



ARTIKEL REVIEW

Aplikasi Enkapsulasi Selulosa Nanopartikel pada *Nanomedicine*

Yulia Guniawaty¹, Ratnaningsih Eko Sardjono¹, Fitri Khoerunnisa¹

¹ Program Studi Kimia FPMIPA Universitas Pendidikan Indonesia, Indonesia

Koresponden: E-mail: ratnaeko@upi.edu

ABSTRAK

Enkapsulasi digunakan untuk menyulut senyawa obat sehingga dapat berfungsi sebagai penghantar obat (*drug delivery*) dan dapat mengurangi kerusakan pada senyawa obat tersebut. Sebagai enkapsulan dapat digunakan nanoselulosa yang dapat diperoleh dari hidrolisis selulosa. Nanoselulosa memiliki biokompatibilitas baik, *biodegradable*, non-toksik bermanfaat untuk sistem penghantaran obat yang baik. Riset ini merupakan *literature review* dengan model *narrative* dari 6 artikel terindeks scopus Q1-Q2 yang terbit pada 2016-2020. Studi ini dilakukan untuk mengetahui kondisi preparasi nanoselulosa, karakteristik, efisiensi dan hasil uji *drug release* (pelepasan) senyawa obat yang di enkapsulasi menggunakan nanoselulosa. Hasil riset menunjukkan bahwa preparasi nanoselulosa dapat diperoleh dari berbagai sumber selulosa melalui cara kimia (hidrolisis) maupun mekanik yang menghasilkan nanoselulosa berukuran 2-70 nm dengan morfologi berbentuk oval dan bulat. Proses preparasi berbagai *nanomedicine* melalui enkapsulasi senyawa obat menggunakan nanoselulosa berlangsung pada suhu ruangan selama 1-6 jam. Hasil enkapsulasi nanoselulosa menghasilkan produk dengan morfologi batang berpori dengan persentase *swelling* 150-750%. Efisiensi enkapsulasi bervariasi dari 41-87,6%. Hasil uji *drug release* menunjukkan bahwa persentase pelepasan maksimum senyawa obat berkisar 66-90 %, dalam waktu pelepasan maksimum obat berkisar 10–14 jam.

Diterima 20 Sept 2021
Diperbaiki 12 Okt 2021
Diterbitkan 15 Nov 2021

Kata Kunci: *enkapsulasi; nanomedicine; nanopartikel; nanoselulosa; selulosa*

ABSTRACT

Encapsulation is used to coat drug compounds so that they can function as drug delivery and can reduce damage to the drug compounds. As an encapsulant, nanocellulose can be used which can be obtained from the hydrolysis of cellulose. Nanocellulose is biocompatible, biodegradable, non-toxic and is useful for good drug delivery systems. This research is a literature review with a narrative model from 6 Scopus indexed articles having Q1-Q2 tiers published between 2016-2020. This study was conducted to determine the condition of nanocellulose preparation, characteristics, efficiency and drug release property of the drug compounds encapsulated using nanocellulose. The results showed that the preparation of nanocellulose can be obtained from various sources of cellulose through chemical (hydrolysis) and mechanical methods which produce nanocellulose measuring 2-70 nm having oval and round morphology. The preparation of various nanomedicines through encapsulation of drug compounds using nanocellulose takes place at room temperature for 1-6 hours. The results of the encapsulation of nanocellulose resulted in a porous stem morphology with a swelling percentage of 150-750%. Encapsulation efficiency varies from 41-87.6%. The drug release study showed that the percentage of maximum release of drug compounds ranged from 66-90%, within the maximum release time of 10-14 hours.

Kata Kunci: *cellulose; encapsulation; nanocellulose; nanomedicine; nanoparticles*

1. PENDAHULUAN

Kebanyakan efek obat yang berada di pasaran saat ini kurang optimal karena proses penghantaran obatnya kurang baik sehingga gagal mencapai daerah target. Salah satu cara yang paling efektif untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan menggunakan metode sistem penghantar obat agar senyawa obat terlindungi dari lingkungan dan mengurangi efek samping yang mungkin terjadi. Salah satu

enkapsulan yang banyak digunakan pada sistem penghantar obat adalah selulosa [1].

Enkapsulasi salah satu proses menyulut senyawa obat dengan bahan pelindung tertentu, sehingga dapat mengurangi kerusakan senyawa obat dan dapat memperbaiki karakteristiknya. Enkapsulasi telah banyak digunakan dalam industri kimia, farmasi dan pangan dengan tujuan untuk melindungi senyawa bioaktif dari kondisi lingkungan (oksigen, air, asam, interaksi dengan bahan-

Chemica Isola, Volume 1, Isu 2, November, 2021, 58-64 bahan lain). Enkapsulasi juga dapat memperbaiki karakteristik senyawa bioaktif seperti meningkatkan kelarutan dalam air. Tantangan utama enkapsulasi yaitu pemilihan enkapsulan yang harus memiliki sifat pengikat yang baik, non-higroskopis agar saat proses pengeringan molekul air mudah diuapkan sehingga membutuhkan energi penguapan yang lebih kecil dan tidak mudah beragregat [2].

Selulosa merupakan polimer karbohidrat yang tersusun atas β -D Glukopiranosida dan terdiri dari tiga gugus hidroksi per anhidro glukosa menjadikan selulosa memiliki derajat fungsionalitas yang tinggi. Selulosa merupakan biopolimer yang berlimpah di alam, dapat diperbaharui, mudah terurai, dan juga *non-toksik*. Sebagai materi yang dapat diperbaharui, selulosa dan turunannya dapat dipelajari dengan baik. Bahan dasar selulosa telah digunakan lebih dari 150 tahun dalam berbagai macam aplikasi, seperti, produksi kertas, biomaterial, dan dalam bidang Kesehatan [3].

Nanoselulosa adalah bahan alami terbarukan, *biodegradable*, dan berskala nano yang diekstrak dari keanekaragaman organisme yang luas (tumbuhan, hewan, dan bakteri), dan memiliki sifat untuk diaplikasikan di bidang sistem penghantaran obat [4]. Nanoselulosa berfungsi baik dalam sistem penghantaran obat karena mempunyai rasio luas permukaan-ke-volume yang tinggi dan juga menunjukkan tingkat polimerisasi yang tinggi. Hak tersebut, memungkinkannya memiliki kapasitas pengikatan dan pembebanan yang tinggi bagi agen terapeutik untuk mengontrol mekanisme pelepasan obat. Sifat-sifatnya yang luar biasa, seperti kekuatan mekanik yang tinggi, kekakuan, bobot rendah, biokompatibilitas, *biodegradable*, *non-toksik* dan dapat diperbaharui, bermanfaat untuk sistem penghantaran obat yang baik, menggunakannya sebagai eksipien atau pembawa. Nanoselulosa dapat dikategorikan menjadi tiga kelompok: (1) *Cellulose Nano Crystallin* (CNC), (2) *Cellulose Nano Fiber* (CNF), dan (3) *Bacterial NanoCellulose* (BC). Semua jenis nanoselulosa memiliki potensi besar untuk sistem penghantaran obat [5].

Terdapat beragam senyawa obat yang perlu sistem penghantaran obat yang baik dalam pemanfaatannya sebagai obat bagi manusia. Oleh karena itu, dalam *review* literatur ini dibahas mengenai berbagai metode enkapsulasi nanoselulosa dengan berbagai sumber selulosa berdasarkan riset-riset terkini yang telah dilaporkan. Hasil *review* akan dijadikan landasan dalam penelitian pengembangan atau modifikasi metode enkapsulasi nanoselulosa pada berbagai senyawa obat yang efektif dan efisien.

2. METODE

Model penelitian yang digunakan yaitu *narrative review* dimana temuan dari berbagai bidang studi dianalisis secara statistik dengan prosedur tertentu dengan mengidentifikasi dan merangkum artikel yang telah diterbitkan sebelumnya dengan cara mengumpulkan dan membandingkan data dari artikel terpilih. Data dikumpulkan dengan melengkapi berbagai tabel yang didesain sesuai tujuan penelitian.

Setelah itu tahapan pengolahan data primer dilakukan dengan menganalisis data pada artikel rujukan, dengan mengumpulkan dan memilah data dari artikel rujukan, lalu membandingkan data-data tersebut sehingga diperoleh informasi baru atau interpretasi hasil yang dapat menjawab rumusan permasalahan terkait penelitian.

Tahap awal kajian adalah menentukan kata kunci dan mencari data sekunder yang hendak dikaji, dimana kata kunci yang digunakan menggunakan pilihan kata yang paling sederhana. Penelusuran artikel dilakukan bertujuan untuk mencari artikel-artikel ilmiah tentang sintesis nanoselulosa dan enkapsulasi menggunakan nanoselulosa. Penelusuran artikel dilakukan dengan metode penelusuran pustaka melalui internet dengan memasukkan keyword *Nanocellulose encapsulation*. *Search engine* yang digunakan di antaranya www.sciencedirect.com, scholar.google.com, www.researchgate.net, dan www.elsevier.com. Dari beberapa artikel yang diperoleh dipilih artikel-artikel yang paling relevan dengan tujuan penelitian, dan yang terbit pada 5 tahun terakhir.

Artikel yang telah diperoleh melalui penelusuran, selanjutnya diseleksi untuk memfokuskan pokok permasalahan yang akan dibahas terkait enkapsulasi selulosa. Seleksi artikel rujukan dilakukan untuk menentukan kelayakan artikel rujukan dengan melihat 5 aspek utama, yaitu: reputasi pengindeks, reputasi penerbit, kualitas jurnal, kesesuaian isi, dan kelengkapan data. Kriteria seleksi merujuk pada Pedoman Publikasi Ilmiah terbitan Kemenristekdikti 2017. Artikel dinyatakan layak atau dipilih untuk menjadi artikel yang direview, apabila memenuhi setidaknya kategori baik di setiap aspek penilaian. Diperoleh 6 artikel yang menjadi sumber rujukan dengan tahun terbit 2015-2020.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Kondisi Preparasi dan Karakteristik Nanoselulosa

Pada kondisi preparasi nanoselulosa, sumber selulosa yang digunakan berasal dari jerami padi, serat kelapa sawit, serat pisang, serat sekam padi, dan kristal selulosa murni. Metode yang digunakan metode kimia dan mekanik.

Metode kimia yaitu metode asam dan pelarut alkali. Metode asam dengan cara menghidrolisis selulosa, larutan asam kuat dapat menghilangkan bagian amorf dari suatu rantai selulosa sehingga isolasi pada bagian kristalin selulosa dapat dilakukan. Selain asam kuat digunakan pelarut alkali, biasanya diimplementasikan setelah treatment dengan metode hidrolisis dengan asam untuk menghilangkan hemiselulosa dari lignoselulosa biasanya NaOH. Kemudian Metode mekanik dengan bantuan ultrasonikasi dengan daya ultrasonikasi menyebabkan penurunan ukuran dari nanoselulosa yang dihasilkan.

Dapat disimpulkan kondisi preparasi nanoselulosa dilakukan pada Konsentrasi asam sulfat yang digunakan sekitar 65% pada suhu sekitar 45-65 °C. Lalu preparasi nanoselulosa dilakukan pada komposisi larutan pereaksi lebih besar daripada larutan sumber selulosa. Kemudian

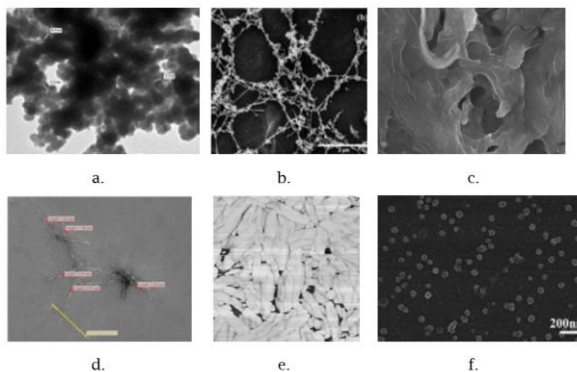
Tabel 1. Kondisi Preparasi Nanoselulosa

Sumber Selulosa	Metode	Pelarut	Pereaksi	Komposisi Sumber Selulosa: Pereaksi	Suhu (°C)	Waktu (Menit)
Jerami padi	Kimia (Hidrolisis asam)	Aquades	Asam sulfat, 65%	(1:16)	50	50
Kelapa sawit	Kimia (Hidrolisis asam)	Aquades	Asam sulfat, 64%	(1:12)	45	120
Kristal Selulosa	Kimia (Hidrolisis asam)	Aquades	Asam Sulfat, 64%	(1:10)	45	60
Serat sekam padi	Kimia (Hidrolisis asam)	Aquades	Asam sulfat, 65%	(1:13)	45	30
Serat pisang	Kimia (Pelarut alkali)	Aquades	NaOH, 2%	(1:10)	±120	120
Kristal selulosa	Kimia & Mekanik	Aquades	Asam sulfat, 65%	(1:10)	65	60

Tabel 2. Kondisi Proses Senyawa Obat Terenkapsulasi Pada Nanoselulosa

Komposisi Enkapsulasi	Senyawa Obat	Reagen Tambahan	Waktu (Jam)	Metode pencampuran	Metode pengeringan
<i>Sodium carboxymethyl nanocellulose</i> (NaCMNC): Gelatin : Tramadol (1:4:2)	Tramadol	-NaOH -Asam kloroasetat	2	<i>Magnetic stirrer</i>	<i>Freeze drying</i>
<i>Nanocellulose chitosan hydrogel</i> : Kurkumin (0,5:1,5)	Kurkumin	Asam asetat	1	<i>Magnetic stirrer</i>	Tidak disertakan dalam artikel
Poly(acrylamidoglycolic acid) 60hydrogen : Cellulose <i>nanocrystals</i> : Natrium diklofenak (1:2:2)	Natrium Diklofenak	-Asam akrilamidoglikolat -N, N-metilen-bis-akrilamida	6	<i>Magnetic stirrer</i>	Dikeringkan secara alami dalam suhu ruangan
<i>Cellulose nanocrystal (CNC) : Gelatin hydrogels</i> : Teofilin (1:5:2)	Teofilin	-Gelatin - Glutaraldehida	1	<i>Magnetic stirrer</i>	<i>Freeze drying</i>
Larutan natrium alginate : Cellulose <i>nanocrystal</i> : Rifampisin (1:6:4)	Rifampisin	-Natrium 60hydrogen - Larutan kalsium klorida	1	<i>Magnetic stirrer</i>	<i>Freeze drying</i>
Diosgenin karboksilasi nanoselulosa : Gelatin 60hydrogen : Neomisin (1,5:3,5:0,0)	Neomisin	-Diosgenin - <i>Dimethyl sulfoxide</i>	1	<i>Magnetic stirrer</i>	<i>Freeze drying</i>

kondisi preparasi nanoselulosa sebagian besar menggunakan metode kimia dengan hidrolisis asam. Selanjut nya, Pelarut yang digunakan pada preparasi nanoselulosa dari berbagai sumber nanoselulosa adalah aquades. Dan range suhu yang digunakan pada preparasi nanoselulosa yaitu 45°C-120°C. Proses berlangsung preparasi nanoselulosa dalam rentang 30 menit hingga 2 jam.



a. Carboxymethyl Nanocellulose (Jerami padi), [7]; b. Nanocellulose (Kelapa sawit), [8]; c. Cellulose nanocrystals (Kristal selulosa), [9]; d. Cellulose nanocrystal (Serat sekam padi), [10]; e. Cellulose nanocrystal (Serat pisang), [11]; f. Karboksilasi Nanoselulosa (Kristal selulosa), [6].

Gambar 1. Hasil SEM Nanoselulosa

Hasil preparasi nanoselulosa menghasilkan nanoselulosa dengan ukuran 2 - 70 nm. Morfologi nanoselulosa dari beberapa sumber selulosa yang berbeda pada umumnya berupa oval dan bulat. Dapat disimpulkan hasil sintesis nanoselulosa dari beberapa sumber selulosa menghasilkan nanoselulosa dengan ukuran rata-rata di bawah 100 nm, dengan morfologi yang didominasi bentuk oval dan bulat. Kondisi preparasi nanoselulosa dapat dilihat pada Tabel 1. Morfologi tiap nanoselulosa dapat diamati dengan analisis SEM seperti pada Gambar 1. a) sampai f).

3.2. Proses Preparasi dan Karakteristik Nano medicine dengan Enkapsulasi Senyawa Obat Menggunakan Nanoselulosa

Enkapsulasi dapat melindungi senyawa obat dari pengaruh lingkungan, mencegah degradasi karena radiasi cahaya dan juga dapat memperlambat terjadinya evaporasi. Enkapsulasi senyawa obat dengan nanoselulosa berlangsung dengan metode pencampuran menggunakan pengadukan magnetic stirrer pada suhu ruangan dengan waktu yang bervariasi dengan metode pengeringan *freeze drying*.

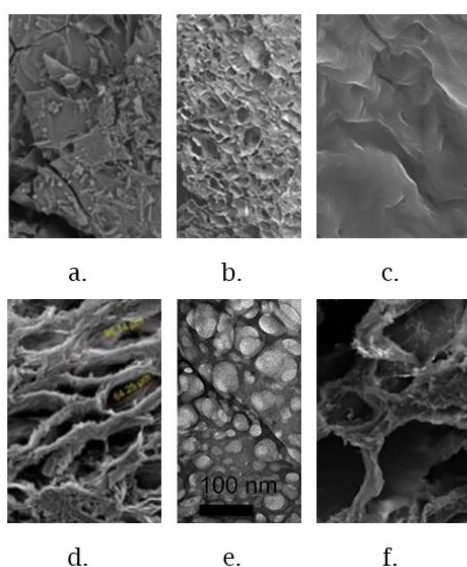
Kondisi enkapsulasi tergolong ramah lingkungan, karena dilakukan pada suhu ruang, yang tentu saja termasuk hemat energi, karena tidak membutuhkan pemberian energi panas. Kondisi enkapsulasi senyawa obat menggunakan nanoselulosa dapat dilihat pada Tabel 2.

Karakteristik yang dilakukan dengan uji pembengkakan atau *swelling*, uji SEM, dan uji FTIR. Karakteristik enkapsulasi senyawa obat menggunakan nanoselulosa menghasilkan morfologi batang berpori dengan persentase

swelling 150-750% yang dapat dilihat pada Tabel 3. Serta bentuk morfologi pada Gambar 2

Tabel 3. Karakteristik Hasil Enkapsulasi Senyawa Obat Menggunakan Nanoselulosa

Referensi	Karakteristik	
	Swelling (%)	Morfologi
[7]	386,97	Berbentuk polygon
[4]	438	Permukaan berpori
[11]	260	Permukaan rata, padat dan halus
[9]	196	Permukaan berpori
[12]	150	Berbentuk batang panjang
[6]	750	Berpori



c. Nanocellulose – Natrium Diklofenak, [8]; d. Nanocellulose - Teofilin, [9]; e. Nanocellulose – Rifampisin, [10]; f. Nanocellulose - Neomisin, [11].

Gambar 2. Hasil SEM Enkapsulasi Beberapa Senyawa Obat – Nanoselulosa

Selanjutnya karakteristik dengan FTIR. Penggunaan spektroskopi FTIR paling banyak dilakukan pada daerah IR tengah, yaitu berkisar pada bilangan gelombang 4000-400 cm. Bahwa pada umumnya terjadi pergeseran bilangan gelombang pada spektrum infra merah selulosa sebelum dan sesudah enkapsulasi yang dapat dilihat pada Tabel 4. Pergeseran yang terjadi bervariasi, terdapat pergeseran ke bilangan gelombang yang lebih besar, tetapi terdapat pula yang mengalami pergeseran ke bilangan gelombang yang lebih kecil. Hal tersebut menunjukkan jenis interaksi yang terjadi sebelum dan sesudah enkapsulasi antara selulosa dan senyawa obat bervariasi antara nano *medicine* yang satu dengan yang lain. Terjadi nya interaksi antara senyawa obat dengan enkapsulan dengan adanya pergeseran bilangan gelombang dan kemungkinan interaksi yang terjadi yaitu ikatan δ hydrogen dengan selulosa.

Tabel 4. Serapan pada Spektrum FTIR Enkapsulasi Nanoselulosa

Jenis Ikatan	(Kadry, 2019)		(Gunathilake et al., 2017)		(Rao et al., 2017)		(Ooi et al., 2016)		(Thomas et al., 2018)		(Ilkar Erdagi et al., 2020)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Stretching C-H sp^3	2928	2956	2920	2920	2937	2945	2960	2938	2960	2930	2910	2930
Stretching C-O	950	960	974	978	967	967	997	997	980	975	960	±960
Stretching C-O-C	1074	1060	1068	1152	1087	1054	1057	1057	1026	1059	1150	1057
Stretching O-H	3452	3431	3324	3340	3370	3380	3331	3285	3445	3428	3420	3408
Bending O-H	1360	1350	1345	1366	1328	±1328	1315	1315	1327	1315	1320	1330
Bending C-O-H	1014	1020	1024	1032	1027	±1027	1028	1030	1028	1020	1050	1050

Tabel 5. Efisiensi Enkapsulasi Senyawa Obat Menggunakan Nanoselulosa

Jenis Enkapsulasi	Efisiensi Enkapsulasi (%)	Referensi
Sodium carboxymethyl nanocellulose (NaCMNC): Gelatin : Tramadol	55	[7]
Nanocellulose chitosan hydrogel : Kurkumin	41	[4]
Poly(acrylamidoglycolic acid) hidrogel : Cellulose nanocrystals : Natrium diklofenak	51,9	[11]
Cellulose nanocrystal (CNC) : Gelatin hydrogels : Teofilin	65,3	[9]
Larutan natrium alginate : Cellulose nanocrystal : Rifampisin	69,73	[12]
Diosgenin karboksilasi nanoselulosa : Gelatin hidrogel : Neomisin	87,6	[6]

3.3 Uji Efisiensi Encapsulasi Senyawa Obat Menggunakan Nanoselulosa

Uji efisiensi encapsulasi dilakukan untuk mengukur keefektifan proses encapsulasi. Perbedaan penyalut/encapsulan dapat berpengaruh pada hasil efisiensi encapsulasi, karena berkaitan dengan jumlah senyawa obat yang dapat tersalut oleh nanoselulosa. Tabel 5 tersebut menunjukkan nilai rata-rata efisiensi encapsulasi artikel diatas 50%. Efisiensi yang tinggi menunjukkan tingginya jumlah yang terkapsulkan. Tingginya persentase dari efisiesni encapsulasi menandakan proses encapsulasi yang terjadi bekerja secara maksimal.

Dalam proses encapsulasi menggunakan nanoselulosa ini, bertambahnya komponen gelatin dalam formulasi encapsulasi sebagai bahan penyalut dapat meningkatkan efisiensi encapsulasi. Gelatin hidrogel dianggap sebagai jaringan taut-silang polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan untuk menyerap air dalam jumlah besar dan membengkak. Selain itu, semakin tinggi berat molekul encapsulasi maka efisiensi akan semakin tinggi.

Hasil efisiensi encapsulasi pada kurkumin rendah karena adanya interaksi selulosa dan kitosan sangat kuat karena kekuatan interaksi bersifat kooperatif yaitu penjumlahan ikatan-H antar rantai. Ikatan-H terjadi antara sisi aktif kedua molekul yang berinteraksi sehingga senyawa obat yang dapat tersalut sedikit.

3.4 Karakteristik Pelepasan Senyawa Obat (Drug Release) Menggunakan Nanoselulosa

Pelepasan obat merupakan parameter paling penting dalam sistem penghantaran obat. Untuk beberapa sistem penghantaran obat, obat memburuk karena reaksi denaturasi dengan pembawa dan menyebabkan beberapa efek merugikan setelah dilepaskan. Untuk mencegah hal ini, dilakukan uji pelepasan pada setiap hasil encapsulasi. Tabel 6 Menunjukkan pelepasan maksimum senyawa obat berkisar 66-90%, dalam waktu pelepasan maksimum berkisar 10-14 jam. Pelepasan obat berkerja secara maksimal sehingga dapat digunakan sebagai penghantar obat (drug delivery) karena Pelepasan obat ini dicapai ketika obat dapat berdifusi keluar dari jaringan secara bertahap dalam dosis yang telah ditentukan sebelumnya dan dalam waktu yang telah ditentukan, dengan demikian menghindari pemborosan obat dan mencapai efek pengobatan yang diinginkan.

Waktu Pelepasan Maks (Jam)	Persentase Pelepasan Maks (%)	Rentang Sebelum Konstan (Jam)	Referensi
10	66	0-2	[7]
12	85	0-10	[4]
14	80	0-10	[11]
12	90	0-12	[9]
12	89	0-6	[12]
10	85	0-10	[6]

Tabel 6. Karakteristik Pelepasan Senyawa Obat Menggunakan Nanoselulosa

4. KESIMPULAN

Berdasarkan *review literature* yang dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Preparasi nanoselulosa dapat dilakukan dari sumber selulosa yang beragam dengan metode hidrolisis asam pada suhu 45-120°C selama 30-120 menit yang menghasilkan nanoselulosa dengan ukuran 2 - 70 nm dengan morfologi pada umumnya bulat.
2. Proses preparasi berbagai nanomedicine melalui encapsulasi senyawa obat menggunakan nanoselulosa berlangsung pada suhu ruangan dengan waktu yang bervariasi selama 1-6 jam menggunakan pengadukan mekanik dengan metode pengeringan *freeze drying*.
3. Karakteristik *nanomedicine* melalui encapsulasi senyawa obat dengan nanoselulosa mempunyai morfologi berupa batang berpori dan halus dengan persentase *swelling* 150-750% dan kemungkinan interaksi yang terjadi yaitu gaya van der Waals atau ikatan hidrogen.
4. Efisiensi encapsulasi senyawa obat menggunakan nanoselulosa pada umumnya tergolong tinggi yaitu di atas 50%.
5. Pelepasan maksimum senyawa obat yang telah diencapsulasi menggunakan nanoselulosa berkisar 66-90%, dalam waktu pelepasan maksimum berkisar 10-14 jam yang menunjukkan nanoselulosa dapat digunakan sebagai penghantar obat (*drug delivery*).

5. KONTRIBUSI AUTOR

YG melakukan pengumpulan data, analisis data dan menulis paper. RES mendesain studi, melakukan analisis data, FK membantu analisis data dan penulisan naskah. Semua penulis membaca dan menyetujui versi final naskah.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] A.I. Habibi, "Skrining fitokimia dan aktivitas antibakteri ekstrak n-heksan korteks batang salam (*Syzygium polyanthum*)," Skripsi, Universitas Islam Negeri Walisong, Semarang, 2017.
- [2] F.A.R.D. Barros dan P.C Stringheta, "Microencapsulamento de antocianinas-uma alternativa para o aumento de sua aplicabilidade como ingrediente alimentício," *Biotechnologia ciência e desenvolvimento*, vol. 36, pp. 18-24, 2006.
- [3] M. McKee dan J. Healy, "The Role of The Hospital in a Changing Environment," *Bulletin of The World Health Organization*, vol. 78, no, 6, pp. 803-180, 2000.
- [4] K.N. Babu, D.C. Reddy, dan V. Kalarani, "Effect of Eyestalk Ablation on Ovarian Maturation in The Tiger Shrimp, *Penaeus monodon* (Fabricius) Different Environmental Conditions," *Middle East Journal of*

- Scientific Research, vol. 19, no. 10, pp. 1403-1405, 2014.
- [5] A.R.G. Plackett, S.J. Power, N. Fernandez-Garcia, T. Urbanova, Y. Takebayashi, M. Seo, Y. Jikumaru, R. Benlloch, O. Nilsson, O. Ruiz-Rivero, A.L. Phillips, Z.A. Wilson, S.G. Thomas, dan P. Hedden, "Analysis of the developmental roles of the *Aradopsis giberellin* 20-oxidases demonstrates that GA20ox1, -2, and -3 are the dominant paralogs," *The Plant Cell*, vol. 24, pp. 941-960, 2012.
- [6] G. Kadry, "Comparison between gelatin/carboxymethyl cellulose and gelatin/carboxymethyl nanocellulose in tramadol drug loaded capsule," *Heliyon*, vol. 5, issue 9, pp. e02404, 2019.
- [7] T.M.S. Udeni Gunathilake, Y.C. Ching, dan C.H. Chuah, "Enhancement of curcumin bioavailability using nanocellulose reinforced chitosan hydrogel," *Polymers*, vol. 9, no. 64, pp. 1-19, 2017.
- [8] K.M. Rao, A. Kumar, dan S.S. Han, "Poly(acrylamidoglycolic acid) nanocomposite hydrogels reinforced with cellulose nanocrystals for pH-sensitive controlled release of diclofenac sodium," *Polymer Testing*, vol. 64, pp. 175-182, 2017.
- [9] S.Y. Ooi, I. Ahmad, dan M.C.I.M. Amin, "Cellulose nanocrystals extracted from rice husks as a reinforcing material in gelatin hydrogels for use in controlled drug delivery systems," *Industrial Crops and Products*, vol. 93, pp. 227-234, 2016.
- [10] D. Thomas, M.S. Latha, dan K.K. Thomas, "Synthesis and in vitro evaluation of alginate-cellulose nanocrystal hybrid nanoparticles for the controlled oral delivery of rifampicin," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 46, pp. 392-399, 2018.
- [11] S.I. Erdagi, F.A. Ngwabebhoh, dan U. Yildiz, "Genipin crosslinked gelatin-diosgenin-nanocellulose hydrogels for potential wound dressing and healing applications," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 149, pp. 651-663, 2020.
- [12] R. Ferrari, "Writing narrative style literature reviews," *Medical Writing*, vol. 24, no. 4, pp. 230-235, 2015.