

**UJI KEMAMPUAN SUBMIKRO PARTIKEL
CHITOLIGOSACCHARIDE DALAM MENSTIMULASI
PERTUMBUHAN PROBIOTIK *Lactobacillus casei strain Shirota***

SKRIPSI

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



Oleh :

DHETA UMI CAHYA

08061181722027

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

2022

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : UJI KEMAMPUAN SUBMIKRO PARTIKEL
CHITOLIGOSACCHARIDE DALAM
MENSTIMULASI PERTUMBUHAN PROBIOTIK
Lactobacillus casei strain Shirota

Nama Mahasiswa : DHETA UMI CAHYA
NIM : 08061181722027
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Ujian Sidang Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 14 Desember 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 8 Januari 2022

Ketua:

1. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231992032003

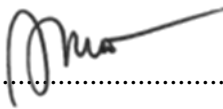
(.....)

Anggota:

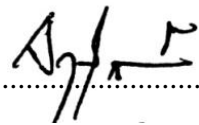
1. Adik Ahmadi, M.Si., Apt.
NIP. 199003232019031017

(.....)

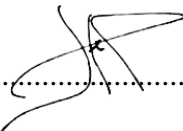
2. Prof. DR. Muharni, M.Si.
NIP. 196903041994122001

(.....)

3. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 199201182019032023

(.....)

4. Annisa Amriani, S. M.Farm., Apt.
NIP. 198412292014082201

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

JURUSAN FARMASI
Dr. ret. apt. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI KEMAMPUAN SUBMIKRO PARTIKEL
CHITOLIGOSACCHARIDE DALAM
MENSTIMULASI PERTUMBUHAN PROBIOTIK
Lactobacillus casei strain Shirota

Nama Mahasiswa : DHETA UMI CAHYA

NIM : 08061181722027

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Ujian Sidang Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 November 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 30 November 2021

Pembimbing:

1. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231992032003

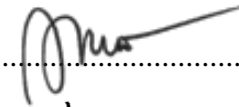
(.....)

2. Adik Ahmadi, M.Si., Apt.
NIP. 199003232019031017

(.....)

Pembahas:

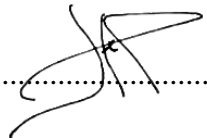
1. Prof. DR. Muharni, M.Si.
NIP. 196903041994122001

(.....)

2. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.
NIP. 199204142019032031

(.....)

3. Annisa Amriani, S. M.Farm., Apt..
NIP. 198412292014082201

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

JURUSAN FARMASI
Dr. ret. ngt. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Dheta Umi Cahya

NIM : 08061181722027

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar keserjanaan 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.

Indralaya, 8 Januari 2022

Penulis,



Dheta Umi Cahya

NIM. 0806118172202

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

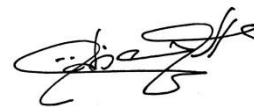
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawahini:

Nama Mahasiswa : Dheta Umi Cahya
NIM : 08061181722027
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-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Kemampuan Submikro Partikel *Chitooligosaccharide* Dalam Menstimulasi Pertumbuhan Probiotik *Lactobacillus casei strain Shirota*” 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, 8 Januari 2022
Penulis,



Dheta Umi Cahya
NIM. 08061181722027

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada ayah, ibu, kakak-kakak dan adik-adikku tersayang, seluruh keluarga yang aku sayangi, dan para sahabat seperjuanganku Farmasi Unsri 2017, serta Almamaterku

“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kadar kesanggupannya” (Q.S Al-Baqarah: 286)

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu, Allah mengetahui, sedangkan kamu tidak mengetahui” (Q.S Al-Baqarah: 216)

“Sesungguhnya jika kamu bersyukur, niscaya Aku akan menambah (nikmat) kepadamu, tetapi jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), maka pasti azab-Ku sangat berat” (Q.S Ibrahim: 7)

“Jika harapan adalah sebuah impian, maka ketenanganlah yang dibutuhkan untuk mencapainya”

“Kesulitan bukan untuk ditangisi tapi untuk dihadapi dengan kesabaran dan keyakinan bahwa kamu mampu melaluinya”

“Prayer clears the mist and brings back peace to the soul. Every morning, every evening let the heart sing, La ilaha il Allah. There is no reality but God”

Motto:

“Do something today that your future self will thank you for”

(Sean Patrick Flanery)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul **“Uji Kemampuan Submikro Partikel *Chitooligosaccharide* Dalam Menstimulasi pertumbuhan Probiotik *Lactobacillus casei strain Shirota*”** Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi 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. Allah SWT, Atas berkat rahmat dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi, dan berkat bantuan-Nya juga penulis tetap sehat walafiat hingga saat ini.
2. Kedua orang tuaku, Ayah (Marzuki) dan Ibu (Surtiana) yang teramat Ajah cintai. Terima Kasih telah mendukung dengan sepenuh hati dan doa di setiap jalan kehidupanku agar dapat bertumbuh lebih kuat dan dewasa. Ayahku sebagai suporter yang visioner pada kehidupan anak perempuannya dengan segala nasihat baiknya. Ibuku terima kasih sudah menjadi Ibu terhebat, penyabar, penguat dan ibu yang selalu ada buat ku. Terima kasih untuk Ayah dan Ibu telah menguatkan, memotivasi, mendukung serta selalu mendoakanku disetiap sujudmu hingga aku sampai dititik ini dan karna kalian aku bisa menyelesaikan studi.
3. Kakak tercinta (Dheya Akmalia), kedua Adik tercinta (Dhafa Chairunnisa dan Najwa Sadina), dan juga Abang Ali terima kasih sudah selalu mendukung, mendoakan, selalu memberikan canda tawa kepada penulis yang menjadikan motivasi agar penulis cepat menyelesaikan masa studi.
4. Nyaik tersayang terima kasih sudah selalu mendukung serta selalu mendoakan hingga aku sampai dititik ini dan dapat menyelesaikan studi dengan baik.

5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu Dr. Miksusanti, M.Si. selaku dosen pembimbing skripsi pertama dan Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing skripsi kedua yang bersedia meluangkan waktu dan kesabarannya untuk membimbing penulis. Terima kasih atas nasihat, motivasi, ilmu dan saran yang sangat membantu dari tahap pengerjaan proposal, penelitian, hingga akhirnya skripsi ini terselesaikan.
7. Ibu Prof. DR. Muharni, M.Si., Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt., dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm., Apt. selaku dosen pembahas Terima kasih atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
8. Ibu DR. Budi Untari, M.Si, Apt.. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
10. Seluruh staf analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri) yang sudah sangat membantu penulis menyelesaikan penelitian dan dengan sabar meminjamkan alat dan bahan yang penulis butuhkan.
11. Seluruh staf administrasi Jurusan Farmasi (Kak Ria dan Kak Erwin) yang sudah banyak membantu terkhusus mengenai legalisasi surat-menyurat yang dibutuhkan selama proses penyelesaian skripsi ini.
12. Rekan seperjuangan selama penelitian Submikro Partikel *Chitooligosaccharide, one and only* Ropiana Purwaningsih yang telah banyak membantu selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini. Menemani penulis dalam penyusunan skripsi ini selama suka dan duka. Berjuang dan belajar bersama mengenai kesulitan yang ditemukan dalam proses pengerjaan skripsi. Terima kasih atas waktu dan semua bantuannya.

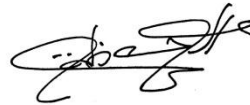
Terima kasih sudah menjadi pendengar yang baik terhadap keluh kesah penulis, dan yang selalu sabar menghadapi sifat penulis.

13. Sahabat seperjuangan di Farmasi, OMLET FARM (Fadila Kurnia, Ghina Raudya, Hibsah, Nurkholik, Prantara Ardi, Puspa Yunita, Ropiana Purwaningsih, Siti Nurhaliza serta Gladys Debora) beruntung telah dipertemukan dengan manusia *random* seperti kalian yang menghibur disaat lelahnya menghadapi perkuliahan di Farmasi. Terima kasih kepada kalian semua atas kehadiran, kerja sama, diskusi, canda, tawa, dan segenap kisah, mulai dari hal besar sampai kecil. Terima kasih telah berbagi kebahagiaan dan saling memikul kesulitan bersama-sama. Semoga kalian bahagia dan sukses di masa selanjutnya. Semangat untuk kita semua, *See you on top guys*.
14. Teman seperjuangan Farmasi angkatan 2017 terutama kelas A retjeh (Farmasi 17 A) yang tetap kompak mulai dari awal perkuliahan sampai saat ini. Terima kasih atas canda tawa yang diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan ini.
15. Kakak asuh (Qadruddani, S.Farm) Terima kasih karena selalu memberikan bantuan dan dukungan agar penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
16. Kakak kakak farmasi angkatan 2013, 2014, 2015, dan 2016 Terima kasih atas bantuannya selama masa perkuliahan dan telah berbagai pengalaman selama masa perkuliahan ini. Adik Adik farmasi 2018, 2019, dan 2020 yang juga mendoakan dan membantu.
17. Sahabat sahabat tersayangku (Dinda Gustia, Dini Wijayanti, Lutvia Yundi, Riska Adellia, Farhan Alfarisi, dan Adit Toyo) terima kasih telah menemani dan membantu penulis dari keadaan suka maupun duka, yang selalu bisa meluangkan waktunya, yang selalu siap mendengarkan curhatan penulis, dan yang selalu mau untuk direpotkan. *Love you all*.
18. Semua pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak bisa disebut satu persatu.
19. *Last but not least, I wanna thank me, for believing in me, for doing all this hard work, for having no days off, for never quitting, for always being a giver & trying to give more than I receive, I wanna thank me for trying to do more right than wrong and for just being me at all times.*

Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala 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. Hanya kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 8 Januari 2022

Penulis,



Dheta Umi cahya

NIM. 08061181722027

***Chitooligosaccharide* Submicroparticle Ability Test in Stimulating Probiotic Growth *Lactobacillus casei* Shirota strain**

Dheta Umi Cahya

08061181722027

ABSTRACT

Chitooligosaccharide is a chitosan derived compound resulting from the deacetylation of chitin which has great potential as a natural source of prebiotics due to its indigestible nature and beneficial effects on probiotic bacteria. This study aims to determine the effect of submicroscopic *Chitooligosaccharide* in stimulating the growth of *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Chitooligosaccharide* submicroparticle preparation using sodium alginate as polymer and 20 μ L CaCl_2 0.018 M as crosslinker using ionic gelation method. The three formulas used variations in the weight of sodium alginate as much as 1.6; 3.2 and 4.8 mg. The best formula was found in the weight of sodium alginate 4.8 mg which had a percent encapsulation efficiency of 90.72% with a particle size characteristic of 556.8 nm; PDI value is 0.540 and zeta potential is +36.1 mV. The results of the bacterial growth activity test showed that *Chitooligosaccharide* submicro-particles could increase the growth of *Lactobacillus casei* by 6.0×10^8 CFU/mL (13%) compared to *Chitooligosaccharide* without encapsulation of 5.3×10^8 CFU/mL. *Chitooligosaccharide* submicro particle stability test using heating-cooling method for 6 cycles with the results of the percent encapsulation efficiency (%EE) of 89.97; 70.56; 53.81; 30.45; 22.98 and 16.16% showed a decrease in the percentage of encapsulation efficiency in submicroparticle preparations.

Key word(s): *Chitooligosaccharide*, *Lactobacillus casei* strain Shirota, Submicroparticles, Sodium Alginate.

**Uji Kemampuan Submikro Partikel *Chitooligosaccharide* Dalam
Menstimulasi Pertumbuhan Probiotik *Lactobacillus casei strain Shirota***

**Dheta Umi Cahya
08061181722027**

ABSTRAK

Chitooligosaccharide merupakan senyawa turunan kitosan hasil dari proses deasetilasi kitin yang memiliki potensi besar sebagai sumber prebiotik alami karena sifatnya yang tidak dapat dicerna dan efek menguntungkan pada bakteri probiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh submikro *Chitooligosaccharide* dalam menstimulasi pertumbuhan bakteri *Lactobacillus casei strain Shirota*. Preparasi submikro partikel *Chitooligosaccharide* menggunakan natrium alginat sebagai polimer dan CaCl_2 0,018 M sebanyak 20 μL sebagai *crosslinker* dengan menggunakan metode *gelasi ionic*. Ketiga formula menggunakan variasi berat natrium alginat sebanyak 1,6; 3,2 dan 4,8 mg. Formula terbaik didapatkan pada berat natrium alginat 4,8 mg yang memiliki persen efisiensi enkapsulasi sebesar 90,72% dengan karakteristik ukuran partikel 556,8 nm; nilai PDI 0,540 dan zeta potensial +36,1 mV. Hasil uji aktivitas pertumbuhan bakteri menunjukkan bahwa submikro partikel *Chitooligosaccharide* dapat meningkatkan pertumbuhan *Lactobacillus casei* sebesar $6,0 \times 10^8$ CFU/mL yakni (13%) dibandingkan dengan *Chitooligosaccharide* tanpa enkapsulasi sebesar $5,3 \times 10^8$ CFU/mL. Uji stabilitas submikro partikel *Chitooligosaccharide* menggunakan metode *heating-cooling* selama 6 siklus dengan hasil persen efisiensi enkapsulasi (%EE) sebesar 89,97; 70,56; 53,81; 30,45; 22,98 dan 16,16% menunjukkan adanya penurunan persen efisiensi enkapsulasi pada sediaan submikro partikel.

Kata kunci: *Chitooligosaccharide*, *Lactobacillus casei strain Shirota*, submikro partikel, natrium alginat.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Probiotik.....	7
2.1.1 Manfaat Probiotik	8
2.1.2 Mekanisme Kerja Probiotik.....	9
2.2 Bakteri Asam Laktat	10
2.3 <i>Lactobacillus casei</i>	11
2.3.1 Taksonomi <i>Lactobacillus casei</i>	11
2.3.2 Pengendalian Pertumbuhan <i>Lactobacillus casei</i>	12
2.4 Prebiotik.....	12
2.5 <i>Chitooligosaccharide</i>	14
2.5.1 <i>Chitooligosaccharide</i> Sebagai Prebiotik	16
2.6 Metode Gelasi Ionik.....	17
2.6.1 Kelebihan dan Kekurangan Mikroenkapsulasi	18
2.6.2 Natrium Alginat	19
2.6.3 Kalsium Klorida.....	21
2.7 Karakterisasi Submikro Partikel	21
2.7.1 Ukuran Partikel dan Indeks Polydispersitas	22
2.7.2 Zeta Potensial.....	24
2.7.3 Persen Efisiensi Enkapsulasi	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1 Waktu dan Tempat.....	27
3.2 Alat dan Bahan.....	27
3.2.1 Alat.....	27
3.2.2 Bahan	27
3.2.3 Bakteri Uji	28

3.3	Preparasi Bahan	28
3.3.1	Preparasi <i>Chitooligosaccharide</i>	28
3.3.2	Preparasi Natrium Alginat	28
3.3.3	Preparasi Kalsium Klorida	29
3.4	Pembuatan Submikro Partikel <i>Chitooligosaccharide</i>	29
3.5	Karakterisasi Partikel	30
3.5.1	Purifikasi Submikro Partikel dan Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	30
3.5.2	Penentuan Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i>	31
3.5.3	Uji Pelepasan Secara <i>In Vitro</i>	31
3.5.4	Uji Stabilitas Partikel Metode <i>Heating-Cooling</i>	32
3.6	Preparasi Media Kultur	32
3.6.1	Pembuatan Media MRSA dan MRSB	32
3.6.2	Peremajaan Bakteri <i>Lactobacillus casei strain Shirota</i>	33
3.6.3	Pembuatan Suspensi Bakteri Uji	33
3.6.4	Uji Pengaruh Submikro COS Terhadap Jumlah Bakteri <i>Lactobacillus casei strain Shirota</i>	34
3.6.5	Perhitungan Jumlah Sel	34
3.7	Analisis Data	34
3.7.1	Analisis Data hasil Penentuan Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> dan Zeta Potensial	34
3.7.2	Analisis Data Hasil Uji Stabilitas	34
3.7.3	Analisis Data Hasil Uji Pertumbuhan <i>Lactobacillus casei strain Shirota</i> dengan Metode TPC (<i>Total plate Count</i>)	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		36
4.1	Preparasi Bahan	36
4.2	Pembuatan Submikro Partikel <i>Chitooligosaccharide</i>	37
4.3	Karakterisasi Partikel	39
4.3.1	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi Partikel	39
4.3.1.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	39
4.3.1.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi	40
4.3.1.3	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	40
4.3.2	Ukuran partikel dan <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI)	44
4.3.3	Zeta Potensial	45
4.4	Uji Pengaruh Submikro <i>Chitooligosaccharide</i> Terhadap Jumlah Bakteri <i>Lactobacillus casei strain shirota</i>	46
4.5	Uji Pelepasan Secara <i>In Vitro</i>	50
4.6	Uji Stabilitas dengan Metode <i>Heating-Cooling</i>	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		53
5.1	Kesimpulan	53
5.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA		55
LAMPIRAN		64
DAFTAR RIWAYAT HIDUP		97

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula Submikro.....	29
Tabel 2. Kelompok Pengujian <i>Chitooligosaccharide</i>	33
Tabel 3. Persen Efisiensi Enkapsulasi Submikro <i>Chitooligosaccharide</i>	42
Tabel 4. Hasil Pengukuran PSA	44
Tabel 5. Pertumbuhan Bakteri <i>Lactobacillus casei strain Shirota</i>	48
Tabel 6. Persen EE Uji Pelepasan <i>In Vitro</i> Formula Terbaik	50
Tabel 7. Hasil Uji Stabilitas Metode <i>Heating-Cooling</i>	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. <i>Lactobacillus casei</i>	10
Gambar 2. Struktur a)Kitin, b)Kitosan, c) <i>Chitooligosaccharide</i>	15
Gambar 3. Ilustrasi Matriks Submikro Metode Gelasi Ionik	18
Gambar 4. Struktur Natrium Alginat	19
Gambar 5. Grafik <i>Polydispersity Index</i>	22
Gambar 6. Skema Ilustrasi Partikel	24
Gambar 7. Kurva Zeta Potensial	25
Gambar 8. Ilustrasi Submikro Partikel <i>Chitooligosaccharide</i>	30
Gambar 9. Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi	43
Gambar 10. Grafik Pertumbuhan Bakteri <i>Lactobacillus casei strain Shirota</i> .	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	63
Lampiran 2. Preparasi Bahan Submikro Partikel	64
Lampiran 3. Pembuatan Submikro Partikel	65
Lampiran 4. Sertifikat Analisis <i>Chitooligosaccharide</i>	66
Lampiran 5. Sertifikat Analisis Natrium Alginat	67
Lampiran 6. Sertifikat Analisis Kalsium Klorida	68
Lampiran 7. Perhitungan Bahan	69
Lampiran 8. Proses Pembuatan Submikro Partikel	71
Lampiran 9. Skema Penentuan Persen EE Formula Terbaik	72
Lampiran 10. Penentuan Kurva Baku	73
Lampiran 11. Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	76
Lampiran 12. Analisis Statistik Persen Efisiensi Enkapsulasi	77
Lampiran 13. Karakteristik Submikro Partikel	78
Lampiran 14. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel dan PDI	79
Lampiran 15. Hasil Pengukuran Zeta Potensial	80
Lampiran 16. Skema Uji Pertumbuhan Bakteri <i>L.casei</i>	81
Lampiran 17. Uji Pertumbuhan Bakteri <i>L.casei strain Shiota</i>	82
Lampiran 18. Perhitungan Pengenceran Uji Pertumbuhan Bakteri	88
Lampiran 19. Sertifikat Biakan Murni <i>Lactobacillus casei</i> FNCC-0090	89
Lampiran 20. Analisis Statistik Uji Pertumbuhan Bakteri	90
Lampiran 21. Skema Pengujian Pelepasan <i>In Vitro</i> Formula Terbaik	91
Lampiran 22. Analisis Uji Pelepasan <i>In Vitro</i> Formula Terbaik	93
Lampiran 23. Uji Stabilitas Formula Terbaik	94
Lampiran 24. Analisis Uji Stabilitas Formula Terbaik	95

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis Of Variance</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
COS	: <i>Chitooligosaccharide</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
mV	: <i>Milivolt</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Efisiensi Enkapsulasi</i>
kHz	: <i>Kilohertz</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
Nm	: <i>Nano Meter</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
P-value	: <i>Probability Value</i>
R	: <i>Regresi</i>
RPM	: <i>Rotation Per Minute</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SPSS [®]	: <i>Statistical Package for teh Social Sciences</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
°C	: <i>Derajat Celcius</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Probiotik ialah bakteri hidup yang diberikan sebagai suplemen makanan yang mempunyai pengaruh menguntungkan pada kesehatan manusia dan binatang, dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal. Mikroflora yang digolongkan sebagai probiotik adalah mikroba yang memproduksi asam laktat terutama dari golongan *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* atau dikenal dengan BAL (Bakteri Asam Laktat). Salah satu golongan dari *Lactobacillus* adalah *Lactobacillus casei strain Shirota* (LcS). Pertumbuhan BAL di usus manusia dapat distimulasi dengan cara memberikan substrat yang dapat dicerna oleh bakteri tersebut sehingga populasinya meningkat sehingga dapat melawan bakteri patogen. Substrat yang digunakan oleh bakteri asam laktat (BAL) untuk dapat menstimulasi pertumbuhannya dikenal dengan nama prebiotik (Ide, 2008).

Mengonsumsi langsung makanan yang mengandung probiotik merupakan salah satu cara untuk dapat meningkatkan jumlah bakteri baik dalam usus, tetapi seringkali cara ini tidak efektif karena dapat menimbulkan efek gangguan gastrointestinal seperti keadaan perut kembung, mual, feses lembek dan taste disturbance (Doron *et al.*, 2016), cara lainnya adalah dengan memberikan nutrisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri baik dalam usus atau BAL yang disebut prebiotik (Soeharsono, 2010). Menurut Pertiwi (2008) Prebiotik merupakan makanan yang tidak dapat dicerna, yang membawa manfaat kepada host dengan secara selektif menstimulasi pertumbuhan dan atau aktivitas bakteri

yang bermanfaat terbatas di dalam usus sehingga dapat meningkatkan kesehatan manusia.

Salah satu upaya yakni diperlukannya eksplor prebiotik alami, salah satunya kitosan dan turunannya. Menurut Kurniasih *et al.* (2011) bahwa kitosan merupakan poli (2-deoksi-2-asetilamin-2-glukosa) dan poli (2deoksi-2 aminoglukosa) yang berikatan secara (1-4) β -glikosidik. Berdasarkan strukturnya kitosan memiliki kecenderungan berperan sebagai substrat dari bakteri yang bersifat menguntungkan. Hal ini senada dengan pernyataan Wijaya *et al.* (2017) bahwa prebiotik berfungsi menyediakan substrat untuk probiotik.

Chitooligosaccharide (COS) adalah senyawa turunan dari kitosan hasil proses deasetilasi kitin dan merupakan senyawa kompleks golongan glikoprotein yang memiliki ikatan 1,4 glukosamin dan mampu bersifat antimikrobia. Hasil hidrolisis parsial dari kitosan menghasilkan *chitooligosaccharide* (COS) yang memiliki kelompok fungsional kitosan induk dengan keunggulan dapat larut dalam air, meningkatkan aktivitasnya dalam banyak efek biologis (Liaqat dan Eltem, 2018). COS memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai prebiotik, karena sifatnya tidak dapat dicerna dan efek menguntungkan pada bakteri probiotik bersama dengan efek penghambatan pada patogen usus. Potensi prebiotik COS dengan DP 2–8, massa molekul <1.5 kDa dan DD 99,9% ditemukan dapat merangsang pertumbuhan *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* (Lee *et al.*, 2002).

Penerapan COS sebagai prebiotik telah dipelajari oleh beberapa orang peneliti dan data yang diperoleh menunjukkan variasi efektivitas tergantung pada

sifat fisikokimia COS yang digunakan dan mikrobiota / *strain* probiotik yang diteliti. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Liang *et al.* (2013) mengungkapkan bahwa COS telah merangsang pertumbuhan *Lactobacillus kefir* dan *Lactobacillus paracase*. Hasil penelitian Puspita dan Agnes (2010) menunjukkan *chitooligosaccharide* (COS) dapat digunakan sebagai prebiotik alami dalam yoghurt sebagai pangan fungsional. Saat ini probiotik dan prebiotik membutuhkan perhatian penuh untuk tetap bertahan dalam industri makanan dan bidang medis. Mikroenkapsulasi dilakukan secara umum untuk memberikan lapisan pelindung pada probiotik dan prebiotik sehingga menyelamatkan dari lingkungan yang rusak, dengan demikian dapat meningkatkan stabilitasnya, memperpanjang umur simpan inti dan memberikan pelepasan yang terkontrol (Ravi *et al.*, 2013).

Mikroenkapsulasi terdiri dari permeabel, bulat dan dinding membran yang kuat. Alginat adalah salah satu zat yang paling umum digunakan untuk mikroenkapsulasi senyawa bioaktif, karena dapat melindungi dari gangguan kondisi lingkungan dan menyediakan pelepasan enkapsulant yang terkontrol (Anbinder *et al.*, 2011). Natrium alginat adalah bahan enkapsulasi *food grade* yang telah digunakan untuk melindungi organisme probiotik maupun prebiotik selama proses dan penyimpanan sehingga lebih stabil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membuktikan kemampuan senyawa *chitooligosaccharide* dalam bentuk submikro partikel sebagai prebiotik dalam menstimulasi pertumbuhan bakteri probiotik *L.casei strain Shirota*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan maka didapat beberapa rumusan masalah antara lain:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi natrium alginat terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel *chitooligosaccharide*?
2. Berapakah nilai ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial pada formulasi terbaik sediaan submikro partikel *chitooligosaccharide*?
3. Bagaimana pertumbuhan bakteri *Lactobacillus casei strain Shirota* setelah diberi prebiotik *chitooligosaccharide* terkapsulasi dengan na-alginat?
4. Bagaimana stabilitas formula terbaik submikro partikel *gelasi ionic chitooligosaccharide* yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Menentukan pengaruh konsentrasi natrium alginat terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel *chitooligosaccharide*.
2. Menentukan nilai ukuran partikel, PDI, dan zeta potensial pada formulasi terbaik submikro partikel *chitooligosaccharide*.
3. Menentukan kemampuan pertumbuhan bakteri *Lactobacillus casei strain Shirota* setelah diberi prebiotik *chitooligosaccharide* terkapsulasi dengan na-alginat.
4. Mengetahui stabilitas formula terbaik submikro partikel *gelasi ionic chitooligosaccharide* yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat bermanfaat untuk menambah ilmu pengetahuan tentang submikro *chitooligosaccharide* sebagai prebiotik yang mampu menstimulasi pertumbuhan probiotik yang nantinya dapat dikembangkan menjadi prebiotik pilihan untuk membantu menstimulasi pertumbuhan BAL di usus manusia. Selain itu, dari penelitian ini diharapkan dapat memperkuat kajian ilmiah mengenai pengaruh proses kapsulasi prebiotik *chitooligosaccharide* dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri., Nitika. 2012, Microencapsulation – a novel approach in drug delivery: A Review, *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2(1)**: 1-20.
- Allen, L.V., Nicholas, G.P., & Ansel, H.C. 2011, *Ansel's pharmaceutical dosage form and drug delivery system*, diterjemahkan oleh Lucia Hendriati, Kuncoro Foe, EGC, Jakarta, Hal. 289.
- Anbinder, P.S., Deladino, L., Navarro, A.S., Amalvy, J.I., & Martino, M.N. 2011, Yerba mate extract encapsulation with alginat and chitosan systems: interactions between active compound encapsulation polymers, *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences*, **1(4)**: 80-87.
- Antarini, A.A.N. 2011, Sinbiotik antara prebiotik dan probiotik, *J Ilmu Gizi*, **2(2)**: 148-155.
- Anusavice, K.J. 2003, *Buku ajar ilmu bahan kedokteran gigi*. Alih Bahasa Budiman JA, Purwoko S., EGC, Jakarta, pp:95-114.
- Atmaram, P., & Pawar. 2007, Effect of core and surface cross-linking on the entrapment of metronidazole in pectin beads, *Acta Pharm*, **58(1)**: 75 – 85.
- Ayuti., Siti, R., Nurliana., Yurliasni., Sugito., & Darmawi. 2016, Dinamika pertumbuhan *lactobacillus casei* dan karakteristik susu fermentasi berdasarkan suhu dan lama penyimpanan, *Jurnal Agripet*, **16(1)**: 23-30.
- Berne, B.J., & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: with application to chemistry, biology and physic*, Dover Publications, New York, USA.
- Champagne, C.P., & Fustier, P. 2007, Microencaptulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods, *Curr.Opin, Biotechnol*, **18(2)**: 184-190.
- Collins, M.D., Gibson, G.R. 1999, Probiotics, prebiotiks and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr*, **69(5)**: 1052s - 1057s.
- Cummings, J.H., Macfarlane, G.T., & Englyst, H.N. 2001, Prebiotik digestion and fermentabilitation, *American Journal of clinical nutrition*, **73(2)**: 415S-20S.
- Delmonda, V.B., Mardiyanto, M., & Rennie, P.N. 2020, Preparasi dan karakterisasi submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus lam*) dengan variasi waktu sonikasi, *Skripsi, S.Farm.*, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika

dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia EdisiIV*, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Doron, S., Snyderman, & David, R. 2016, “*Risk and Safety of Probiotics*”, Clinical Infectious Disease. Oxford University.
- Elizabeth, C.V., & Susan, L. 2010, Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend?, *Ther Adv Gastroenterol*, **3(5)**: 307-319.
- Felicia, R.C., Safitri, R., Syarif, S., & Nurhidayat, M.S.N. 2010, Analisis ekspresi gen mannose specific adhesin yang berkaitan dengan adhesi probiotik di epitel usus pada isolat probiotik *Lactobacillus sp.* dan *Leuconostoc sp.* dengan menggunakan metode reverse transcriptase polymerase chain reaction, *J. Medicinus*, **23(3)**: 20-22.
- Fernandes, J.C., Tavarina, F.K., Soares, J.C., Ramos, Ó.S., Monteiro, M.J., Pintado, M.E., & Malcata, F.X. 2008, Antimicrobial effects of chitosans and Chitoooligosaccharide, upon *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, in food model systems, *Food Microbiology*, **25(7)**: 922-928.
- Forsythe., Steve, J. 2000, *The Microbiology of Safe Food*, Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Fuller, R. 1997, *Probiotic 2: Applications and Practical Aspects*, Great Britain: Chapman & Hall: 439-442.
- Gao, C., Liu, M., Chen, J., & Zhang, X. 2009, Preparation and controlled degradation of oxidized sodium alginate hydrogel, *Polymer Degradation and Stability*, **94(9)**: 1405-1410.
- Gao, L., et al. 2008, Drug Nanocrystals for Formulation of Poorly Soluble Drugs and Its Application as Potential Drug Delivery System, *J. Nanopart. Res*, **10(5)**: 845-862.
- Garrity, G.M., J. A. Bell, & T. G. Lilburn. 2004, *Taxonomic Outline of the Prokaryotes*. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd edition. New York: Springer.
- Guilatt, L.R., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S., & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potential data: the case of cationic emulsions, *J ChemPhys*, **13**: 1-13.
- Harish, K., Varghese, T. 2006, Probiotics in human – evidence based review. *Calicut Medical Journal*, **4(4)**: e3

- Haryono, A., Restu, W.K., & Harmami, S. B. 2012, Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Aluminium Fosfat. *Indonesian J. of Mat. Sci*, **14(1)**: 51 – 55.
- Hasruddin., & Nanda Pratiwi. 2015, Mikrobiologi Industri. Bandung: Alfabeta.
- Holzapfel, W. H., & Schillinger, U. 2002, Introduction to pre-and probiotics. *Food Research International*, **35(2-3)**: 109-116.
- Honary, S., Zahir, F. 2013, Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - A Review (Part 1). *Trop J Pharm Res*, **12(2)**: 265-273.
- Hughenoltz, J., Sybesma, W., Groot, M.N., Wisselink, W., Ladero, V., Burgess, K., *et al.* 2002, Metabolic engineering of lactic acid bacteria for the production of nutraceuticals, *Antonie Van Leeuwenhoek*, **82(1-4)**: 217–235.
- Ide, P. 2008, *Health Secret Of Kefir*. Yogyakarta: Elex Media Komputindo.
- Jahanshahi., & Babaei. 2008, Protein nanoparticle: a unique system as drug delivery vehicles, *Journal Biotechnologi*, **7(25)**: 4926 –4934.
- Jiang, Y., Fu, C., Wu, S., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. 2017, Determination of the deacetylation degree of chitooligosaccharide, *Marine drugs*, **15(11)**: 332.
- Jonassen, H. 2014, *Polysaccharide Based Nanoparticles for Drug Delivery Applications*. Thesis School of Pharmacy, Faculty of Matematics and Natural Sciences, University of Oslo.
- Kim, S.K., & Rajapakse, N. 2005, Enzymatic production and biological activities of chitosan oligosaccharides (COS): A review, *Carbohydrate Polymers*, **62(4)**: 357-368.
- Kleerebezem, M., and J. Hugenholtz. 2003, Metabolic pathway engineering in lactic acid bacteria, *Curr. Opin. Biotechnol.* **14(2)**: 232–237.
- Kurniasih, M., & Kartika, D. 2011, Aktivitas Anti Bakteri Kitosan Terhadap Bakteri *S aureus*, *Molekul*, **4(1)**: 1-5.
- Kurniawan, E. 2012, Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium polifosfat dalam gel verapamil hidroklorida, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Kusnandar, F. 2010, *Kimia Pangan*, Dian Rakyat, Jakarta.

- Lee, H.W., Park, Y.S., Jung, J.S., & Shin, W.S. 2002, Chitosan oligosaccharides, dp 2- 8, have prebiotik effect on the *Bifidobacterium bifidium* and *Lactobacillus sp*, *Anaerobe*, **8(6)**: 319-324.
- Lehninger, A. L. 2005, *Biochemistry*, Worth Publisher, New York, United State.
- Li, X., Piao, X., Kim, S., Liu, P., Wang, L., Shen, Y., & Lee, H. 2007, Effects of chitooligosaccharide supplementation on performance, nutrient digestibility, and serum composition in broiler chickens, *Poultry Science*, **86(6)**: 1107-1114.
- Liang, T. W., Liu, C. P., Wu, C., & Wang, S. L. 2013, Applied development of crude enzyme from *Bacillus cereus* in prebiotiks and microbial community changes in soil, *CarbohydratePolymers*, **92(2)**: 2141–2148.
- Liaqat, F., & Eltem, R. 2018, Chitooligosaccharide and their biological activities: A comprehensive review, *Carbohydrate Polymers*, **184**: 243-259.
- Liu, P., Piao, X., Kim, S., Wang, L., Shen, Y., Lee, H., & Li, S. 2008, Effects of chitooligosaccharide supplementation on the growth performance, nutrient digestibility, intestinal morphology, and fecal shedding of and in weaning pigs, *Journal of Animal Science*, **86(10)**: 2609-2618.
- Lodhi, G., Kim, Y.S., Hwang, J.W., Kim, S.K., Jeon, Y.J., Je, J.Y., & Park, P.J. 2014, Chitooligosaccharide and its derivatives: Preparation and biological applications, *BioMed Research International*, 2014: 1-13.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of Nanoparticulate Formulation Intended for Caffeine Delivery into Hair Follicle *Disertation*, Dr.rere.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Germany.
- Margawani, K.R. 1995, *Lactobacillus casei* galur Shirota (bakteri Yakult), peranannya dalam kesehatan manusia, *Bul. Tek. dan Industri Pangan* **6(2)**: 93-99.
- Martien, R., Adhyatmika., Irianto, I.D.K., Farida, V., & Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai system penghantaran obat, *J. Pharm*, **8**: 133-139.
- Mehta, S., Raghuvanshi, R.S. & Panda, A.K. 1998, Progress of polymerization of D,L-lactide through differential scanning calorimetry and gel permeation chromatography, *Journal of Thermal Analysis*, **52**: 559-564.
- Miksusanti., Saputra, H., Sandi, S., & Hermansyah. 2016, The effect of *Lactobacillus acidophilus* and chito-oligosaccharide on antibacterial activity organic acid production, *Indonesian Journal of Fundamental and Applied Chemistry*, **1(2)**: 29-34.

- Moat, G.A., Foster, W.J., Spector, P.M. 2002, *Microbial Physiology. Fourth edition*, Wiley-Liss, United States of Amerika.
- Mohammed, M., Syeda, J., Wasan, K., & Wasan, E. 2017, An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery, *Pharmaceutical*, **9(4)**: p.53.
- Mohanraj, V.J., & Chen, Y. 2006, Nanoparticles : a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561-573.
- Moradhaseli, S., Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S., & Mehrasa, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (venom derived peptides), *International journal of innovation and applied studies*, **4**: 534-542.
- Morch, Y.A. 2008, *Novel alginate microcapsules for cell threaphy*, NTNU, Trondheim, Norwegia.
- Morishita, T., Y. Deguchi., M. Yajima., T. Sakurae., & T. Yura. 1981, Multiple Nutritional Requirements of Lactobacilli: genetic lesions affecting amino acid biosynthetic pathways, *Journal Bacteriol.* **148(1)** : 64-71.
- Mourya, V.K., Inamdar, N.N., Choudhari, Y.M. 2011, Chitooligosaccharide: Synthesis, characterization and applications, *Polymer Science*, **53(7)**: 583-612.
- Mussatto, S. I., & Mancilha, I. M. 2007, Non-digestible oligosaccharides: a review, *Car-bohydr Polym*, **68(3)**: 587–597.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K.J., & Nair, B., U. 2008, Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates. *Buletin. Mat. Sci*, **31(1)**: 93-96.
- Ningsih, P.N., Sari, R., & Apridamayanti, P. 2018, Optimasi aktivitas bakteriosin yang dihasilkan oleh *lactobacillus brevis* dari es pisang ijo, *Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains*, **7(2)**: 233-242.
- Nurainy, F., Samsul, R., Suharyono., & Ekariza, U. 2018, Karakteristik minuman probiotik jambu biji (*Psidium guajava*) pada berbagai variasi penambahan sukrosa dan susu skim, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. **7(2)**: 47-50.
- Nurhayati, Y., Manaf, A.A., Osman, H., Abdullah, A.B.C., & Tang, J.Y.H. 2016, Effect of chitosan oligosaccharides on the growth of bifidobacterium species, *Malaysian Journal of Applied Sciences*, **1(1)**: 13-23.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P., & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(6)**: 228 –234.

- Park, K., & Yeo, Y. 2007, Microencapsulation technology, in J. Swarbrick (ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edn, Informa Healthcare, New York, chapter Microen-capsulation Technology, pp. 2315–2327.
- Patil, A., Kinoshita, K., Nakamura, H. 2010, Hub promiscuity in protein-protein interaction networks, *IJSM*, 11: 1930-1943.
- Patravale, V.B., Date, A.A., & Kulkarni, R.M. 2004, Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy, *J Pharm Pharmacol*, **56(7)**: 827-840.
- Pelezer, J.M., Chan, E.S.C., Noel, R.K., & Diane, D.E. 1993, *Microbiology Concept and Application*, MC Graw Hill, New York.
- Pertiwi, A. 2008, *Profil Mikloflora Feses dan Usus Tikus Putih (Rattusnorvegicus) dengan Konsumsi Daging yang Difermentasi oleh Lactobacillus plantarum*, Institut Pertanian Bogor, Indonesia.
- Pinilih, P.P. 2014, Optimasi kombinasi matriks natrium alginat dan hydrixypropyl methylcellulose untuk tablet lepas lambat kaptopril dengan system mucoadhesive, *Jurnal Pangan Indonesia*, **21(1)**: 1-14.
- Purnamasari, S.D. 2012, “Formulasi dan uji penetrasi natrium dikofenak dalam emulsi dan mikroemulsi menggunakan virgin coconut oil (VCO) sebagai fase minyak”, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Puspita, H., Agnes, S.H. 2010, *Sintesa Chito-oligosakarida (COS) Dari Limbah Kulit Udang dan Kepiting Sebagai Sumber Prebiotik Alami Serta Efek Sinbiotik Secara In vitro*, Laporan Akhir Prog Kreativitas Mahasiswa Penelitian yang dibiayai oleh Direktorat Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Ditjen DIKTI.
- Rahayu, E.S. 2001, *Potensi dan Peranan Prebiotik dan Probiotik Dalam Makanan Sehat*, Seminar Prebiotik, Probiotik dan Makanan Sehat. Fakultas Biologi Universitas Atmajaya, Yogyakarta.
- Ramadhany, I.P. 2019, ‘Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Ekstrak Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) dengan Variasi Konsentrasi Natrium Alginat Sebagai Penyalut dan Uji Antioksidan’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Ramesh, H.P., & Tharanathan, R.N. 2003, Carbohydrates: the renewable rawmaterials of high biotechnological value, *Critical Reviews in Biotechnology*, **23(2)**: 149–173.

- Ravi, D., Usha, G., & Parthasarathy, R. 2013, Microencapsulation technique for selected probiotics and prebiotiks, *Malaysian Journal of Science*, **32(2)**: 33-38.
- Rawat, M.D., Singh., & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29.
- Roberfroid, M.B. 2000, Chicory fructooligosaccharides and the gastrointestinal tract, *Journal Nutrition*, **16(7-8)**: 677-679.
- Roberfroid, M. 2005, Chitooligosaccharide-type Fructans: *Functional Food Ingredients*. CRC Press, Florida.
- Rowe, R.C., Paul, J., Sheskey., & Marian, E.Q. 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed. London (USA): *The Pharmaceutical Press*.
- Sapana, P. A., Paraag, S.G., Shrivastav, A., & Pankaj, S. 2013, Onotropic gelation: a promising crosslinking technique for hydrogels. *Res Rev J Pharm Nanotechnol*, 2, pp.1-6.
- Schrezenmeir, J., deVrese, M. 2001, Probiotics, prebiotiks and symbiotics approaching a definition. *Am J. Clin Nutr*, **73(2)**: 361s-364s.
- Setiarto, R., Haryo Bimo., Widhyastuti, N., Saskiawan, I., Safitri, R.M. 2016, Pengaruh variasi konsentrasi inulin pada proses fermentasi oleh *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophiles*, *Biopropal Industri*, **8(1)**: 1-17.
- Shah, N.P. 2000, Probiotic bacteria: selective enumeration and survival in dairy foods, *J. Dairy Sci*, **83(4)**: 894-90S.
- Soeharsono, D. 2010, *Probiotik*. Bandung: Widya Padjadjaran.
- Sopandi., Tatang., & Wardah. 2014, *Mikrobiologi Pangan*, Jakarta: Andi Publisher.
- Stomatognatic. 2013, Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran dan aplikasinya, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **10(2)**: 75-81.
- Subaryono. 2010, Modifikasi alginat dan pemanfaatan produknya, *Jurnal Squalen*. **5(1)**: 1-7.
- Suptijah, P., Jacoeb, M.A., & Rachmania. 2011, Karakterisasi nanokitosan cangkang udang *Vannamei* (*Litopenaeus vannamei*) dengan metode gelasi ionic, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, **17(2)**: 78-84.

- Thanh-Sang, V.o., Sekwon, K. 2014, Marine-derived polysaccharides for regulation of allergic responses, *Advances in Food and Nutrition Research*, **73**:1043-4526.
- Thwala, L.N. 2010, *Preparation and characterization of chitosan-alginat nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds*; Dissertation, M.Sc., Chemistry, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasi dalam oseanologi, *Oseana LIPI*, **10(1)**: 39 –47.
- Vandervoort, J., Ludwig, A. 2002, Biocompatible stabilizers in the preparation of PLGA nanoparticles: a factorial design study. *Pharmazie*, **238(1-2)**: 77–92.
- Vaughn, J.M., & Williams, R.O. 2007, Nanopartikel engineering dalam swarbrick james, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3thEd, Volume I, Infora Healthcare, New York, USA
- Vauthier, C., & Bouchemal, K. 2009, Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles, *Pharmaceutical Research*, **26(5)**: 1025-1058
- Wang, X., Du, Y., & Liu, H. 2004, Preparation, characterization and antimicrobial activity of chitosan-Zn complex, *Carbohydr. Polym.* **56(1)**: 21–26.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonic dalam bidang kimia di dalam: Penguasaan IPTEK bahan untuk meningkatkan kualitas produk nasional, Prosiding pertemuan ilmiah IPTEK bahan, Serpong: P3IB batan, 419-424.
- Wijaya. Y., Suprijatna, E., & Kismiati, S. 2017, Penggunaan limbah industri jamu dan bakteri asam laktat (*Lactobacillus sp.*) sebagai sinbiotik untuk aditif pakan terhadap kualitas interior telur ayam ras petelur, *Jurnal Peternakan Indonesia*, **19(2)**: 47-54.