

**PREPARASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES
NANOSUSPENSI EKSTRAK DAUN MELINJO (*Gnetum
gnemon* L.) DENGAN VARIASI KITOSAN**

SKRIPSI

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



OLEH :

EES RATNA WULANSARI

08061182025013

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

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes
Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dengan Variasi Kitosan

Nama Mahasiswa : Ees Ratna Wulansari

NIM : 08061182025013

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 8 Mei 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 14 Mei 2024

Pembimbing :

1. apt. Herlina, M.Kes
NIP.197107031998022001 (.....)
2. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.
NIP. 199201182019032023 (.....)

Pembahas :

1. Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002 (.....)
2. apt. Annisa Amriani, M.Farm.
NIP. 1984122920140822081 (.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksananti, M.Si
NIP. 6807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Skripsi : Preparasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes
Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan Variasi Kitosan
Nama Mahasiswa : Ees Ratna Wulansari
NIM : 08061182025013
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Mei 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 21 Mei 2024

Ketua :

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


(.....)

Anggota :

- 2. apt. Dina Pennata Wijaya, M.Si
NIP. 199201182019032023
- 3. apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D
NIP. 198803252015042002
- 4. apt. Annisa Amriani, M.Farm.
NIP. 1984122920140822081



(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Ees Ratna Wulansari

NIM : 08061182025013

Fakultas/ Jurusan : MIPA/ 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 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, 21 Mei 2024

Penulis,

A handwritten signature in black ink is written over a postage stamp. The stamp is rectangular with a perforated edge and features a portrait of a person. The text on the stamp includes 'SEPAHUN BUKAN PAH' at the top, '10000' in the center, and '64/10659292' at the bottom.

Ees Ratna Wulansari

NIM. 08061182025013

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

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

Nama Mahasiswa : Ees Ratna Wulansari
NIM : 08061182025013
Fakultas/ Jurusan : MIPA/ 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 Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Dengan Variasi Kitosan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/ memformat, 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.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 21 Mei 2024

Penulis,



Ees Ratna Wulansari

NIM. 08061182025013

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah, Nabi Muhammad ﷺ, Umak, Adik, keluarga besar, sahabat seperjuangan, almamater, dan orang di sekelilingku yang selalu memberikan semangat dan doa.

وُسْعَهَا إِلَّا نَفْسًا اللَّهُ يَكْفُ لَا

*“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
(Qs. Al-Baqarah:286)*

فَارْغَبْ رَبِّكَ وَالْيَ فَاَنْصَبْ فَرَّغْتَ فَاِذَا يُسْرًا الْعُسْرَ مَعَ اِنَّ

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmu engkau berharap” (QS. Al-Insyirah:6-8)

MOTTO:

“Ikuti saja arus apa adanya, biarkan alam yang menentukan jalannya”

**“Life is tough, and things don’t always work out well, but we should be brave
and go on with our lives”**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Uji Aktivitas Antidiabetes Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan Variasi Kitosan” ini dengan baik. Penyusunan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk dapat meraih gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Sriwijaya. Skripsi ini memuat informasi mengenai potensi daun kenikir sebagai antidiabetes.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan selesai bila tidak mendapatkan bantuan dari pihak-pihak terkait. Izinkan saya sebagai penulis pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati untuk mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Cinta pertama dan panutanku, Ayahanda Subrani. Atas cinta kasih dan selalu mendukung keputusan penulis, mendidik penulis, memberikan semangat dan motivasi tiada henti hingga penulis dapat menyelesaikan studinya sampai masa sarjana
3. Pintu surgaku, ibunda Herniyati. Terima kasih sebesar-besarnya penulis berikan kepada beliau atas segala bentuk bantuan, semangat, dan doa yang diberikan selama ini. Terima kasih atas nasihat yang selalu diberikan meski terkadang pikiran kita tidak sejalan, terima kasih atas kesabaran dan kebesaran hati menghadapi penulis yang keras kepala. Ibu menjadi penguat dan pengingat paling hebat. Terima kasih sudah menjadi tempatku untuk pulang, bu.
4. Kepada cinta kasih tiga saudaraku, Sandi Kusuma Ardiyanto, Popy Dilla Trisna Saputri, dan Muhammad Brama Hadi terima kasih atas segala do'a, motivasi dukungan canda tawa dalam persaudaraan ini serta menjadi tempat berkeluh kesah ketika penulis gundah hingga bisa menyelesaikan skripsi dengan baik.

5. Bapak Prof. Dr Taufiq Marwa, S.E, M.Si, selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu apt. Herlina, M.Kes. selaku pembimbing pertama dan apt. Dina Permata Wijaya selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, saran, serta motivasi dan semangat selama penulis melakukan hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
7. Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si, dan Ibu apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D, serta apt. Annisa Amriani S, M.Farm selaku dosen penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis di jurusan farmasi UNSRI (Kak Tawan, dan Kak Fitri) di farmasi UNSRI atas bantuannya selama ini.
10. Rekan penelitian seperjuangan skripsi tentang sediaan nanosuspensi sebagai antidiabetes (Sasgia dan Tiara) untuk kerjasama dan bantuannya selama ini. Tetap kompak selalu dan sukses selalu. Terima kasih telah berjuang dari awal masa penelitian, seminar hasil, sidang, hingga bisa wisuda bersama, terima kasih telah hadir dan selalu kebersamai disaat tersulit di masa skripsi ini, yang selalu kebersamai disaat ada rintangan, yang selalu memberikan motivasi untuk selalu mengejar progress di masa-masa akhir ini, yang selalu menunggu penulis dalam menyelesaikan hal apapun, yang tidak pernah lelah mendengarkan keluh kesah penulis, penulis tidak akan bisa melewati semua rintangan skripsi ini sendiri tanpa bantuanmu, terima kasih.
11. Sahabat-sahabat until jannah (Marlisa, Lalak, Puput, Tiara, Vinna) atas semangatnya agar penulis selalu bersemangat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.

12. Sahabat kosan (Ayuk Nia, Ayuk Lita, Hanifa, Sasa, Putri) atas cinta kasih, dukungan, semangat agar penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik dan telah menjadi sejarah dari bagian perjalanan hidup penulis mulai dari awal masa perkuliahan hingga saat ini
13. Sahabat terbaikku Indah Nabila Fahriyya Syifa yang selalu memberikan pelukan dan sambutan hangat, tempat berkeluh kesah, dan bercerita berbagi pengalaman hidup mulai dari awal masa perkuliahan hingga saat ini.
14. Sahabat masa kecil hingga sekarang yang sedang berjuang menyelesaikan perkuliahannya juga di almamater yang sama “Tiara”, terimakasih karena telah menjaga kewarasan penulis ditengah-tengah gempuran skripsi.
15. Sahabat kuliah (Wulan dan Muti) yang selalu memberikan dukungan dan motivasi dalam bentuk apapun kepada penulis, serta selalu mengerti keadaan penulis hingga hari ini.
16. Rumah Nanas (Wahyu, Zarsyif, Siti, Cabel, Aqilah) yang telah menemani penulis sejak maba hingga akhirnya mendapatkan gelar S.Farm. Terima kasih sudah bersedia menjadi sahabat, kakak, rekan perkuliahan. Terima kasih untuk terus mendengarkan semua keluh kesah saya tanpa menyudutkan dan selalu mengarahkan saya ke hal-hal yang baik sejak maba hingga saat ini. Tanpa SL Team masa perkuliahan penulis tidak akan penuh warna.
17. Keluarga besarku yang selalu mendoakan serta memberi dukungan dan semangat kepada penulis.
18. Kakak asuh (Kak Sartika) dan adik-adik asuh (Dura, Angel, Raisya), atas bantuan dan semangatnya.
19. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
20. Rekan-rekan HKMF Unsri (Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya) dan Staff Ahli Kerohanian HKMF yang telah memberikan banyak pengalaman baru, tingginya solidaritas tim, memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan studi farmasi ini dengan baik.

21. Kakak-kakak Farmasi 2017, 2018, 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021, 2022 dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
22. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
23. Diriku sendiri, yang telah mampu bertahan sampai saat ini, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, terima kasih untuk diriku sendiri yang tidak pernah menyerah dan berhenti berjuang.

Akhir kata, penulis menerima semua kritik dan saran dari semua pihak demi kemajuan dan untuk perbaikan agar skripsi ini menjadi lebih baik lagi. Harapan penulis semoga skripsi bisa menambah khasanah pengetahuan bagi pembaca dan dapat berguna dalam memajukan ilmu pengobatan di bidang farmasi.

Inderalaya, 21 Mei 2024

Penulis,



Ees Ratna Wulansari

NIM. 08061182025013

**PREPARATION AND ANTIDIABETIC ACTIVITY TEST OF MELINJO
(*Gnetum gnemon* L.) LEAF EXTRACT NANOSUSPENSION WITH
CHITOSAN VARIATION**

EES RATNA WULANSARI

08061182025013

ABSTRACT

Melinjo leaves are known to have pharmacological effects as antidiabetics because they contain flavonoid compounds that are able to lower blood glucose levels by reducing glucose and regulating the excretory activity of enzymes seen in carbohydrate metabolism. Bioavailability, effectiveness, and low solubility of extracts in water are major problems in drug formulation. This can be overcome by making nanosuspension preparations. Nanosuspensions are the main choice because they can increase the aqueous solubility of drugs and bioavailability by increasing the surface area of drugs in contact with biological media. The methods used in this study are measurement of total flavonoid content, preparation of nanosuspension using an ionic gelation system, calculation of EE, and antidiabetic testing on test animals. The results of nanosuspension evaluation testing with chitosan variations of 30 mg, 150 mg, and 300 mg obtained the results of percent absorption efficiency, which are 98.416%, 95.369%, and 97.475%, respectively. Particle sizes was 162.1 nm, 156.6 nm, and 152.2 nm. PDI: 0.283, 0.287, 0.288. Zeta potential: -37.69 mV, -34.66 mV, and -31.99 mV. The results of the best formula was given to test animals that had been induced by streptozotocin and obtained the results of a decrease in glucose levels of 71.13% percent decrease in glucose levels of nanosuspension preparations, better than the percent decrease in blood glucose levels of the group given the extract, which was 65.23%, and close to the percent decrease in blood glucose levels of the positive group given metformin, which was 71.93%. The variation of chitosan in the nanosuspension preparation formula of melinjo leaf extract affects the percent of absorption efficiency and nanosuspension characteristics and shows a decrease in blood glucose levels that did not significantly different from the metformin group ($p > 0.05$).

Keywords: Diabetes mellitus Type 2, Melinjo Leaf Extract, Blood glucose level, chitosan, Nanosuspension

**PREPARASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES NANOSUSPENSI
EKSTRAK DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) DENGAN VARIASI
KITOSAN**

EES RATNA WULANSARI

08061182025013

ABSTRAK

Daun melinjo diketahui memiliki efek farmakologi sebagai antidiabetes dikarenakan mengandung senyawa flavonoid yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi glukosa dan mengatur aktivitas ekskresi enzim yang terlihat dalam metabolisme karbohidrat. Bioavailabilitas, efektivitas dan kelarutan yang rendah ekstrak dalam air menjadi masalah utama dalam formulasi obat. Hal ini dapat diatasi dengan dibuatnya sediaan nanosuspensi. Nanosuspensi menjadi pilihan utama karena dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan bioavailabilitas dengan meningkatkan luas permukaan obat yang bersentuhan dengan media biologis. Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pengukuran kadar flavonoid total, pembuatan sediaan nanosuspensi menggunakan sistem gelas ionik, perhitungan %EE dan uji antidiabetes terhadap hewan uji. Hasil pengujian evaluasi nanosuspensi dengan variasi kitosan 30 mg, 150 mg, 300 mg didapatkan hasil persen efisiensi penjerapan yang berturut-turut 98,416%, 95,369% dan 97,475%. Ukuran partikel 162,1 nm, 156,6 nm, dan 152,2 nm. PDI 0.283, 0.287, 0.288. Zeta potensial -37,69 mV, -34,66mV, dan -31,99,mV. Berdasarkan analisis %EE dan karakteristik didapatkan formula terbaik pada F1, Hasil formula terbaik diberikan terhadap hewan uji yang telah diinduksi streptozotisin dan didapatkan hasil penurunan kadar glukosa sebesar 71,13% persen penurunan kadar glukosa sediaan nanosuspensi lebih baik dibandingkan dengan persen penurunan kadar glukosa darah kelompok yang diberikan ekstrak yaitu 65,23% dan mendekati persen penurunan kadar glukosa darah kelompok positif yang diberikan metformin 71,93%. Variasi kitosan dalam formula sediaan nanosuspensi ekstrak daun melinjo mempengaruhi persen efisiensi penjerapan, karakteristik nanosuspensi, serta menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok metformin ($p>0,05$).

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Ekstrak Daun Melinjo, Kadar glukosa darah, Kitosan, Nanosuspensi

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I L ^U LATAR BELAKANG.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II T ^{IN} JAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tanaman Melinjo	5
2.1.1 Taksonomi Tanaman.....	5
2.1.2 Morfologi Tanaman	5
2.1.3 Kandungan Kimia	6
2.1.4 Khasiat Daun Melinjo	7
2.2 Teknologi Nanopartikel.....	9
2.1.1 <i>Nanocarrier</i>	10
2.2 Eksipien Nanosuspensi.....	10
2.2.1 Kitosan	10
2.2.2 Natrium Alginat	12
2.2.3 Kalsium Klorida (CaCl ₂).....	13
2.3 Metode Gelasi Ionik	15
2.4 Karakterisasi <i>Nanocarrier</i>	16
2.4.1 Zeta Potensial	16
2.4.2 Ukuran Partikel	17
2.4.3 Indeks Polidispersitas (PDI).....	17

2.5	Diabetes Melitus.....	18
2.5.1	Jenis Diabetes.....	19
2.5.2	Obat Antidiabetik Oral.....	21
2.5.2.1	Golongan Sulfonilurea.....	21
2.6	Hewan Percobaan Antidiabetes.....	23
2.7	Streptozotosin (STZ).....	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		27
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.2	Alat dan Bahan.....	27
3.2.1	Alat.....	27
3.2.2	Bahan.....	27
3.3	Hewan Uji.....	28
3.4	Metode Penelitian.....	28
3.4.1	Pembuatan Simplisia.....	28
3.4.2	Pembuatan Ekstrak.....	28
3.4.3	Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	29
3.5	Formula Nanosuspensi.....	30
3.6	Preparasi Sediaan.....	31
3.6.1	Preparasi Larutan Kitosan.....	31
3.6.2	Preparasi Larutan Natrium Alginat.....	31
3.6.3	Pembuatan CaCl ₂	31
3.6.4	Pembuatan Sediaan Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo.....	32
3.7	Karakteristik Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo.....	32
3.7.1	Organoleptis.....	32
3.7.2	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE).....	33
3.7.3	Analisis Data Penentuan Formula Terbaik.....	33
3.7.4	Pengukuran pH Sediaan.....	33
3.7.5	Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI), Zeta Potensial.....	34
3.9	Pembuatan Sediaan Uji.....	35
3.9.1	Pembuatan Larutan <i>Buffer</i> sitrat pH 4,5.....	35
3.9.2	Pembuatan Sediaan Streptozotosin.....	35
3.9.3	Suspensi Na CMC 0,5%.....	35
3.9.4	Suspensi Metformin.....	36
3.9.5	Suspensi Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	36

3.9.6 Pengukuran Kadar Glukosa Darah.....	36
3.10 Analisis Data	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Identifikasi Tanaman	38
4.2 Ekstrak Etanol Daun Melinjo	38
4.3 Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total.....	39
4.4 Nanosuspensi Ekstrak Daun Melinjo	40
4.5 Hasil Karakterisasi Sediaan Nanosuspensi	42
4.5.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan.....	44
4.5.3 Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial.....	45
4.5.4 Hasil Persen Efisiensi Enkapsulasi	48
4.6 Uji Aktivitas Antidiabetes	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	69
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman <i>Gnetum gnemon</i> L.	6
Gambar 2. Struktur kitosan	11
Gambar 3. Struktur natrium alginat	13
Gambar 4. Ikatan natrium alginat dan kalsium klorida.....	14
Gambar 5. Kompleksasi gelasi ionik	16
Gambar 6. Struktur kimia streptozotosin	25
Gambar 7. Ikatan sambung silang kitosan, natrium alginat dan CaCl_2	42
Gambar 8. Hasil akhir sediaan nanosuspensi ekstrak daun melinjo	43
Gambar 9. Diagram rata-rata GDP sebelum dan sesudah induksi STZ.....	53
Gambar 10. Grafik kadar glukosa darah setiap kelompok perlakuan	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komposisi formula nanosuspensi daun melinjo.	31
Tabel 2. Kelompok perlakuan hewan uji	35
Tabel 3. Hasil penentuan pH nanosuspensi ekstrak daun melinjo	44
Tabel 4. Hasil ukuran partikel, PDI dan zeta potensial nanosuspensi	45
Tabel 5. Hasil persen efisiensi penjerapan (%EE)	48
Tabel 6. Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus	54
Tabel 7. Persentase penurunan kadar glukosa darah.....	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema prosedur kerja ekstraksi daun	69
Lampiran 2. Skema pembuatan nanosuspensi	70
Lampiran 3. Skema pembuatan nanosuspensi ekstrak daun melinjo	71
Lampiran 4. Preparasi ahan pembuatan nanosuspensi ekstrak daun melinjo	72
Lampiran 5. Uji aktivitas antidiabetes	73
Lampiran 6. Perhitungan persiapan hewan uji	74
Lampiran 7. Perhitungan dosis metformin	75
Lampiran 8. Perhitungan dan pembuatan sediaan uji	76
Lampiran 9. Perhitungan persen rendemen kstrak daun melinjo	78
Lampiran 10. Hasil determinasi tanaman elinjo (<i>Gnetum gnemon L.</i>)	79
Lampiran 11. Penentuan kurva standar kuersetin	80
Lampiran 12. Hasil kadar flavonoid total	81
Lampiran 13. Sertifikat hewan uji	82
Lampiran 14. Sertifikat persetujuan kode etik	83
Lampiran 15. <i>Certificate of analyze chitosan</i>	84
Lampiran 16. <i>Certificate of analyze sodium alginate</i>	85
Lampiran 17. <i>Certificate of analyze calcium chloride</i>	86
Lampiran 18. <i>Certificate of analyze streptozotocin</i>	87
Lampiran 19. Hasil karakterisasi sediaan nanosuspensi	88
Lampiran 20. Analisis statistik uji normalitas shapiro-wilk	94
Lampiran 21. Analisis statistik uji one way ANOVA dan uji post hoc	96
Lampiran 22. Hasil uji statistika <i>T-test paired</i>	106
Lampiran 23. Perhitungan %penurunan Kadar glukosa darah	107
Lampiran 24. Dokumentasi selama penelitian	108

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: Analysis of Variance
BB	: berat badan
CV	: Coefficient of Variation
DLS	: Dynamic Light Scattering
DM	: diabetes melitus
ED50	: effective dose 50
EE	: Efisiensi Enkapsulasi
GDP	: glukosa darah puasa
LSD	: Least Significant Difference
mg/dL	: miligram per desiliter
mg/kgBB	: milligram per kilo gram berat badan
Na CMC	: natrium carboxyl methyl cellulose
nm	: Nanometer
PDI	: Poly Dispersity Index
pH	: Potential Hydrogen
PKGD	: penurunan kadar glukosa darah
PSA	: Particle Size Analyzer
P-Value	: Probability Value
RPM	: Rotation per Minute
SD	: Standar Deviasi
Sig	: Signifikansi
SPSS®	: Statistical Package for the Social Science
STZ	: streptozotosin
UV-Vis	: Ultraviolet-Visible
VAO	: volume administrasi obat
%EE	: Persen Efisiensi Enkapsulasi

BAB I

LATAR BELAKANG

1.1 Latar Belakang

Penyakit diabetes melitus tipe 2 dapat dapat ditangani secara farmakologi dengan pemberian obat antidiabetes oral. Penggunaan obat antidiabetes oral konvensional memiliki efek samping yang menimbulkan rasa tidak nyaman bagi pasien seperti hipoglikemia, hematologik, gangguan pencernaan, asidosis laktat, nyeri abdomen dan lain sebagainya.

Kondisi ini menyebabkan peneliti melakukan perkembangan terhadap pengobatan diabetes melitus dengan menggunakan bahan aktif berbahan dasar dari alam. Salah satu alternatif yang dapat dilakukan dengan menggunakan tanaman melinjo yang memiliki khasiat secara tradisional untuk menurunkan gula darah, mencegah kanker, bersifat antioksidan, menghambat proses penuaan dan memiliki gizi yang tinggi (Ira dan Cikra, 2015). Berdasarkan hasil penelitian Herin (2019) mengenai uji aktivitas antidiabetes ekstrak daun melinjo didapatkan hasil ED₅₀ ekstrak daun melinjo yakni 720,86 mg/kgBB dimana hal ini menunjukkan adanya aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes.

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam daun melinjo yaitu senyawa alkaloid, flavonoid, saponin (Mukhlisah, 2014). Flavonoid memiliki aktivitas sebagai antidiabetes melalui fungsinya sebagai antioksidan yang mampu mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi stress oksidatif dan berakibat berkurangnya retensi insulin serta mencegah perkembangan disfungsi dan kerusakan sel β pankreas (Sandhar *et al.*, 2011).

Ekstrak tanaman memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan menjadi masalah utama dalam formulasi obat. Hal ini dapat diatasi dengan dibuatnya sediaan dengan sistem penghantaran nanopartikel yaitu nanosuspensi. Mengurangi skala menjadi nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air dan bioavailabilitas dengan meningkatkan luas permukaan obat yang bersentuhan dengan media biologis (Yadollahi *et al.*, 2015).

Sistem penghantaran menggunakan sistem nanopartikel ditujukan agar proses enkapsulasi yang dilakukan dapat lebih melindungi senyawa metabolit sekunder di dalam ekstrak agar tidak mudah terdegradasi oleh tubuh sebelum menghantarkan efeknya menuju target terapi. Sediaan nanosuspensi ini dapat membuat ekstrak terperangkap di dalam polimer dan nanosuspensi dinilai sebagai sistem pembawa yang menjanjikan karena memiliki kemampuan difusi dan penetrasi lebih baik di dalam tubuh (Fitri dkk., 2020).

Polimer nanopartikel yang sudah banyak digunakan adalah kitosan dan natrium alginat dimana pasangan polimer ini sering digunakan sebagai polimer nano dengan metode gelas ionik atau sambung silang. Kitosan memiliki sifat biokompatibel, biodegradabel dan tidak toksik serta kitosan mudah dimodifikasi dalam formula sebagai pembawa bagi bahan aktif agar tetap stabil. Berdasarkan hasil penelitian Motwani *et al.* (2017) menggunakan formulasi kitosan alginat didapatkan hasil karakteristik untuk ukuran partikel rata-rata 205 hingga 572 nm, polidispersitas 0,325 hingga 0,489, dan zeta potensial 17,6 hingga 47,8 mV.

Pembuatan nanopartikel dapat menggunakan beberapa polimer, salah satunya Kitosan. Polimer kitosan memiliki karakteristik biokompatibel yang

diinginkan serta kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas membran (Nakorn, 2008). Berdasarkan penelitian Katas et al. (2012) Simi et al. (2010), dan Attia (2013) penggunaan penggunaan kitosan dengan variasi konsentrasi 30 mg, 100 mg, dan 300 mg menghasilkan nanopartikel dengan karakteristik yang memenuhi persyaratan dengan rata-rata ukuran partikel sebesar 174 nm, PDI 0,45 dan zeta potensial +39 mV.

Berdasarkan uraian diatas, maka akan dilakukan penelitian mengenai preparasi dan formulasi sediaan nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dengan menggunakan variasi kitosan. Pembuatan nanosuspensi ini akan dibuat dengan menggunakan metode gelasi ionik selanjutnya dilakukan proses karakterisasi dengan cara diukur %EE, pH, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial. Kemudian dilakukan tahap pengujian secara in vivo formula terbaik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka didapatkan beberapa rumusan rumusan masalah sebagai berikut.

1. Bagaimana pengaruh variasi kitosan terhadap karakteristik yang meliputi ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari ketiga formula sediaan nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang dihasilkan?
2. Bagaimana persen efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari ketiga formula nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dalam penentuan formula terbaik sediaan yang digunakan untuk pengujian?

3. Bagaimana aktivitas antidiabetes nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap nilai persen penurunan kadar glukosa darah tikus yang terinduksi streptozotosin?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh variasi kitosan terhadap karakteristik meliputi ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari ketiga formula sediaan sediaan nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) yang dihasilkan.
2. Mengetahui persen efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial dari ketiga formula nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dalam penentuan formula terbaik sediaan yang digunakan untuk pengujian.
3. Mengetahui aktivitas antidiabetes nanosuspensi ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap nilai persen penurunan kadar glukosa darah tikus yang terinduksi streptozotosin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi untuk penulis dan pembaca dalam memodernisasi sistem penghantaran obat terkait pengujian aktivitas antidiabetes ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) menggunakan sistem penghantaran nanopartikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkadir, W,S., Endah, N,, Nur, R., Juliyanti, A, Mimi, F, T. 2023, Potensi Interaksi Obat Antidiabetes Melitus Tipe-2 dengan Obat Antihipertensi, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*,5 (3): 245-252.
- Adikusuma, W., & Ananda, D. R. 2016, Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon L .*) Pada Mencit Putih (*Mus musculus L .*) Jantan An Analgetic Activity of Leaf Melinjo (*Gnetum Gnemon L .*) Extract on White Male Mice (*Mus musculus L .*), *Jurnal Ilmiaj Ibnu Sina*, 1(1): 71–78.
- Adli, Farhan Kamali. 2021, Diabetes Melitus Gestasional: Diagnosis dan Faktor Risiko, *Jurnal Medika Hutama*, 3(1): 1545-1551.
- Al-awar, A., Kupai, K., Veszelka, M., Sz4cs G.R., Attieh, Murlasits, Török, Pósa A., and Varga C. 2016, Review article experimental diabetes mellitus in different animal models, *Journal of Diabetes Research*, 1-12.
- Anggraeni, Nimas A. 2018, *Potensi Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terenkapsulasi Sebagai Antioksidan dan Antibakteri Escherichia coli dan Bacillus subtilis*. Skripsi Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Jember. Tidak dipublikasikan.
- Arsanti, R. S., & Setiawan, N. C. E. 2017, Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermidis* Dengan Metode Difusi Cakram (pp. 1–9). *Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang*.
- Attia, S,M., Hadeel, H, M, F. 2013, Formulation and evaluation of betamethasone sodium phospate loaded nanoparticle chitosan, *Scientific reports*, 4(2): 2-11.
- Banerjee, A., Qi, J., Gogoi, R., Wong, J., & Mitragotri, S. 2016, Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 238, 176–185.
- Bluestone, J., Kevan, H., George, E. 2016, Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes, *HHS Public Access*, 29(7): 1293-1300.
- BPOM RI. 2005, *Standarisasi ekstrak tumbuhan obat Indonesia, salah satu tahapan penting dalam pengembangan obat asli Indonesia*, Badan POM, Jakarta, Indonesia.
- BPOM RI. 2015, *Standarisasi ekstrak tumbuhan obat Indonesia, salah satu tahapan penting dalam pengembangan obat asli Indonesia*, Badan POM, Jakarta, Indonesia.

- Cahyaningrum, E. S., Herdyastuti, N., Qomariah, N. 2015, Synthesis and Characterization of Chitosan-Alginate for Controlled Release Isoniazid Drug, *Indones. J. Chem*, 15(1), 16-21.
- Cho, K., Wang, X., Nie, S., Chen, Z.G., Shin, D.M. 2008, Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clin, Cancer Res*, 14, 1310-1316.
- Daniel, G, B. 2015, Structure Of The Neurohypophysis: Anatomy And Electrophysiology of Vasopressin-Producing Cells, *The Posterior Pituitary*, Hal 261-299.
- Deni, R., Yunahara, F., Avilla, T.B., Ros, S., Shirly, K. 2019, Antidiabetic activity of nanoparticles containing javanese turmeric rhizome extract: the strategy to change particle size, *International Journal of Applied Pharmaceutice*, 12(4) : 90-93.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes melitus*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas Klinik, Jakarta, Indonesia.
- Dipiro, J.T., Robert, L.T., Gary, C.Y., Gary, R.M., Barbara, G.W., and Michael, P. 2015, *Pharmacotherapy handbook*, 6th edition, The McGraw-Hill Company, New York, USA.
- Dube, A., Nicolazzo, J.A. dan Larson, I. 2020, Chitosan Nanoparticles Enhance The Intestinal Absorption of The Green Tea Catechins (+)- Catechin and (-)-Epigallocatechin gallate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(2), pp.219-225.
- Enis, M, N., Retno, S., Kurniawan. 2021, Pengaruh Pemberian *Streptozotocin* Dosis Tunggal Terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*), *Meditory*, 9(1): 62-67.
- Fajriyah, S.N., Yuliana, L.Y., Nadiatul, I.S., Endang, D. 2021, Narrative Review: Nano Kapsul Ekstrak Biji Papaya (*Carica Papaya L.*) Sebagai Antifertilitas, *Jurnal Surya Medica (JSM)*, 6(2):10-24.
- Fatimah, N.R. 2015, Review Artikel: Diabetes Melitus Tipe 2, *J Majority*, 4(5): 93-101.
- Fahdi, F., Linda, M., Sindy, A., Evi, D, G., Linta, M. 2020, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus* Dan *Streptococcus Mutans*, *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 3(1): 7-12.
- Fajarwati, F, I., Arsyik, M., Mayla, N. 2018, Penghilangan Zat Warna Menggunakan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Alginat, *Journal of Pharmaceutical and Science and Clinical Research*, 1(2): 36-42.

- Fitri, Dwiki, Naelaz Z.W.Kiromah, Tri C.Widiastuti, 2020. Formulasi dan karakterisasi nanopartikel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) pada berbagai variasi kitosan dengan metode gelasi ionik, [Skripsi], Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Gombong, Kebumen, Indonesia.
- Furkan, S.M. 2017, Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Poly Lactic-Co-Glicolic Acid (PLGA) Pembawa Ascorbyl Palmitate (AP), [Skripsi], Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Haeria, Hermawati & Pine, A.T.U. 2016, Penentuan kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus spina-christi* L.), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(2): 57 – 61.
- Herin, Noviarany. 2019, Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Histopatologi Pankreas, [Skripsi], Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.
- Husna, F., Franciscus D, S., Wawaimuli, A., Erni, H, P. 2019, Model Hewan Coba pada Penelitian Research, *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 6 (3): 131-141.
- Indratmoko S, Nurmayadah H, Nurwahidah AT. 2019, Pengembangan Formula Krim Nanosqualene Dengan Kombinasi Tween 80 dan PEG 400. *Borneo J Pharmascientech*, 3(02):160-8.
- International Diabetes Federation (IDF). 2017, *IDF Diabetes Atlas*, diakses pada 25 Agustus 2023, <<http://www.idf.org/atlasmap?atlasmap>>.
- Ira, C.D.F., & Cikra, I. 2015, Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum Gnemon* L.) Sebagai Antihiperqlikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%, *J Pharm Sci Pharm Pract*, 5 (1): 27-32.
- Islam, M.S., and Loots, D.T. 2009, Experimental rodent models of type 2 diabetes: A review, *Methods and findings in exp. and clin. pharm.* 31(4): 249-261.
- Istiqomah. 2014, Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*), [Skripsi], Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Iswandana, R., Anwar, E., & Jufri, M.(2013). Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosandan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol, 6(4): 202.
- Jimenez, C, P., Juan, A, C. 2020, Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications, *Journal Molecules*, 25(1): 1-43.

- Jacob, S., Anroop, B, N., Jigar, S. 2020, Emerging Role of Nanosuspensions in Drug Delivery System, *Biomaterials Research*, 24(3): 1-16.
- Julianawati, T., Hendarto, H., & Widjiati. 2020. Penetapan Total Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa pterygosperma Gaertn.*). *Jurnal Penelitian Kesehatan" SUARA FORIKES"(Journal of Health Research" Forikes Voice")*, 11(1), 49-54.
- Katas Ing, L. Y.; N. M. Zin.; A. Sarwar and H. Katas. 2012. Antifungal Activity of Chitosan Nonparticles and Correlation with Their Physical Properties. *International Journal of Biomaterials*. Vol. 2012. 9 p.
- Khan, I., Khalid, S., Idress, K. 2017, Nanoparticles: Properties, Application and Toxicities, *Arabian Journal of Chemistry*, 17(5): 1-24.
- Kining, E. 2015, *Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Melinjo, Daun Singkong, dan Daun Pepaya terhadap Bakteri Pseudomonas aeruginosa secara In Vitro*. [Skripsi], Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor, 9-25.
- Kusuma, I.J., Prasetyorini, Wardatun, S., 2018, Toksisitas Ekstrak Daun Kenikir dengan Perbedaan Metode dan Jenis Pelarut, *Majalah Farmasi*, Universitas Pakuan.
- Lenzen, S. 2008, The mechanism of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Journal Diabetologia*, 51(2): 216-226.
- Maharani, A, I., Ferix, R., Intan, F., Kaprian, A, K. 2022, Peran Antioksidan Alami Berbahan Dasar Pangan Lokal dalam Mencegah Efek Radikal Bebas, *Prosiding SEMNAS*, Hal 390-399.
- Manner, H.I., & Elevitch, C.R. 2016, *Gnetum gnemon (gnetum)*, *Species Profile for Pasific Island Agroforestry*, diakses pada 30 Agustus 2023, <www.Traditionaltree.org>.
- Marcherya A, Rodiani, Prabowo AY. 2018, Khasiat Senam Hamil Sebagai Terapi dan Pencegahan Diabetes Melitus Gestasional. *Majority*. Maret, 7 (2): 273-27.
- Mardiyanto. 2013, 'Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into nair rollicle. *Disertast*, Dr.rer.nat., Department of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.
- Mardiyanto, M., Herlina, H., Fithri, N. A., & Rahmi, Y. 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelasi-Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* Sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2): 171-179.
- Mardiyanto, M., Sholihah, I., & Jaya, T. G. 2020, The Chitosan-Sodium Alginat Submicro Particles Loading Herbal of Ethanolic Extract of Leaves Senna

- Alata. L for Curing of Bacterial Infection on Skin, *Science and Technology Indonesia*, 5(3): 85-89
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. (2012), Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Pengantaran Obat, *Majalah Farmasetik*, 8:1.
- Marcherya A, Rodiani, Prabowo AY. 2018, Khasiat Senam Hamil Sebagai Terapi dan Pencegahan Diabetes Melitus Gestasional. *Majority*. Maret, 7 (2): 273-27.
- Mardikasari, S, A., Suryani, Marwah P. 2020, Preparasi dan Karakterisasi Mikrokapsul Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Natrium Alginat dengan Metode Gelasi Ionik, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 18(2): 192-197.
- Marzio, Francesco. 2018, Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives, Department of Pediatrics, *University of Chieti*, Italy, 4(2): 297-304.
- Mishra, K., Nishu, D., Samarjeet, S., Qibo, Z., Walaa, F., Fabrizio, S. 2011, Ionic Liquid-Based Polymer Nanocomposites for Sensors, Energy Biomedicine, and Environmental Applications: Roadmap to the Future. *Advanced Science*, 9(2): 1-50.
- Mohanraj, V.J. and Y. Chen. 2016. Nanoparticles: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5 :1.
- Mohanty, S.U., Faisal, R.A., Ali, M., Adnan, A., Alireza, K., Stefan, I. 2021, Physicochemical Characterization of Zirconia Nanoparticle-Based Sodium Alginate Polymer Suspension for Enhanced Oil Recovery, *ACS Publications*, 35(1): 9389–19398.
- Motwani, S.k., Shruti, S., Sushma, T., Kanchan, K., Farhan, F. 2017, Chitosan-sodium alginate nanoparticle as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation, and in vitro characterisation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68 (2): 513–525.
- Mukhlisah, A. N., 2014, Pengaruh Level Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan Lama Penyimpanan yang Berbeda Terhadap Kualitas Telur Itik, [Skripsi], Jurusan Teknologi Hasil Ternak, Fakultas Peternakan, Universitas Hasanuddin. Tidak dipublikasikan.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 8(2), 361 – 367.
- Nasution, N., Aidah, F. 2014, Sintesis Nanopartikel TiO_2 Fasa Rutile Dengan Metode Kopresipitasi, *Jurnal Ilmu Fisika dan Teknologi*, 2(2): 18-25

- Nur'aini, T.T. 2013, *Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia di dalam Ekstrak Etanol dari Kulit Luar, Kulit Keras dan Daging Buah pada Melinjo*. [Skripsi tidak diterbitkan], Universitas Indonesia, Jakarta.
- Nurkhanifah, S. 2020, Rasio Natrium Karbonat Dalam Ekstraksi Berpengaruh Pada Mutu Natrium Alginat Sargassum Muticum, *Jurnal Teknosains*, 10(1): 10-18.
- Patil, J.S., Kamalapur, S, C., Marapur, D, V., Kadam. 2015, Ionotropic Gelation and Polyelectrolyte Complexation: The Novel Techniques to Design Hydrogel Particulate Sustained, Modulated Drug Delivery System: A Riviw, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructure*, 5(1): 241-248.
- Qureshi, D., Suraj, K, N., Arfat, A., Sirsendu, S, R., Doman, K., Thi, T., Kunal, P., 2020, Introduction of Biopolymers: Food and Biomedical Applications, Department of Biotechnology and Medical Engineering, National Institute of Technology, Rourkela, Odisha, India.
- Rachmawati, A. L., & Surini, S. (2018). Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Sambungsilang Gom Xantan dan Gom Akasia Untuk Penghantaran Insulin Oral. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 5(3), 159-168.
- Ramdhan, T., Su Hung, C., Sangeeta, P., Bheah, B. 2020, Physical and Mechanical Properties of Alginate Based Composit Gels, *Trends in food Science & Technology*, 150-159.
- Raymon C. Rowe, Paul J. Sheskey and marian E Quinn. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, London, Inggris.
- Rehani, P, R., Hanna, I., Motowo, N., Tohru, T. 2019, Safety and Mode of Action of Diabetes Medications in comparison with 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA). *Journal of Diabetes Research*, 1(2): 1-10.
- Rejeki, P.S., Eka, A.C.P., Rizka, E.P. 2018, *Ovariectomi pada Tikus dan Mencit*, Airlangga University press, Surabaya, Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheskey, P., Quinn, M., 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Rusdi, Muhammad. 2017, Karakteristik Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Formulasi Nanoemulsi Pewarna Alam Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan Linn*), *Jurnal Pertanian Terpadu*, 5(2): 115-127.
- Sahid, A, P, N., Etisa, M. 2016, Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin, *Journal of Nutrition Collage*, 5(2): 51-57.

- Samudra, G.A., Nurfitri, R., Fathnur, S, K., Gina, L. 2021, Formulasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Metanol Alga Laut Coklat (*Sargassum hystrix*) dengan Metode Gelasi Ionik, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1): 92-99.
- Sandhar, H.K., Kumar, B., Prasher, R., Tiwari, P., Salhan, M. & Sharma, P. 2011, A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids, *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1(1): 25 – 41.
- Saputra N., Suartha I., dan Dharmayudha A. 2018 Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2): 116-21.
- Septiani, Shanti. 2011, Formulasi Sediaan Masker Gel Antioksidan dari Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum Gnemon Linn.*), *Students e-journal*, 1(1): 1-27.
- Setiabudi, D.A. & Tukiran. 2018, Uji skrining fitokimia ekstrak methanol kulit batang tumbuhan klampok watu (*Syzygium litorale*), *Journal of Chemistry*, 6(3): 155 – 160.
- Shangyong, L., Hui Zhang., Kaiwei, C., Mengfei, J., Ningning, H., Zhou, Z., Myeong, S. 2022, Applications of Chitosan/Alginate Nanoparticle in Oral Drug Delivery Systems: Prospects and Challenges, *Drug Delivery*, 29(1): 1142-1149.
- Shnoudeh, A.J., Hamad., Ruwaida., Abdo, L.Q., Yousef, J.A. 2019, *Synthesis, Characterization, and Appication of Metal Nanoparticles*, Biomaterials and Bionanotechnology.
- Simanjuntak, M.R. 2008, Ekstraksi dan Fraksinasi Komponen Ekstrak Daun Tumbuha Senduduk (*Melastoma malabathricum L.*) Serta Pengujian Efek Sediaan Krim Terhadap Penyembuhan Luka Bakar. [Skripsi] Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara. Tidak dipublikasikan.
- Simatupang, R., Mita, K. 2023, Penyuluhan Tentang Diabetes Melitus pada Lansia Penderita DM, *Jurnal Pengabdian Mandiri*, 2(3): 849-857.
- Simi, S., Saraswati, R., Sankar, C., Krishnan, P., Ameena, K. 2020, Formulation and evaluation of Albendazole microcapsule using chitosan, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 374-378.
- Sousa, F., Rui, P, M., Elias, M., Claudia, M., Bruno, S. 2018, Therapeutic Monoclonal Antibodies Delivery for the Glioblastoma Treatmen, *Instituto de Investigac ao e Inovacao em Sau´de, Universidade do Porto*, Porto, Portugal, Hal 61-76.

- Sreekumar, S., Goycoolea, F. M., Moerschbacher, B. M., & Rivera-Rodriguez, G. R. 2018. Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano-and microparticles. *Scientific reports*, 8, 1-11.
- Tamilarasi, G., Govindaraj, S., Krishan, M., Siddan, G., Veerachamy, A., Viswas, R. 2023, Advances in Electrospun Chitosan Nanofiber Biomaterials for Biomedical Applications, *Royal Society of Chemistry*, 4(1): 3114-3139.
- Tjay, T.H., Rahardja, K. 2007, *Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*, Edisi ke-6, Alex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Tjitrosoepomo, gembong. 2010, *Taksonomi Tumbuhan Spermatophyta*, Gajah Mada University press, Yogyakarta.
- Trisnawati, S.K., Soedijono S. 2013, Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5(1): 6-11.
- Udayani, N.W., Herleey, M. 2016, Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal dengan Kombinasi pada Pasien DM Tipe 2 di UPT. Puskesmas Dawan II Kabupaten Klungkungan Periode November 2015-Februari 2016, *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2): 47-52.
- Wahdaningsih, E., Eka, K., Robiyanto. 2020, Profil Hematologi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Bawang Dayak (*Eleutherine americana* (Aubl.) Merr. ex K.Heyne.), *Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2): 332-342.
- Wahyuni, Y.S. 2021, Uji Mutu Ekstrak Etanol Daun Senggani (*Melastoma Candidum D.Don*) Berdasarkan Parameter Spesifik, *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, 5 (2): 121-127.
- Wulandari, L., Ari, S., Nuri, P. 2020, Penentuan Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Daun Kepundung (*Baccaurearacemosa* Muell.Arg.) Secara In Vitro, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1): 60-66.
- Yadollahi, S., Vasilev, K., Simovic, S. 2015 Nanosuspension Technologies for Delivery of Poorly Soluble Drugs, *Hindawi Publishing Corporation Journal of Nanomaterial*, 2(3): 1-13.
- Yanat, M., Karin, S. 2021, Preparation Methods and Applications of Chitosan Nanoparticles; With an Outlook Toward Reinforcement of Biodegradable Packaging, *Reactive and Functional Polymers*, Hal 1-12.
- Yasmin, R.B., Sani, E.P., Gita, C.E. 2022, Formulasi dan Karakterisasi Fitosom Mengandung Ekstrak Etanol Kulit Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), 2(2): 438-444.
- Zhang, Y., Wyu., GLv., J Zhu., W Wang., and X Ma. 2011, *The Artificial Organ Cell: Encapsulation*, Chinese Academy of Sciences, Dalian, China.