbentuk submikro partikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M. & Khairurijal. 2008, *Karakterisasi nanomaterial: Teori, penerapan, dan pengolahan data*, CV. Rezeki Putera Bandung, Bandung, Indonesia.
- Adewusi, S.R.A. & Bradbury, J.H. 1993, Carotenoid in cassava: Comparison of open column and HPLC methods of analysis, *J Sci Food Agric*, **62**: 375 – 83.
- Akhtar, F., Rizvi, M. & Kar, S.K. 2012, Oral delivery of curcumin bound to chitosan nanoparticles cured plasmodium yoelii infected mice, *Biotechnology Advances*, **30(1)**: 310 – 320.
- Amarowicz, R., Pegg, R.B., Rahimi, M.P., Barl, B. & Weil, J.A. 2004, Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the canadian prairies, *Food Chemistry*, **84**: 551 – 562.
- Ariyandi, N. 2007, “Pembuatan nanosfer berbasis biodegradabel polilaktat dengan metode ultrasonic”, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor Indonesia.
- Bakhtiar, A. 2007, Pemanfaatan daun singkong sebagai hasil samping industri etanol sebagai sumber bioflavonoid, *Proceedings Konferensi Nasional 2007*, 212 – 218.
- Battu, G.R., Ethadi, S.R., Veda, P.G., Swathi, P.K., Chandrika, K., Venkateswara, R.A., *et al.* 2011, Evaluation of antioxidant and antiinflammatory activity of euphorbia heyneana Spreng, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **1**: S191 – S194.
- Benita, S. 1996, Positively charged self-emulsifying oil formulation for improving oral bioavailability of progesterone, *Journal Pharmaceutical Development And Tecnology*, **1**: 147 – 157.
- Berial, M.A. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi sub-mikro partikel *poly(lactic co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer polyvynil alcohol*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indonesia.
- Burgess, R., Beniac, D., Belova, L., Barnes, C., Crassous, P., Difiore, A., *et al.* 2010, *An introduction to electromicroscopy*, FEI Company, Hillsboro, USA.
- Bustan, M.D., Febriyani, R. & Pakpahan, H. 2008, Pengaruh waktu ekstraksi dan ukuran partikel terhadap berat oleoresin jahe yang diperoleh dalam berbagai jumlah pelarut, *Jurnal Teknik Kimia*, **15**: 16 – 26.

- Byamukama, R., Namukobe, J. & Kiremire, B. 2009, Anthocyanins from leaf stalks of cassava (*Manihot esculenta* Crantz), *African J Pure App Chem*, **3**: 20 – 5.
- Dashora, A. & Jain, C.P. 2009, Development and characterization of pectin-prednisolone microspheres for colon targeted delivery, *Int J Chemtech Res*, **1(3)**: 751 – 757.
- Delie, F. & Blanco, M.J. 2005, Polymeric particulates to improve oral bioavailability of peptide drugs, *Molecules*, **10**: 65 – 75.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, L.K. 2014, 'Kadar total senyawa fenolik, flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak air dan ekstrak metanol daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)', *Skripsi*, S.Si., Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Dinarvand, R., Moghadam, S.H., Sheikhi, A. & Atyabi, F. 2005, Effect of surfactant HLB and different formulation variables on the properties of Poly-D-L-Lactide microspheres of naltrexone prepared by double emulsion technique, *Journal Microencapsulation*, **22(2)**: 139 – 151.
- Dustgani, A., Farahani, E.V. & Imani, M. 2008, Preparation of chitosan nanoparticles loaded by dexamethasone sodium phosphate, *Iran J Phar Sci*, **4(2)**: 111 – 114.
- Ebuehi, O.A.T., Babalola, O. & Ahmed, Z. 2005, Phytochemical nutritive and antinutritive composition of cassava (*Manihot esculenta* L) tubers and leaves, *Nigerian Food Journal*, **23(1)**: 40 – 46.
- Figueiredo, M. & Esenaliev, R. 2012, PLGA nanoparticles for ultrasound-mediated gene delivery to solid tumors, *Journal of Drug Delivery*, **12**: 1 – 20.
- Freitas, S., Merkle, H.P. & Gander, B. 2005, Microencapsulation by solvent extraction evaporation: Reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology, *J of Control Release*, **102(2)**: 313 – 332.
- Garud, N. & Garud, A. 2012, Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique, *Trop J Pharm Res*, **11(5)**: 577 – 583.
- Gentile, P., Chino, V., Carmagnola, I. & Hatton, V.P. 2014, An overview of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **15(3)**: 3640 – 3659.

- Ghica, M.E. & Ana, M.O.B. 2004, Electrochemical oxidation of rutin, *Internasional Journal of Electroanalysis*, **17(4)**: 313 – 318.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, USA.
- Hagels, H. 1999, Fagopyrum esculentum moench medicinal review, *Journal of Botany*, **53(375)**: 1805 – 1804.
- Hapsari, B.W. 2009, 'Sintesis nanosfer berbasis ferrofluid dan poly lactic acid (PLA) dengan metode sonikasi', *Skripsi*, S.Si., Jurusan kimia, Fakultas Matematika Dan Ilmu pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1996, *Metode fitokimia: Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan* diterjemahkan oleh Padmawinata K., & Soediro I., ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Harmita, A.P.T. 2006, *Analisis fisikokimia*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000, Structure and applications of *poly(vinyl alcohol)* hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing thawing methods, *Advance in Polymer Science*, **153**: 37 – 65.
- Hincal, A.A. & Calis, S. 2000, Microsphere preparation by solvent evaporation method, dalam Donald L. W., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, USA.
- Intarakasem, P., Nualkaew, S. & Padumanonda, T. 2015, Validation of rutin analysis in cassava (*Manihot esculenta*) leaves using TLC-densitometer, *The International Conference on Herbal and Traditional Medicine*, 160 – 166.
- Jacob, R.A. 1995, The integrated antioxidant system, *Nutrition Research*, **15**: 755 – 766.
- Jahanshahi, M. & Babaei, Z. 2008, Protein nanopartikel: a unique system as drug delivery vehicle, *J Biotechnology*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Jufri, M., Affionora, A., & Utami, P.M. 2006, Uji stabilitas sediaan mikroemulsi menggunakan hidrolisat pati (DE 35-40) sebagai *stabilizer*, *majalah ilmu kefarmasian*, **3(1)**: 08 – 21.
- Kusumawati, R., Tazwir & Wawanto, A. 2008, Pengaruh rendeman dalam asam klorida terhadap kualitas gelatin tulang kakap merah (*Lutjanus sp.*), *Jurnal Pascapanen Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, **3(1)**: 63 – 38.
- Komariah, S. 2011, 'Kombinasi emulsi dan ultrasonikasi dalam nanoenkapsulasi ibuprofen tersalut polipaduan poli(asam laktat) dan poli(ϵ -kapolakton)',

Skripsi, S.Si., Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

- Makadia, H.K. & Siegel, S.J. 2011, Poly lactic co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier, *Polymers (Basel)*, **3(3)**: 1377 – 1397.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Germany.
- Mardliyanti, E., El Muttaqien, S. & Setyawati, D.R. 2012, Sintesis nanopartikel kitosan–*trypolyphosphate* dengan metode gelasi ionik: pengaruh konsentrasi dan rasiovolume terhadap karakteristik partikel, *Prosseding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahun dan Teknologi Bahan*.
- Markham, K.R. 1988, Cara mengidentifikasi flavonoid, Diterjemahkan oleh Padmawinata K., ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Martien, R., Adhyatmika, Iramie, D.K.I., Verda, F. & Purwita, S. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8(1)**: 133 – 144.
- Miller R. H., “Charge determination,” in *Colloidal Carriers for Controlled Drug Delivery and Targeting: Modification, Characterization, and In Vivo*, R. H. Miller, Ed., pp. 57 – 97, CRC Press, Boca Raton, Fla, USA, 1991.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561 – 573 .
- Mura, S., Hillaireau, H., Nicolas, J., Droumagnet, B.L., Gueutin, C., Zanna, S., *et al.* 2011, Influence of surface charge on the potentialtoxicity of PLGA nanoparticles towards calu-3 cells, *Int J Nano*, **6**: 2591 – 2605.
- Murakami, H., Kawashima, Y., Niwa, T., Hino, T., Takeuchi, H. & Kobayashi, M. 1997, Influence of the degrees of hydrolyzation and polymerization of *poly(vinyl alcohol)* on the preparation and properties of *poly(di-lactide-co glycolide)* nanoparticle, *Int J Pharm*, **149**; 43 – 49.
- Nakahira, A., Nakamura S. & Horimoto M. 2007, Synthesis of modified hydroxyapatite (HAP) substituted with Fe ion for DDS application, *Osaka: IEEE Transactions on Magnetic*, **43(6)**: 2465 – 2467.
- Nisa, V.M., Zahara, M. & Pudji, A. 2013, Efek pemberian ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta*) terhadap proses penyembuhan luka gingival tikus (*Rattus norvegicus*), *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Jember,.

- Oktiani, R., Aldi, Y. & Bakhtiar, A. 2009, Uji aktivitas bioflavonoid rutin dari daun singkong (*Manihot utilissima* Pohl) terhadap waktu pembekuan darah dan jumlah sel trombosit, Artikel Hibah Strategis Nasional.
- Pimpang, P. & Supab, C. 2011, Monodispersity and stability of gold nanoparticles stabilized by using poly(vinyl alcohol), *J of Science*, **38(1)**: 31 – 38.
- Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic light scattering arising from flowing brownian particles: Analytical model in optical coherence tomography conditions, *J Biomed Opt*, **19(12)**: 25 – 34.
- Poulain, N. & Nakache, E. 1998, Nanoparticles from vesicles polymerization II evaluation of their encapsulation capacity, *J Polym Sci*, **36**: 3035 – 3043.
- Prawat, H., Mahidol, C. Ruchirawat, S., Prawat, U., Tuntiwachwuttikul, P., Tooptakong, U. *et al.* 1995, Cyanogenic and non-cyanogenic glycosides from *Manihot esculenta*, *Phytochemical*, **40**: 1167 – 1173.
- Putra, M.Y. 2016, 'Preparasi dan karakterisasi sub-mikro partikel poly (lactic co-glycolic acid) (PLGA) dengan ekstrak etanol daun sambung', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indonesia.
- Rawat, M.D. & Singh, S. 2006, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol Pharm Bull*, **29(9)**: 1790 – 1798.
- Refti, W. 2017, 'Optimasi dan karakterisasi formula sub-mikro partikel *poly (lactic co-glycolic acid)* pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi *poly(vinyl alcohol)* dan waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indonesia.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2**: 8 – 21.
- Rohyami, Yulli. 2008, Penentuan kandungan flavonoid dari ekstrak metanol daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* Scheff Boerl), *Jurnal Logika*, 5:1.
- Rowe, Raymond C., Paul, J., Sheskey & Marian, E. (eds). 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, The Pharmaceutical Press, Washington, USA.
- Said, M.R. 2015, 'Preparasi dan karakterisasi partikel poly (lactic co-glycolic acid) pembawa ekstrak etanol brotowali (*Tinospora crispa*) dengan *stabilizer* PVA dan tween 80', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indonesia.

- Saifudin, Azis, Viessa, R. & Hilwan, Y.T. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Sastroamidjojo, S. 2001, *Obat asli Indonesia*, Dian Rakyat, Jakarta, Indonesia.
- Sastroamidjojo, S. 2007, *Dasar-dasar spektrofotokopi*, edisi ke-2, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.
- Schirmer, J. 1982. Ionization energies of some molecules found in interstellar clouds calculated by a green's function method, *Journal of electron Spectroscopy and Related Phenomena*, **28(1)**: 45 – 78.
- Senja, R.Y., Issusilaningtyas, E., Nugroho, A.K. & Setyowati, E.P. 2014, Perbandingan Metode Ekstraksi dan Variasi Pelarut terhadap Rendemen dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kubis Ungu (*Brassica oleracea* L. var. capitata f. rubra), *Trad, Med, Journal*, **19(1)**:43 – 48.
- Siahaan, M.A. 2010, Isolasi senyawa diterpenoida dari ekstrak metanol daun tumbuhan merambung (*Verninia arborea* Buch-Ham), *Thesis*, M.Si., Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Indonesia.
- Simamora, B. 2002, *Panduan riset perilaku konsumen*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Soetrisno, D. & Keman. S. 1981, Nilai makanan hijauan segar ketela pohon untuk ternak sapi dan kerbau, *Proseding Seminar Penelitian Peternakan*, Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, Bogor, Indonesia.
- Soppinath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkurni, A.R. & Rudzinski, W.E. 2001, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery services, *Journal Control Release*, **70**: 1 – 20.
- Sukmawati, A., Ratna, Y., Arifah, S.W., Lisdayani & Sholichah, L. 2015, Formulasi dan evaluasi mikropartikel dexamethasone lepas lambat dengan matriks ethyl cellulose (EC), *University Research Colloquium*, **12**: 18 – 26.
- Sun, Y. 2014, 'Studies of PLGA nanoparticles for pharmaceutical application', *Tesis*, M.Res., Nanomedicine, School of Engineering, Cranfield University Cranfield, England.
- Suprpti, L. 2005, *Tepung tapioka pembuatan dan pemanfaatanny*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Suslick, K.S. 1994, The chemistry of ultrasound from the yearbook of science and the future, *Chicago : Encyclopedia Britannica*, 138 – 155.
- Tsumbu, C.N., Dupont, G.D., Tits, M., Angenot, L., Franck, T., Serteyn, D. & Mickalad, A.M. 2011, Antioxidant and antiradical activities of *Manihot esculenta* Crantz (*Euphorbiaceae*) leaves and other selected tropical green

vegetables investigated on lipoperoxidation and phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) activated monocytes, *Nutrients*, **3(9)**: 818 – 838.

- Wagner, H. & Bland, S. 1996, Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas, 2nd edition, Springer, Berlin, Jerman.
- Waris, G. & Ahsan, H. 2006, Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions, *Journal of Carcinogenesis*, **5(14)**:1 – 8.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonic dalam bidang kimia, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Winarsi, H. 2007, *Antioksidan alami dan radikal bebas*, edisi ke-1 , Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Wulandary, T. 2010, ‘Sintesis nanopartikel ekstrak temulawak (curcuma xanthorrhiza roxb.) berbasis polimer kitosan-TPP dengan metode emulsi, *Skripsi*, S.Si., Departemen Fisika’, Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Yih, T.C. & Fandi, M. 2006, Engineered nanoparticles as precise drug delivery nsystem, *J Cellular Biochemistry*, **97**: 1184 – 1190.
- Yuan, Y., Gao, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Chararacterization and stability evaluation of beta-carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions, *Food Res Intl*, **41**: 61 – 68.
- Yulianti, D., Susilo, B. & Yulianingsih, R. 2014, Pengaruh lama ekstraksi dan konsentrasi pelarut etanol terhadap sifat fisika-kimia ekstrak daun stevia (*Stevia Rebaudiana* Bertoni M.) dengan metode *microwave assited atraction* (MAE), *Jurnal bioproses komoditas tropis*, **2(1)**.
- Zhao, T., Sun, R.S., Yu, S., Zhang, Z., Zhou, L., Huang, H., *et al.*, 2010, Size controlled preparation of silver nanoparticles by a modified polyol method, *Colloid Surf A: Physicochem Eng Aspects*, **366**: 197 – 202.