

**PENGARUH PEMBERIAN *SOLID LIPID NANOPARTICLE*
PEMBAWA GLIBENKLAMID TERHADAP KADAR GLUKOSA
DARAH TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN MENGGUNAKAN
METODE TOLERANSI GLUKOSA**

SKRIPSI

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



Oleh :

AFIFAH LUFianti

08061181320020

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : PENGARUH PEMBERIAN *SOLID LIPID NANOPARTICLE* PEMBAWA GLIBENKLAMID TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN MENGGUNAKAN METODE TOLERANSI GLUKOSA

Nama Mahasiswa : AFIFAH LUFIAN TI

NIM : 08061181320020

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 1 Maret 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 5 Maret 2018

Pembimbing :

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

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

NIP. 197103101998021002

Pembahas :

1. Laida Neti Mulyani, M.Si.

NIP. 198504262015042002

2. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201

3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.

NIPUS. 199009152016011201

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA, UNSRI

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

NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN *SOLID LIPID NANOPARTICLE* PEMBAWA GLIBENKLAMID TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS (*Rattus norvegicus*) JANTAN MENGGUNAKAN METODE TOLERANSI GLUKOSA

Nama Mahasiswa : AFIFAH LUFIAN TI

NIM : 08061181320020

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Maret 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 Maret 2018

Ketua :

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

(.....)

Anggota :

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

(.....)

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

(.....)

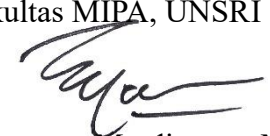
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIP. 198803082014082201

(.....)

4. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.
NIPUS. 199009152016011201

(.....)

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 : Afifah Lufianti
NIM : 08061181320020
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.

Indralaya, Maret 2018
Penulis,



Afifah Lufianti
NIM. 08061181320020

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

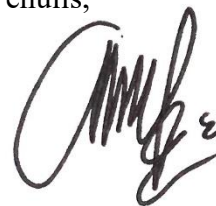
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Afifah Lufianti
NIM : 08061181320020
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: “Pengaruh Pemberian *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Menggunakan Metode Toleransi Glukosa” 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.

Indralaya, Maret 2018
Penulis,



Afifah Lufianti
NIM. 08061181320020

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



Segala puji bagi Allah swt. Tuhan semesta alam

Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang

Saya persembahkan skripsi ini untuk kedua orangtua tercinta, keluarga, dosen dan seluruh staf Farmasi Universitas Sriwijaya, sahabat-sahabat Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2013, dan semua pejuang ilmu pengetahuan

لَا إِلَهَ إِلَّا أَنْتَ سُبْحَانَكَ إِنِّي كُنْتُ مِنَ الظَّالِمِينَ

“Tiada Tuhan (yang dapat menolong) melainkan Engkau (Ya Allah). Maha suci Engkau. Sesungguhnya aku adalah dari orang-orang yang menganiaya diri sendiri”. [Surah Al-Anbiya’: 87]

“Maha suci Allah dan segala puji bagi-Nya, maha suci Allah yang maha agung”.
[HR. Al Bukhari dan Muslim]

“Belajarlah kalian ilmu untuk ketentraman dan ketenangan serta rendah hatilah pada orang yang kamu belajar darinya”. [HR. At-Tabrani]

“Fairy tales are more than true: not because they tell us that dragons exist, but because they tell us that dragons can be beaten.” [Neil Gaiman]

Motto:

Selesaikanlah apa yang sudah dimulai

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid Terhadap Kadar Glukosa Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Menggunakan Metode Toleransi Glukosa”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan berbagai pihak. Oleh sebab itu pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

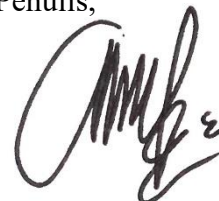
1. Allah SWT. berkat rahmat, hidayah, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
2. Bapak dan Ibuk tercinta (Mardiyo & Yuswanti), mas Alfa Faizin Ardiansah dan mbak Desy Elvira Putri, serta keluarga besar yang selalu memberikan nasehat, semangat, dan dukungan yang tak ternilai harganya sehingga bisa menyelesaikan skripsi dan perkuliahan ini dengan baik.
3. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak prof. Dr. Iskhaq Iskandar, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga studi penulis dapat berjalan dengan lancar.
4. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. dan Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah memberikan banyak waktu, tenaga, ilmu, dan semangat serta selalu sabar dalam membimbing, mengajari, dan memberikan motivasi selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm. Apt., Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. dan Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. selaku dosen pembahas yang telah banyak memberikan masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah

memberikan banyak ilmu dan pengalaman yang berharga serta bantuan selama perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.

7. Kak Adi, Kak Ria, Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri, Kak Erwin selaku staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang memberikan bantuan selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi.
8. Sahabat dan keluarga terbaik Banana Breaking Ball (Salsalina Asrienda Br Ginting, S.Farm., Rulli Gusnita, S.Farm., Fahmi Haryati, S.Farm., Winesfin Refti, S, Farm., Intan Helen Diarty) atas kebersamaan, bantuan, dan semangat selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi.
9. Mas Agung Riski Widodo, terimakasih untuk semua doa, dukungan, semangat, dan bantuan terutama selama penelitian dan penyusunan skripsi. Tetap semangat dalam berjuang meraih semua cita-citamu.
10. Maharani Mutiara Tanjung, S.TP., terimakasih untuk doa, dukungan, semangat, bantuan, dan terimakasih karena selalu menjadi sahabat terbaik untuk diriku.
11. Sahabat-sahabat Farmasi UNSRI angkatan 2013, terimakasih untuk kenangan, suka dan duka kita lewati bersama, dan banyak memberikan pelajaran dan mewarnai hari-hari penulis selama perkuliahan dan penyusunan skripsi.
12. Kakak-kakak dan adik-adik tingkat Farmasi UNSRI angkatan 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, dan 2017. Terimakasih telah memberikan bantuan dan semangat.
13. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga Allah SWT. selalu menyertakan kebaikan dan memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah membantu.

Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan segala saran dan kritik membangun untuk perbaikan di selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, Maret 2018
Penulis,



Afifah Lufianti
NIM. 08061181320020

**The Effect of Glibenclamide Loaded Solid Lipid Nanoparticle on Blood
Glucose Levels Male Rats (*Rattus norvegicus*) Using Glucose
Tolerance Method**

**Afifah Lufianti
08061181320020**

ABSTRACT

A study of the effect of glibenclamide loaded solid lipid nanoparticle (SLN) on decreased blood glucose levels was imposed on normal rats. Glibenclamide loaded SLN production of 3 batches with each EE percentage of $83.023 \pm 1.725\%$, $81.536 \pm 0.664\%$; and $81.903 \pm 0.953\%$. The resulting glibenclamide loaded SLN preparation has an average particle size of 67.1 nm, PDI 0.061, and zeta potential -1.4 mV. Glibenclamide loaded SLN had a greater diffusion percentage at 720 minutes than tablet of glibenclamide on the market and glibenclamide pure powder, $36,46 \pm 0,535\%$, $33,563 \pm 0,271\%$, dan $24,140 \pm 0,146\%$, respectively. This study used the glucose tolerance test, by way of burdening the normal rats that have been fasted for 20 hours with glucose. Body weight of rats used 150 – 250 g, age 2 – 3 months. Rats were divided into five groups, including negative control group (Na CMC 1%), positive control group (tablet of glibenklamid dose 1.89 mg/kgBB), glibenclamide loaded SLN group with three dosage ratings 0.95; 1.89; and 3.78 mg/kgBB. Giving glucose at loading is 6.75 g/kgBB. Blood was taken from the lateral veins of the tail at minute 0, 30, 60, 90, 120, 150, and 180. Blood glucose levels determined using a EasyTouch[®] glucometer. AUC₀₋₁₈₀ of each group were 26043 ± 33.63 (negative control), 17340 ± 10.39 (positive control), 16587 ± 11.73 (dose 1), 15618 ± 12.96 (dose 2), and 14700 ± 17.00 (dose 3). Percent reduction in blood glucose levels obtained by positive control with dose of 1.89 mg/kgBB in the amount of 50,190%, while glibenclamide loaded SLN at a dose of 0.95; 1.89; and 3.78 mg/kgBB showed percent reduction in blood glucose levels of 57.008%; 66.749%; and 77.163%. Based on statistical test using one way ANOVA with 95% confidence level, there were no significant differences between group of positive control with group of dose 1, dose 2, and dose 3 ($p>0.05$).

Keyword(s): solid lipid nanoparticle, glibenclamide, diabetes mellitus, glucose tolerance method, blood glucose levels

**Pengaruh Pemberian *Solid Lipid Nanoparticle* Pembawa Glibenklamid
Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan
Menggunakan Metode Toleransi Glukosa**

**Afifah Lufianti
08061181320020**

Abstrak

Telah dilakukan penelitian terhadap pengaruh *solid lipid nanoparticle* (SLN) pembawa glibenklamid terhadap penurunan kadar glukosa darah yang dibebankan pada tikus normal. SLN pembawa glibenklamid di produksi sebanyak 3 *batch* dengan masing-masing persen EE sebesar $83,023 \pm 1,725\%$; $81,536 \pm 0,664\%$; dan $81,903 \pm 0,953\%$. Sediaan SLN pembawa glibenklamid yang dihasilkan memiliki rata-rata ukuran partikel 67,1 nm, PDI 0,061, dan zeta potensial -1,4 mV. SLN pembawa glibenklamid memiliki persen terdifusi yang lebih besar pada menit ke-720 daripada tablet glibenklamid yang beredar di pasaran dan serbuk murni glibenklamid yaitu berturut-turut sebesar $36,46 \pm 0,535\%$, $33,563 \pm 0,271\%$, dan $24,140 \pm 0,146\%$. Penelitian ini menggunakan uji toleransi glukosa, dengan cara membebani tikus normal yang telah dipuasakan 20 jam dengan glukosa. Berat badan tikus yang digunakan 150 – 250 g, umur 2 – 3 bulan. Tikus dibagi menjadi lima kelompok, antara lain kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%), kelompok kontrol positif (tablet glibenklamid dosis 1.89 mg/kg BB), kelompok SLN pembawa glibenklamid dengan tiga peringkat dosis yaitu 0,95; 1,89 mg/kgBB; dan 3,78 mg/kg BB. Pemberian glukosa pada pembebanan adalah 6,75 g/kgBB. Darah diambil dari vena lateralis ekor pada menit ke-0, 30, 60, 90, 120, 150, dan 180. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan menggunakan alat glukometer EasyTouch®. AUC₀₋₁₈₀ masing-masing kelompok yaitu $26043 \pm 33,63$ (kontrol negatif), $17340 \pm 10,39$ (kontrol positif), $16587 \pm 11,73$ (dosis 1), $15618 \pm 12,96$ (dosis 2), dan $14700 \pm 17,00$ (dosis 3). Persen penurunan kadar glukosa darah yang didapat kontrol positif dengan dosis 1,89 mg/kgBB sebesar 50,190%, sedangkan SLN pembawa glibenklamid pada dosis 0,95; 1,89; dan 3,78 mg/kgBB menunjukkan persen penurunan kadar glukosa darah sebesar 57,008%; 66,749%; dan 77,163%. Berdasarkan uji statistik menggunakan ANOVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% diketahui tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok kontrol positif dengan kelompok dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 ($p>0,05$).

Kata kunci: nanopartikel lipid padat, glibenklamid, diabetes mellitus, metode toleransi glukosa, kadar glukosa darah

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
ABSTRACT	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xi
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	6
2.1 Metabolisme Karbohidrat	6
2.1.1 Pankreas	6
2.1.2 Insulin	7
2.2 Diabetes Mellitus	8
2.2.1 Manifestasi Klinik	11
2.2.2 Diagnosis DM	11
2.2.3 Penatalaksanaan Terapi DM Tipe 2	11
2.3 Glibenklamid	14
2.3.1 Sifat Fisikokimia	14
2.3.2 Farmakokinetik	15
2.3.3 Farmakodinamik	15
2.4 Nanoteknologi	17
2.4.1 <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	17
2.4.2 Ultrasonikasi	18
2.5 Komponen Penyusun SLN	19
2.5.1 <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO)	19
2.5.2 Tween 80	20
2.5.3 <i>Polyethylene glycol</i> (PEG) 6000	21
2.5.4 <i>Polyethylene glycol</i> (PEG) 400	22
2.6 Efisiensi Penjerapan, Uji Stabilitas, dan Karakterisasi Partikel	23

2.6.1	Efisiensi Penjerapan	22
2.6.2	Stabilitas Fisik SLN Pembawa Glibenklamid	23
2.6.3	Karakterisasi Partikel	24
2.7	Uji Difusi	25
2.8	Uji Antidiabetes	25
2.8.1	Hewan Percobaan	25
2.8.2	Pengukuran Kadar Glukosa Darah	25
2.8.3	Metode Antidiabetes	26
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		28
3.1	Waktu dan Tempat	28
3.2	Alat dan Bahan	28
3.3	Metode Penelitian	29
3.3.1	Preparasi Fase Lipid	29
3.3.2	Preparasi Fase Air	29
3.3.3	Formula	29
3.3.4	Pembuatan SLN Pembawa Glibenklamid	30
3.4	Efisiensi Penjerapan, Uji Stabilitas, dan Karakterisasi Partikel	30
3.4.1	Efisiensi Penjerapan	30
3.4.1.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi	30
3.4.1.2	Penentuan Persen EE SLN Pembawa Glibenklamid	31
3.4.2	Stabilitas Fisik Menggunakan Metode <i>Cycling Test</i>	31
3.4.3	Karakterisasi Partikel	31
3.5	Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i>	32
3.5.1	Pembuatan Dapar Fosfat (pH 7,4)	32
3.5.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi	32
3.5.3	Uji Difusi	32
3.6	Pembuatan Larutan Uji	33
3.6.1	Pembuatan Larutan Glukosa Monohidrat	33
3.6.2	Pembuatan Larutan Na CMC 1%	33
3.6.3	Pembuatan Suspensi Tablet Generik Glibenklamid	33
3.7	Rancangan Percobaan Uji Antidiabetes	33
3.8	Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus.....	34
3.9	Analisis Data	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		37
4.1	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i> Pembawa Glibenklamid	37
4.2	Analisis Persen Efisiensi Penjerapan SLN Pembawa Glibenklamid	40
4.3	Pengujian Stabilitas SLN Pembawa Glibenklamid	42
4.4	Karakterisasi Partikel SLN Pembawa Glibenklamid	43
4.5	Uji Difusi SLN Pembawa Glibenklamid	45
4.6	Uji Antidiabetes SLN Pembawa Glibenklamid	48
4.6.1	Hasil Perhitungan <i>Area Under Curve</i> (AUC)	55
4.6.2	Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		58
5.1	Kesimpulan	58
5.2	Saran	58

DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	66
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	117

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula SLN pembawa glibenklamid	30
Tabel 2. Kelompok hewan uji	32
Tabel 3. Persen EE SLN pembawa glibenklamid	42
Tabel 4. Kadar glukosa darah rata-rata (mg/dL)	51
Tabel 5. Data hasil perhitungan AUC_{0-180}	55
Tabel 6. Data persen penurunan kadar glukosa darah (%PKGD)	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mekanisme DM tipe 1	9
Gambar 2. Mekanisme DM tipe 2	10
Gambar 3. Organ tempat mekanisme kerja obat antidiabetik oral	13
Gambar 4. Glibenklamid	14
Gambar 5. <i>Solid lipid nanoparticle</i>	18
Gambar 6. Struktur kimia VCO	19
Gambar 7. Struktur kimia tween 80	20
Gambar 8. Struktur kimia PEG 6000	21
Gambar 9. Sistem dispersi	22
Gambar 10. Struktur kimia PEG 400	23
Gambar 11. Grafik rata-rata persen terdifusi	46
Gambar 12. Grafik kadar glukosa darah	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	66
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan SLN Pembawa Glibenklamid	67
Lampiran 3. Skema Kerja Uji Antidiabetes	68
Lampiran 4. Perhitungan Persiapan Hewan Uji	69
Lampiran 5. Perhitungan Sediaan Uji Antidiabetes	70
Lampiran 6. Perhitungan Nilai HLB Campuran	77
Lampiran 7. Pembuatan SLN Pembawa Glibenklamid	78
Lampiran 8. <i>Certificate of Analysis</i> Glibenklamid	79
Lampiran 9. Hasil Karakterisasi SLN Pembawa Glibenklamid Menggunakan PSA.....	80
Lampiran 10. Perhitungan Hasil PSA Secara Manual	83
Lampiran 11. Hasil Pengujian Stabilitas Fisik SLN Pembawa Glibenklamid....	84
Lampiran 12. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid	85
Lampiran 13. Kurva Kalibrasi Glibenklamid.....	86
Lampiran 14. Persen Efisiensi Penjerapan.....	87
Lampiran 15. Analisis Statistik Persen EE	88
Lampiran 16. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid dalam Dapar Fosfat Ph 7,4	89
Lampiran 17. Kurva Kalibrasi Glibenklamid dalam Dapar Fosfat Ph 7,4.....	90
Lampiran 18. Hasil Uji Difusi	91
Lampiran 19. Analisis Statistik Uji Difusi.....	92
Lampiran 20. Perhitungan Tablet Glibenklamid untuk Uji Difusi dan Uji Antidiabetes	94
Lampiran 21. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (KGD).....	96
Lampiran 22. Perhitungan Nilai AUC ₀₋₁₈₀	98
Lampiran 23. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah	100
Lampiran 24. Analisis Statistik Uji Antidiabetes	101
Lampiran 25. Analisis Statistik Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah	114
Lampiran 26. Dokumentasi Penelitian	115
Lampiran 27. Sertifikat Etik	116

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
GOD-PAP	: <i>Glucose oxidase phenol 4-aminophenazone</i>
HLB	: <i>Hydrophile Lipophile Balance</i>
IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
KGD	: <i>Kadar Glukosa Darah</i>
MCFA	: <i>Medium Chain Fatty Acid</i>
Na-CMC	: <i>Sodium Carboxy Methyl Cellulose</i>
NIDDM	: <i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
PEG	: <i>Polyethylene Glycol</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PP	: <i>Pancreatic Polipeptide</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
rHLB	: <i>required Hydrophile Lipophile Balance</i>
SLN	: <i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscope</i>
UTGO	: <i>Uji Toleransi Glukosa Oral</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
VCO	: <i>Virgin Coconut Oil</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Solid lipid nanoparticle (SLN) termasuk preparasi nanopartikel yang *biodegradable* dengan beberapa aplikasi potensial dalam pemberian obat. Penelitian mengenai SLN pembawa obat diabetes mellitus (DM) saat ini belum banyak dilakukan. Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme kronis, hampir 90% penderita DM menderita DM tipe 2 (*International Diabetes Federation*, 2013). Obat antidiabetik oral yang banyak digunakan untuk terapi DM tipe 2 yaitu Glibenklamid (Goncalves *et al.*, 2016).

Glibenklamid termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yaitu memiliki permeabilitas yang baik namun kelarutannya rendah (Wei *and* Lobenberg, 2006). Obat yang memiliki kelarutan rendah akan sulit diabsorpsi sehingga bioavailabilitas obat tersebut rendah. Formulasi SLN menjadi salah satu strategi preparasi untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat yang memiliki kelarutan rendah (Vaculikova *et al.*, 2014). Ukuran partikel SLN yang relatif kecil yakni 50 – 1000 nm memungkinkan luas area permukaannya besar, sehingga penyerapannya lebih optimal dan bioavailabilitas obat tersebut di dalam tubuh meningkat (Amalia dkk., 2015). Sediaan glibenklamid di perdagangan tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 5 mg yang memiliki bioavailabilitas 45% (Depkes, 2005).

Menurut penelitian Goncalves *et al.* (2016), SLN pembawa glibenklamid dengan komponen penyusun lipid *glyceryl palmitostearate* dengan dosis 5 mg memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah dari 334 mg/dL menjadi 95,3 mg/dL. Sejauh ini belum ada penelitian yang dilakukan mengenai SLN pembawa

glibenklamid dengan komponen penyusun lipid *virgin coconut oil* (VCO). Menurut penelitian Sari (2018), formulasi SLN glibenklamid dapat dilakukan dengan menggunakan VCO, Tween 80, PEG 6000, dan PEG 400.

Virgin coconut oil merupakan lipid fisiologis yang dapat berfungsi sebagai fase lipid pada pembuatan SLN. Samson *et al.* (2016) dalam penelitiannya menggunakan VCO dalam rentang konsentrasi 10 – 20% untuk menghasilkan SLN dalam ukuran partikel yang memenuhi rentang 50 – 1000 nm. Tween 80 berfungsi sebagai surfaktan pada pembuatan SLN karena memiliki nilai *hydrophile lipophile balance* (HLB) sebesar 15 sehingga mampu meningkatkan kelarutan. Akpabio (2012) dalam penelitiannya menggunakan PEG 6000 dalam rentang konsentrasi 5 – 15%. PEG 6000 berfungsi untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air melalui pembentukan dispersi padat dengan memperbesar luas permukaan partikel. Hal ini dikarenakan PEG 6000 mempunyai hidrofilisitas yang tinggi dan berbentuk kental pada suhu leburnya sehingga mampu menahan kristalisasi (Chiou *and* Riegelman, 1971). PEG 400 digunakan sebagai *cosurfactant* pada formulasi SLN karena apabila dikongjugasi dengan agen pengemulsi lain dapat berfungsi sebagai penstabil emulsi. Nilai HLB PEG 400 yaitu sebesar 11,6 (Rowe *et al.*, 2009).

Ultrasonikasi merupakan metode yang pertama kali digunakan untuk produksi SLN. Metode ultrasonikasi hampir sama dengan metode *high shear homogenization*. Keuntungan dari metode ini adalah peralatan yang digunakan umumnya tersedia dalam skala laboratorium. Tujuan pembuatan SLN menggunakan metode ini yaitu nanopartikel yang dihasilkan memiliki distribusi ukuran droplet yang kecil (Eldem *et al.*, 1991; Wissinga *et al.*, 2004).

Metode uji toleransi glukosa oral (UTGO) digunakan untuk mengetahui kemampuan kelompok uji dalam mengembalikan keadaan homeostasis setelah kadar glukosa darah meningkat (Syah dkk., 2015). Metode UTGO berbeda dengan metode uji diabetes dengan merusak pankreas, metode ini memberikan gambaran kenaikan kadar glukosa darah dengan cepat setelah pembebanan glukosa. Kelemahan metode UTGO yaitu hewan uji hanya dibebani glukosa tanpa merusak pankreas, yang berarti sel-sel β masih dalam kondisi normal dan sekresi insulin masih normal walaupun jumlah glukosa berlebih (Nugrahani, 2008). Salah satu metode pengukuran untuk mengetahui kadar glukosa yang terdapat di dalam darah yaitu metode elektroda (alat glukometer). Alat glukometer memiliki keuntungan yaitu waktu yang digunakan untuk mengetahui hasil pemeriksaan glukosa darah lebih cepat dan volume sampel yang digunakan lebih sedikit, sedangkan kerugiannya yaitu rentang pada alat adalah 20 – 600 mg/dL sehingga hasil yang berada di luar rentang tersebut tidak dapat diketahui.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian SLN pembawa glibenklamid dengan komponen penyusun yang terdiri atas VCO, Tween 80, PEG 6000, dan PEG 400 terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar. Pemilihan tikus jantan karena dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil. Hal ini dikarenakan tidak dipengaruhi oleh kehamilan dan mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Berapa persen efisiensi penyerapan dari partikel glibenklamid yang dihasilkan

dengan komponen penyusun lipid yang terdiri dari VCO, tween 80, PEG 6000, dan PEG 400?

2. Bagaimana hasil analisis diameter, distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial dari partikel glibenklamid yang dihasilkan?
3. Bagaimana laju difusi SLN pembawa glibenklamid yang dihitung berdasarkan data persen obat yang terdifusi pada waktu tertentu?
4. Apakah pemberian SLN pembawa glibenklamid lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar dibandingkan tablet generik glibenklamid?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini sebagai berikut :

1. Memperoleh persen efisiensi penyerapan dari partikel glibenklamid yang dihasilkan dengan komponen penyusun lipid yang terdiri dari VCO, tween 80, PEG 6000, dan PEG 400.
2. Mendapatkan hasil analisis diameter, distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial partikel glibenklamid yang dihasilkan.
3. Mengetahui laju difusi SLN pembawa glibenklamid yang dihitung berdasarkan data persen terdifusi pada waktu tertentu.
4. Memperoleh gambaran mengenai efektivitas pemberian SLN pembawa glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar yang dibandingkan dengan tablet generik glibenklamid.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian dari SLN pembawa glibenklamid terhadap kadar glukosa darah tikus

jantan galur Wistar. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan keilmuan di bidang kefarmasian dan dapat dijadikan sebagai acuan pada pengembangan SLN pembawa glibenklamid selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbari, J., Saeedi, M., Semnani, K.M., Sohrab, S., Rostamkalaei, Asadi, M., *et al.* 2016, The design of naproxen solid lipid nanoparticles to target skin layers, *Biointerphases*, **76(2)**: 927 – 943.
- Akpabio, E.I. 2012, 'Formulation and evaluation of drug delivery systems for the administration of ciprofloxacin hydrochloride to the female genital tract', *Thesis*, M. Pharm., Department of Pharmaceutical Technology and Industrial Pharmacy, University of Nigeria, Nsukka, Nigeria.
- American Diabetes Association. 2003, *Diabetes*, diakses pada 15 Januari 2017, <<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-2>>.
- Amalia, A., Jufri, M. & Anwar, E. 2015, Preparasi dan karakterisasi sediaan solid lipid nanoparticle gliklazid, *J Pharm Sci*, **13(1)**: 108 – 114.
- Anggraeni, A.D. 2006, 'Pengaruh pemberian infusa biji alpukat (*Persea americana*) terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar yang diberi beban glukosa', *Skripsi*, S.Ked., Progam Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Anindhita, M.A. & Oktaviani, N. 2016, Formulasi self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan virgin coconut oil (VCO) sebagai minyak pembawa, *Jurnal Pena Medika*, **6(2)**: 103 – 111.
- Astuti, A. D. 2012, 'Efek penurunan kadar glukosa darah dari ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill) pada tikus putih jantan yang dibebani glukosa', *Skripsi*, S.Farm., Progam Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Astuti, B. D. 2013, Pengaruh sonikasi terhadap struktur dan morfologi nanopartikel magnetik yang disintesis dengan metode kopresipitasi, *Jurnal Fisika Universitas Andalas*, **2(3)**: 186 – 189.
- Atkas, Z. 2000, Effect of non-ionik reagent adsorption on zeta potential of fine coal particles, *Turk J Chem*, **24**: 117 – 129.
- Avis, K.E. 1992, *Pharmaceutical dosage form*, 2nd edition, Parenteral Medication, Marcell Dekker, New York, 126 – 137.
- Bindu, R.H., Lakshmi, S.M., Himaja, N., Nirosha, K. & Pooja, M. 2014, Formulation, characterization, and anti diabetic evaluation of *Talinum portulacifolium* (Forssk.) loaded solid lipid nanoparticles in streptozotocin & high fat diet induced diabetic rats, *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, **5(2)**: 2108 – 2114.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P. & Robbie, K. 2007, Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: 170 – 172.

- Chiou, W.L. & Riegelman, S. 1971, Pharmaceutical applications of solid dispersion systems, *J Pharm Sci*, **60(9)**: 1281 – 1302.
- Chotimah, C., Sutrisna, E.M. & Wahyuni, A.S. 2008, Uji penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak air herba jaka tuwa (*Scoparia dulcis* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Pharmacon*, **9**: 2.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005, *Pharmaceutical care untuk pasien diabetes melitus*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Drug Bank. 2005, *Glyburide®*, diakses pada 09 Oktober 2016, <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>>.
- Ekambaram, A.P. & Sathali A.A. 2011, Formulation and evaluation of solid lipid nanoparticles of ramipril, *J Young Pharm*, **3**: 216 – 220.
- Ekambaram, A.P., Sathali, A.H. & Priyanka, K. 2012, Solid lipid nanoparticles: Review, *Sci Revs Chem Commun*, **2(1)**: 80 – 102.
- Eldem, T., Speiser, P. & Hincal, A. 1991, Optimization of spray-dried and congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy, *Pharm Res*, **8**: 47 – 54.
- Federer, W.T. 1991, *Statistics and society: Data collection and interpretation*, diakses pada 17 Januari 2017, <http://books.google.co.id/books?id=cP6_qcbH7TMC&pg=PT1&lpg=PT1&d=federer,+statistics+and+society&source>.
- Garud, A., Singh, D. & Garud, N. 2012, Solid lipid nanoparticles: Method, characterization, and applications, *Int J Pharm*, **1(11)**: 384 – 393.
- Goncalves, L.M., Maestrelli, L.C., Mannelli, C., Ghelardini, A.J., Almeida, P. & Mura. 2016, Development of solid lipid nanoparticles as carriers for improving oral bioavailability of glibenclamide, *Eur J Pharm Biopharm*, **45**: 451 – 458.
- Gursoy, R.N. & Benita, S. 2004, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomed Pharmacother*, **58(3)**: 173 – 182.
- Guyton. 1997, *Resistensi tubuh terhadap infeksi: Imunitas dan alergi*. Dalam: *Buku ajar fisiologi kedokteran*, edisi ke-9, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Hardjosaputra, P., Purwanto, L., Kemalasari, T., Kunardi, L., Indriyantoro, & Indriyani, N. 2008, *Data obat di Indonesia*, edisi ke-8, Muliapurna Jaya, Jakarta, Indonesia.
- Hong, E.N., Wah, L.E. & Ching, L.Y. 2013, *Fokus: Seri pendalaman materi kimia*, Pelangi, Tangerang, Indonesia.

- Indah, A.D. 2015, 'Perbandingan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah vena menggunakan metode elektroda dan metode heksokinase', *Skripsi*, S.Si.T., Progam Studi Analis Kesehatan, Akademi Analisis Kesehatan Malang, Malang, Indonesia.
- International Diabetes Federation. 2013, *Annual report*, Brussels, Belgium, Eropa.
- Kurniawan, H., Wisudyaningsih, B. & Nurrahmanto, D. 2016, Optimasi kombinasi polietilen glikol dan polivinilpirolidon sebagai bahan pembawa pada dispersi padat glibenklamid dengan desain faktorial, *e-journal Pustaka Kesehatan*, **4(1)**: 27 – 34.
- Labhade, S.D. & Saudagar, R.B. 2015, A solid lipid nanoparticle: As novel drug delivery overview, *World J Pharm Sci*, **4**: 462 – 489.
- Lidia. 2013, Pengaruh infusa buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan galur Wistar yang dibebani glukosa, *Jurnal Penelitian Sains MIPA UNSRI*, **16**: 1.
- Mangoenprasodjo, A.S. 2005, *Hidup sehat dan normal dengan diabetes*, Thinkfresh, Yogyakarta, Indonesia.
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles', *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, University Searbrucken, Jerman.
- Matthew, J.S. 2002, Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications, *American Medical Association*, **288(20)**: 2579 – 2588.
- Memoire Online. 2011, *Evaluation of the hypoglycemic, hypolipidemic, and anti alpha amylase effects of extracts of the twigs and fruits of Ficus ovata*, diakses pada 8 April 2017 <http://www.memoireonline.com/08/13/7254/m_Evaluation-of-the-hypoglycemic-hypolipidemic-and-anti-alpha-amylase-effects-of-extracts-of-the-twig12.html>.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles: Review, *J Pharm Research*, **5(1)**: 561 – 573.
- Mukherjee, B. 2008, Gum cordia: A novel matrix forming material for enteric resistant and sustained drug delivery, *AAPS Pharm Sci Tech*, **9(1)**: 303 – 330.
- Muslim, M., Kustiningsih, Y. & Yanuarti, E. 2015, Pemanfaatan poll serum sebagai bahan kontrol ketelitian pemeriksaan glukosa darah, *MLTJ*, **1(2)**: 54 – 60.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champe, C.C. 2001, *Farmakologi ulasan bergambar*, edisi ke-2, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Agoes, A., Widya Medika, Jakarta, Indonesia.
- Myers, D. 2006, *Surfactant science and technology*, 3rd edition, John Wiley & Sons Inc., New York, Amerika Serikat.

- Nagar, S.S. 2017, *Glibenclamide*, JSS College of Pharmacy, Jagadguru Sri Shivarathreeshwara University, Mysuru, India.
- Nisa, M., Umar, A.H. & Fatmawati, A. 2016. Formulasi glibenklamid dengan metode self emulsifying drug delivery system (SEDDS) dan uji in vitro disolusi, *Jurnal Ilmiah farmasi*, **5(1)**: 142 – 149.
- Nugrahani, A.R. 2008, 'Uji penurunan kadar glukosa darah infusa herba daun sendok (*Plantago mayor* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa', *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Onevita, L.D. 2016, 'Pengaruh pemberian jus buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) terhadap kadar glukosa darah tikus jantan galur Wistar yang terbebani glukosa', *Skripsi*, S.Farm., Progam Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Othmer, D.P. 1981, *Encyclopedia of chemical technology*, 4th edition, New York, Amerika Serikat.
- Patil, S.M., Chilkawar, R.N. & Panchal, V. 2013, Validated simple and sensitive uv spectrophotometric method for estimation of glibenclamide in bulk and pharmaceutical formulations, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(5)**: 2627 – 2634.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015, Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia, Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 1995, *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi ke-4, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Rabinovich, G.L., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potensial data: The case of cationic emulsions, *Chem Phys Lipid*, **131**: 1 – 13.
- Ramaiah, 2006, *Diabetes: Cara mengetahui gejala diabetes dan mendeteksi sejak dini*, PT Buana Ilmu Populer, Jakarta, Indonesia.
- Rehder, S., Sakmann, A., Rades, T. & Leopold, C.S. 2012, Thermal degradation of amorphous glibenclamide, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **80**: 203 – 208.
- Refti, W. 2017, 'Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel poly(lactic-co-glycolic acid) pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi poly(vinyl alcohol) dan waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, Inggris.

- Sanjeevani, N.A. & Sakeena, M.H.F. 2013, Formulation and characterization of virgin coconut oil based emulsion, *Int J Sci*, **3(12)**: 1 – 6.
- Samson, S., Basri, M., Masoumi, H.R.F., Karjiban, R.A. & Malek, E.A. 2016, Design and development of a nanoemulsion system containing copper peptide by d-optimal mixture design and evaluation of its physicochemical properties, *RSC Adv*, **6**: 17845 – 17856.
- Sari, D.P. 2018, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel lipid padat glibenklamid dengan variasi konsentrasi tween 80 sebagai stabilizer’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Septiyanti, M., Fatmiati, S. & Meliana, Y. 2016, Pengaruh konsentrasi sampel terhadap akurasi pengukuran partikel nanoemulsi, *Publikasi Ilmiah LIPI*, 121 – 128.
- Shafarina, D.R. 2015, ‘Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak biji palem putri (*Adonidia merrillii* (becc.) becc.) terhadap tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Shargel, L. & Yu, A. 1999, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 4th edition, McGraw-Hill, New York, Amerika Serikat.
- Sharma, H., Nikam, S. & Chavan, M. 2014, Solid lipid nanoparticles: A lipid based drug delivery, *IPP*, **2(3)**: 365 – 376.
- Singgih, S. 2008, *Panduan lengkap menguasai SPSS 16*, PT. Alex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Siswandono & Soekardjo, B. 2008, *Kimia medisinal*, edisi ke-2, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles of instrumental analysis*, Rinehart & Winston Inc., New York, Amerika Serikat.
- Szkudelski, T. 2001, The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas, *Physiol. Res.*, **50**: 536 – 546.
- Smith, J.B. & Mangkoewidjojo, S. 1988, Tikus laboratorium (*Rattus norvegicus*), Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Sudaryanto, Mujamilah, Wahyudianingsih, Handayani, A., Ridwan & Mutalib, A. 2007, Pembuatan nanopartikel magnetik berlapis polimer biodegradable dengan metode sonokimia, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **8(2)**: 134 – 138.
- Sugihartini, N., Fudholi, A., Pramono, S. & Sismindari, 2014, Validasi metode analisa penetapan kadar epigalokatekin galat dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *Pharmaciana*, **4(2)**: 111 – 115.

- Sugita, P., Napthaleni., Kurniati, M. & Wukirsari, T. 2010, Enkapsulasi ketoprofen dengan kitosan-alginat berdasarkan jenis dan ragam konsentrasi tween 80 dan span 80, *Makara Sains*, **14**(2): 107 – 112.
- Suherman, S.K. & Gunawan, S.G. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-5, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Suryaatmadja, M. 2003. Pendidikan berkesinambungan patologi klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale: The complete drug reference*, 36th edition, Pharmaceutical Press, London, Inggris.
- Syah, M.I., Mulqie, L. & Suwendar. 2015, Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol mangga arumanis (*Mangifera indica* L.) pada mencit Swiss Webster jantan dengan metode tes toleransi glukosa oral, *Prosiding penelitian spesia*, Universitas Bandung, Bandung, Indonesia.
- Timoti, H. 2005, *Aplikasi teknologi membran pada pembuatan virgin coconut oil*, *Nawapanca Adhi Cipta*, Bandung, Indonesia.
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2008, *Obat-obat penting: Khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya*, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Vaculikova, E., Placha, D., Pisarcik, M. & Jampilek, J. 2014, Preparation of glibenclamide nanoparticles, *Proceedings of the 18th international electronic conference on synthetic organic chemistry*, Basel, Switzerland, Eropa.
- Vaughn, J.M. & Williams, R.O. 2007, Nanopartikel engineering, 3rd edition, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Infora Healthcare, New York, Amerika Serikat, **1**: 2384 – 2398.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, *Prosiding pertemuan ilmiah ilmu pengetahuan dan teknologi bahan*, Puslitbang Iptek Bahan-Batan, Tangerang, Indonesia.
- WebMD Corporation. 2001, *Type 1 diabetes overview*, diakses pada 8 April 2017 <<http://www.webmd.com/diabetes/ss/slideshow-type-1-diabetes-overview>>.
- WebMD Corporation. 2001, *Type 2 diabetes overview*, diakses pada 8 April 2017 <<http://www.webmd.com/diabetes/ss/slideshow-type-2-diabetes-overview>>.
- Wei, H. & Lobenberg, R. 2006, Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide, *Eur J Pharm Sci*, **29**: 45 – 52.
- Wirahadikusumah. 1985, *Biokimia: Metabolisme energi, karbohidrat, dan lipid*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.
- Wirakartakusumah, A. 1992, *Peralatan dan unit proses industri pangan*, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

- Wissinga, O.S.A., Kayserb, R.H. & Muller. 2004, Solid lipid nanoparticle for parenteral drug delivery, *Adv Drug Deliv Reviews*, **56**: 1257 – 1272.
- Yuan, H., Chen, J., Du, Y.Z., Hu, F.Q., Zeng, S. & Zhao, H.L. 2007, Studies on oral absorption of stearic acid solid lipid nanoparticle by a novel fluometric method, *Colloid Surf B*, **58**: 157 – 164.
- Zanzer, Y.C. 2011, ‘Studi pengaruh variasi pemberian kadar EGCG (*Epigallocatechin gallate*) teh hijau dalam mengontrol level glukosa plasma darah *postprandial* pada subjek dewasa muda sehat’, *Skripsi*, S.Gz., Departemen Gizi Masyarakat, Fakultas Ekologi Manusia, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.