

Kajian Pengembangan Nanopartikel Kitosan dan Aplikasinya

Sulistiyani

Jurusan Pendidikan Kimia FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

sulistiyani@uny.ac.id



ABSTRAK: Artikel ini bertujuan untuk memaparkan pengembangan nanopartikel kitosan dan berbagai aplikasinya hingga saat ini. Kitosan umumnya diperoleh dari senyawa kitin yang telah dilakukan deasetilasi. Sejak lama kitosan mendapat banyak sorotan karena memiliki banyak keunggulan dan manfaat. Selain itu, pengalihan kitin menjadi kitosan termasuk solusi pengolahan limbah, di antaranya limbah kulit kepiting dan kulit udang. Kemajuan teknologi nano telah mendorong pengembangan kitosan menjadi partikel nano, yaitu sistem koloid dengan ukuran partikel kurang dari 1000 nm. Perubahan ukuran partikel menjadi nano akan memperluas luas permukaan, sehingga partikel akan mampu kontak atau terdistribusi lebih optimum dengan partikel lainnya. Hal tersebut menjadikan kinerja kitosan juga menjadi lebih optimum. Dalam bentuk nano, aplikasi nanokitosan menjadi lebih luas di berbagai bidang, seperti farmasi, anti bakteri, anti mikroba, anti jamur, *hypcholesterolemic*, bahan kosmetik, dan proses pengolahan makanan. Hingga saat ini telah banyak dilakukan pengembangan partikel nanokitosan melalui modifikasi senyawa guna mengoptimalkan manfaat kitosan. Kajian ini dilakukan melalui penelusuran literatur terutama yang bersumber jurnal-jurnal ilmiah.

Kata Kunci: kitosan, kitin, nanopartikel, deasetilasi.

Pendahuluan

Kitosan sudah populer sejak awal abad 19. Kitosan diidentifikasi pertama kali oleh ilmuwan Rouget pada tahun 1878, yang merupakan senyawa turunan kitin (Au natural Herbas, 2001). Kitin merupakan konstituen organik yang banyak diperoleh dari *Crustacea*, *Orthopoda*, *Annelida*, *Molusca*, *Coringtorja*, dan *Nematoda*. Kitin biasanya berkomposisi dengan protein. Selain kulit dan kerangka, kitin juga terdapat pada trakea, insang, dinding usus, dan bagian dalam cumi-cumi. Namun sumber kitin paling banyak diperoleh dari kulit udang dan kulit kepiting. Kulit udang mengandung 24,3% dari berat keringnya (No, H.K., 2003).

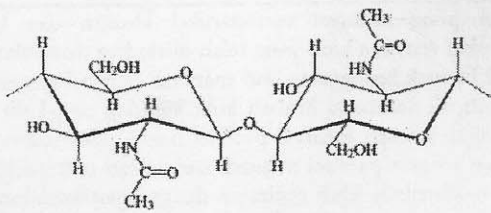
Selain mudah disintesis, juga memiliki sifat-sifat yang menguntungkan antara lain tidak beracun, *biodegradable*, *biocompatible*, dan

sumber senyawanya sangat melimpah di alam (Hudson-Smith, 1998). Kitosan dapat aktif dan berinteraksi dengan sel, enzim atau matrik polimer yang bermuatan negatif (Stephen, 1995). Oleh karena itu, aplikasi kitosan terus dikembangkan. Hingga saat ini, beberapa negara yang telah memproduksi kitin dan kitosan dalam skala industri antara lain India, Amerika Serikat, Jepang, Polandia, Norwegia dan Australia.

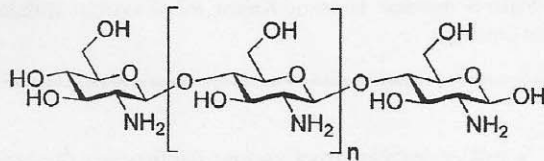
Terkait besarnya manfaat kitosan bagi kehidupan manusia, maka artikel ini berupaya untuk memaparkan perkembangan kitosan hingga saat ini. Kajian ini diharapkan mampu menginspirasi dan mengoptimalkan aplikasi kitosan ke depannya dan memproduksinya dalam skala industri terutama di Indonesia.

Pembahasan

Kitosan merupakan suatu amina polisakarida yang memiliki rumus kimia poli(2-amino-2-dioksi-β-D-Glukosa). Senyawa tersebut termasuk turunan dari kitin yang telah mengalami deasetilasi. Kitin diidentifikasi sebagai senyawa terbesar di alam setelah selulosa. Struktur kitin dan kitosan dapat diamati pada Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Struktur kimia kitin (N-asetilglukosamin)



Gambar 2. Struktur kimia kitosan atau poli(2-amino-2-dioksi-β-D-Glukosa)

Sifat-Sifat Kitosan

Kitosan merupakan basa lemah yang kurang larut dalam air dan pelarut organik (Li, Q. *et al*, 1997), namun larut dalam larutan asam, senyawa asil (Hirano, S. *et al*, 1997). Kitosan dapat mengendap dalam larutan basa atau dengan polianion dan membentuk gel pada pH rendah (Koide, 1998).

Sifat-sifat kimia kitosan antara lain merupakan linear poliamin, memiliki gugus amino yang reaktif, memiliki gugus hidroksil yang reaktif, dapat membentuk kelat dengan beberapa ion logam (Kubota, 1997). Sementara sifat-sifat biologi kitosan antara lain termasuk polimer alam, mudah terurai

(biodegradable), tidak beracun (non toksik), dapat terikat pada sel mamalia dan bakteri (*biocompatible*). Parameter penting yang mempengaruhi sifat kitosan yaitu derajat deasetilasi (DD). Semakin tinggi DD, gugus NH₂ pada kitosan semakin banyak sehingga kitosan bersifat semakin reaktif.

Modifikasi Kitosan

Kemampuan kitosan yang diterapkan dalam berbagai bidang industri modern, mendorong untuk terus dikembangkannya berbagai penelitian modifikasi kitosan. Modifikasi kitosan dilakukan untuk meningkatkan kelarutan senyawa dalam berbagai pelarut. Modifikasi kitosan dilakukan baik secara fisik maupun kimia. Modifikasi fisik pada kitosan mencakup perubahan ukuran partikel atau butiran kitosan menjadi lebih kecil hingga berukuran nanopartikel. Nanopartikel adalah butiran atau partikel padat dengan kisaran ukuran 10 hingga 1000 nm (Mohanraj-Chen, 2006; Rawat *et al*, 2006). Semakin kecil ukuran partikel, luas permukaan partikel akan semakin besar yang sehingga meningkatkan kemampuan kitosan, baik sebagai adsorben, (Luis E. *et al*, 2011), anti jamur, anti bakteri, maupun peranannya sebagai carrier dalam tubuh. Ukuran partikel yang kecil juga meningkatkan stabilitas dari bentuk nanopartikel (Sundar dkk., 2010). Aplikasi nanoteknologi membuat banyak kemajuan dalam dunia industri, menghasilkan bahan berskala nanometer, mengeksplorasi dan merekayasa karakteristik bahan tersebut, serta mendesain ulang ke dalam bentuk, ukuran dan fungsi yang diinginkan.

Turunan kitosan sangat mungkin disintesis dengan memanfaatkan reaktivitas gugus amino primer dan gugus hidroksil sekunder. Senyawa pertama turunan kitin yang berhasil disintesis yaitu glikol kitin (*o*-hidroksietil kitin) (Kim S.J., *et al*, 1994).

Kitosan dapat dilakukan direaksikan dengan senyawa ester (Luyen-Rossbach, 1995), Kitosan juga sangat mungkin berikatan kimia dengan logam-logam khususnya logam transisi membentuk kelat yang biasanya diperlukan dalam immobilisasi enzim (Shi *et al.*, 2003).

Sintesis Kitosan

Kitosan diperoleh melalui beberapa tahapan proses yaitu deproteinasi, demineralisasi, depigmentasi dari bahan bakunya sehingga diperoleh kitin. Kitin kemudian dideasetilasi melalui proses hidrolisis basa kuat dan pekat sehingga diperoleh kitosan (Gambar 3). Proses depigmentasi bertujuan untuk menghilangkan pigmen karotenoid *astaxanthin* yang terdapat pada serbuk udang (Gildberg *et al.*, 2001; No *et al.*, 2003).

Bahan baku (kulit udang/kerang) → dicuci dan digerus → Deproteinasi (NaOH) → Demineralisasi (HCl) → Pencucian dan pengeringan → depigmentasi (NaOCl) → Kitin → Deasetilasi (NaOH) → Pencucian dan Pengeringan → Kitosan

Gambar 3. Tahapan sintesis kitosan

Besaran derajat deasetilasi (DD) dapat memberikan gambaran tentang jumlah gugus amina dalam kitosan. Pada proses deasetilasi terjadi pemutusan ikatan antara karbon dengan nitrogen pada gugus asetil kitin menjadi gugus amina. Deasetilasi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti konsentrasi basa kuat, suhu, waktu, dan jumlah pengulangan deasetilasi. Deasetilasi kitin menjadi kitosan dengan memanasukannya dalam NaOH 40% pada suhu 120 °C selama 1-3 jam menghasilkan 70% kitosan terdeasetilasi. Proses re-deasetilasi sangat signifikan mempengaruhi persentase derajat deasetilasi (DD). Setelah 3 kali proses re-deasetilasi DD kitosan menjadi lebih besar dari 95% (Candra, 2008).

Pembuatan nanokitosan yang berstabilitas dan berkualitas tinggi biasanya memerlukan metode yang cukup sulit. Metode yang banyak digunakan untuk membuat nanokitosan yaitu metode gelas ionik karena relatif sederhana, mudah dikontrol dan tidak menggunakan pelarut organik sehingga lebih efisien.

Pembuatan gel kitosan dilakukan dengan melarutkan kitosan dalam asam asetat. Pengecilan ukuran (*sizing*) dilakukan melalui metode magnetik stirer, homogenizer atau ultra sonikator. Proses *sizing* dilakukan samapi larutan terlihat jernih. Pembentukan nano partikel dilakukan melalui tahap emulsifikasi dengan penambahan 50 mikroliter twin 0,1%, dengan *sprayer* sambil disizing terus-menerus selama 1 jam, selanjutnya dilakukan stabilisasi dengan larutan sodium tripoliposfat 0,1%, sambil *dimix* terus selama 1 jam. Pengeringan dilakukan dengan cara *spray drying*, maka diperoleh kitosan nanopartikel (Suptijah, dkk, 2011).

Ade Komariah (2014) mensintesis kitosan dari kulit udang dan rajungan dengan menggunakan metode gelas ionik berhasil memperoleh kitosan yang berukuran 300 nm. Nanopartikel kitosan yang dihasilkan dianalisis menggunakan *Particle Size Analyzer* (PAS), diperoleh rata-rata ukuran nanokitosan sebesar 300 nm.

Aplikasi Kitosan di Bidang Farmasi

Kitosan telah digunakan secara luas dalam bidang pengobatan, menjadi bahan yang penting dalam aplikasi farmasi karena mempunyai kemampuan *biodegradasi* dan *biocompatibility* dan non toksik (Berger, *et al.*, 2004). Aplikasi nanokitosan di bidang farmasi mempunyai berbagai keunggulan antara lain dapat meningkatkan kelarutan senyawa, meningkatkan absorpsi, dan mengurangi dosis pengobatan.

Di bidang farmasi, nanokitosan banyak digunakan sebagai sistem penghantar obat (*carrier*), di antaranya glycerol (Wu *et al.*, 2005), retinol (Kim D., *et al.*, 2006), dexametason (Dustgani, 2008), estradiol (Wang *et al.*, 2008), Metode yang digunakan dengan mendispersikan zat ke dalam larutan kitosan dalam air deionisasi sambil disizing. Nanopartikel yang terbentuk memiliki ukuran antara 80-260 nm. Sebagai *carrier*, bentuk nano sangat menguntungkan karena meningkatkan penetrasi zat aktif dan bersifat lepas terkendali (Brigger I, 2002).

Modifikasi nanokitosan juga dilakukan sebagai bahan enkapsulasi obat misalnya kitosan- tripterigium glikosida untuk pengobatan ginjal (Chen *et al.*, 2013), kitosan-polifenol hasil ekstrak bunga mawar (Stoica *et al.*, 2013). Kitosan yang dikombinasi dengan tripolifosfat (TPP) juga mampu meningkatkan kestabilan nanopartikel. Metode yang digunakan yaitu emulsifikasi spontan penguapan pelarut dengan kitosan DD 50% yang memiliki berat molekul rendah. Nanokitosan-alginat digunakan sebagai bahan enkapsulasi enoxaparin (Bagre *et al.*, 2013).

Kitosan juga memperlihatkan aktivitas biologi seperti *hypocholesterolemic*, antimikroba, dan anti jamur (Rhodes, 2000), serta dapat mempercepat penyembuhan luka dengan sifatnya yang mampu meningkatkan proliferasi fibroblast (Makmur, 2011). Kitosan dalam tubuh juga memiliki potensi mereduksi kolesterol lemak kambing (Hargono dkk., 2008). Dengan massa 5 g kitosan di dalam 50 mL lemak berpengaruh terhadap prosentase penyerapan kolesterol sebanyak 30,93% dan waktu operasi 60 menit menunjukkan derajat penyerapan kolesterol sebesar 45,46%. Kitosan yang bermuatan listrik positif dapat menyatu dengan zat asam empedu yang bermuatan negatif sehingga menghambat penyerapan

kolesterol, karena zat lemak yang masuk bersama makanan harus dicerna dan diserap dengan bantuan zat asam empedu yang disekresi liver.

Aplikasi Kitosan sebagai Agen Anti Bakteri

Penggunaan senyawa antimikroba yang tepat dapat memperpanjang umur simpan suatu produk serta menjamin keamanan produk. Bahan antimikroba alami lebih direkomendasikan karena tidak membahayakan kesehatan. Kitosan merupakan senyawa polikationik alam yang memiliki aktivitas antibakteri (Liu *et al.*, 2006). Telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa kitosan mempunyai aktivitas anti bakteri.

Kitosan dapat diaplikasikan sebagai bahan aktif sediaan anti agne. Bahan aktif tersebut terdiri dari campuran nanokitosan dengan ekstrak manggis-pegagan (Rismana dkk., 2012). Ekstrak manggis mengandung derivat xanthon yang memiliki aktivitas antifungal, antimikroba, anti oksidan dan sitotoksik (Nilar, *et al.*, 2005; Suksamrarn S. *et al.*, 2003, Yoshikawa, *et al.*, 1994). Sementara tanaman pegagan (*Centella asiatica*) berkhasiat menstimulasi kolagen pada jaringan kulit. Ekstrak pegagan dengan kandungan bioaktif triterpenoid seperti *asiaticoside*, *asiatic acid*, *madecassoside* dan *madecassic acid* mempunyai efek sebagai antinosisseptik dan antiinflamasi. Adanya nanokitosan akan meningkatkan stabilitas dan efektivitas sediaan anti agne (Rismana dkk., 2013).

Kitosan juga dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen di dalam mulut. Selain itu, nanokitosan juga digunakan dalam bentuk formulasi gel pembersih tangan (Rahman 2015), bahan pengawet (Zheng-Zhu, 2002), dan bahan pengisi dalam pembuatan sabun transparan (Amin, 2006). Candra dkk., (2008) juga telah

mengaplikasi kitosan yang disintesis dari cangkang udang sebagai bahan antibakteri pada kain katun. Dalam hal ini, kitosan digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Aktivitas anti bakteri kitosan disebabkan karena terjadinya interaksi antara kitosan dengan membran sel terluar dari bakteri. Mekanisme antimikroba kitosan terhadap bakteri terjadi melalui dua teori. Teori yang pertama didasari oleh adanya gugus fungsional amina pada kitosan yang dapat membentuk ikatan dengan dinding sel bakteri dan mengakibatkan timbulnya kebocoran konstituen intraseluler sehingga bakteri akan lisis. Teori kedua menyebutkan bahwa diawali dengan merusak dinding sel bakteri, kitosan melakukan pengikatan intraseluler, menghalangi mRNA, dan menghambat sintesis protein (Andreas *et al.*, 2007). Konsentrasi kitosan juga berpengaruh terhadap daya antibakteri, yaitu semakin tinggi konsentrasi kitosan maka daya hambat terhadap bakteri semakin besar. Akan tetapi, hingga pada konsentrasi tertentu aktivitas antibakteri kitosan justru semakin menurun. Hal ini dimungkinkan karena viskositas larutan yang lebih rendah (Setyahadi, 2006). Selain itu, adanya atom nitrogen menjadikan kitosan sebagai *inhibitor* dan sumber makanan bakteri sekaligus. Semakin besar konsentrasi kitosan (di atas 0,1%), sifat kitosan sebagai sumber makanan semakin besar sehingga sifat kitosan sebagai *inhibitor* semakin turun (Candra, 2008).

Selain faktor konsentrasi, derajat deasetilasi (DD) kitosan juga memberikan perbedaan aktivitas antibakteri. Semakin besar DD kitosan, aktivitas antibakteri akan semakin besar. Hal ini disebabkan karena semakin besar DD kitosan maka jumlah gugus amina bermuatan positif yang terbentuk semakin besar sehingga peluang interaksinya dengan sel bakteri yang

bermuatan negatif semakin besar pula (Khan, 2002).

Aplikasi Kitosan sebagai Bahan Kosmetik

Kitosan juga telah banyak diaplikasikan dalam bahan kosmetik. Aplikasi kitosan sebagai bahan kosmetik mencakup perawatan rambut dan perawatan kulit. Modifikasi kitosan-alginat diidentifikasi mampu menyerap radiasi sinar UV dan mudah membentuk ikatan kovalen dengan senyawa-senyawa berwarna. Kitosan juga dapat dikombinasikan dengan senyawa hidrokoloid lain yang bersifat anti oksidan, anti alergi, atau anti peradangan yang diperoleh dari bahan-bahan alam (tanaman). Kitosan sebagai bahan perawatan kulit memiliki keuntungan bahwa kitosan tidak dapat penetrasi ke dalam lapisan kulit karena muatan yang berlawanan.

Kitosan dan rambut saling melengkapi karena memiliki muatan listrik yang berlawanan, kitosan bermuatan positif sedangkan rambut bermuatan negatif. Kitosan dalam suatu bahan jika digunakan pada rambut akan menjadikan rambut lebih lembut, halus, dan kuat. Hal tersebut karena kitosan bersifat relatif jernih (transparan) dan membentuk lapisan film. Selain itu, bahan juga mampu membentuk gel jika ditambah dengan campuran air dan alkohol. Oleh karena itu, kitosan biasa digunakan untuk bahan shampoo, pembilas, pengeriting rambut, pewarna rambut, *styling lotion*, *hair spray*, dan *hair tonic*. Senyawa turunan kitosan yang sering digunakan sebagai bahan kosmetik antara lain gliseril kitosan, oligomer kitosan yang terhidrolisasi, *n*-hidroksipropil kitosan, kuarterner hidroksipropil tersubstitusi kitosan, poliooksialkilen kitosan, kitosan oligosakarida, kitin sulfat, dan karboksimetil kitosan (Dutta, *et al.* 2004).



Aplikasi Kitosan dalam Proses Pengolahan Makanan

Penggunaan kitosan dalam proses pengolahan makanan juga telah banyak dilakukan karena senyawa ini relatif tidak beracun di dalam tubuh. Kitosan menunjukkan sifat yang baik sebagai emulsifier, bahan pengisi (*thickening*), dan bahan *gelling* untuk menstabilkan makanan. Bahkan, kitosan juga berperan sebagai serat di dalam makanan. Penggunaan nanokitosan dalam proses pengolahan makanan juga mampu mengatasi beberapa masalah seperti rasa, warna, dan daya simpan. Kitosan juga berperan dalam bahan pendukung padatan untuk mengatasi mikroba, immobilisasi sel hewan atau tumbuhan (Dutta, P.K. *et.al.*, 2004).

Penutup

Aplikasi kitosan di berbagai bidang sangat luas, di antaranya sistem penghantar obat, bahan enkapsulasi, anti bakteri, anti mikroba, dan anti jamur, *hypcholesterolemic*, bahan kosmetik, serta masih banyak lagi. Gugus aktif amina dan hidroksil pada kitosan memberikan banyak peluang untuk memodifikasi senyawa kitosan lebih banyak lagi sehingga memiliki aplikasi yang lebih luas. Hal tersebut semakin didukung dengan sifat-sifat kitosan yang relatif aman bagi kesehatan dan ramah lingkungan. Selain itu sumber utama kitosan yaitu kitin terdapat melimpah di alam Indonesia sehingga merupakan potensi besar bangsa Indonesia untuk memproduksi dan mengembangkan kitosan sebagai industri nasional yang mampu mendongkrak perekonomian nasional.

Daftar Pustaka

Ade Komariah. 2014. Efektivitas antibakteri nano kitosan terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (*in vitro*). *Seminar Nasional XI Pendidikan Biologi FKIP UNS*, 371-377.

- Amin H. 2006. Kajian penggunaan khitosan sebagai antibakteri dalam pembuatan sabun transparan. *Skripsi*. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Andreas Y., et al. 2007. Antibacterial effect of chitosan powder: mekanisme of action. *Environ Technol.*, 28(12): 1357-1363.
- Au natural Herbals. Chitosan history. www.chitosan-weight-loss.net/hystory.html.
- Bagre AP, Jain K, Jain NK. 2013. Alginate coated chitosan core shell nanoparticles for oral delivery of enoxaparin: in vitro and in vivo assessment. *Int J Pharm.* Nov 1, 456(1):31-40.
- Berger J, Reist M, Mayera JMO, Feltb NA, Peppas R, Gurny. 2004. Structure and interaction in covalently and ionocally crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharm And BioPharm.*, 57: 19-34.
- Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. 2004. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54: 631-51.
- Candra P., 2008. Kitosan dari cangkang udang dan aplikasi kitosan sebagai bahan Antibakteri pada kain katun. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Chen, X.K., Wei, Y.H., Yao, J.N., Zhao, Y.M., Shang, X.G., Li, F.Z., 2013. Study on chitosan-modified tripterygium glycoside nanoparticles and its renal targeting property. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Feb, 38(4): 548-52.
- Dustgani, A., Ebrahim V, Mohammad I., 2008. *Preparation of chitosan nanoparticles loaded by dexamethasone phosphatz. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 4(2): 111-14.
- Dutta, P.K., Dutta J., Tripathi V.S., 2004. Chitin and chitosan: Chemistry, properties, and applications, *J. Sci. and Industrial Research.*
- Gildberg, A., and Stenberg, E., 2001. A new process for advanced utilisation of shrimp waste, *Process Biochem.*, 36: 809-812.
- Hargono, Abdullah, dan Indro Sumantri. 2008. Pembuatan kitosan dari limbah cangkang udang serta aplikasinya dalam mereduksi kolesterol lemak kambing. *Reaktor*, 12 (1): 53-57.
- Hirano S., 1997. N-acyl, N-arylidene- and N-alkylidene chitosans, and their hydrogels, Chitin handbook, edited by RAA Muzzarelli and MG Peter, *European Chitin Society*, Italy, pp. 71-76.
- Hudson, S.M. and Smith, C., 1998. Polysaccharide: chitin and chitosan: chemistry and technology of their use as structural materials. Biopolymers from renewable resources, edited by D.L. Kaplan, New York: Springer-Verlag. pp. 96-118.

- Khan, T.A., Peh, K.K., Ch'ng, H.S., 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: The influence of analytical methods, *J. Pharm. Pharmacol. Sci.*, 5(3): 205-212.
- Kim, S.J., Kim, S.S., and Lee, Y.M., 1994. Synthesis and characterization of ether type chitin derivatives, *Macromol Chem Phys*, 195, 1687.
- Kim D, Young IJ, Mi-Kyeong J, Jun-Kyu P, Hak-Su J, Min-Ja J, Joong-Kuen K, Dong-Hyuk S, Jae-Woon N. 2006. Preparation and characterization of retino-encapsulated chitosan nanoparticle. *Journal Applied Chemistry*, 10(1) : 65-8.
- Koide, S. S., 1998. Chitin-chitosan, properties, benefits and risks. *Nutrition Research*, 18: 1091-1101.
- Kubota N, 1997. Permeability properties of chitosan-transition metal complex membranes, *J. Appl Poly Sci*, 64: 819.
- Liu, N., Chen, X.G., Park, H.J., Liu, C.G., Liu, C.S., Meng, X.H., and Yu, L.J., 2006, Effect of MW and concentration of chitosan on antibacterial activity of *Escherichia coli*. *Carbohydr. Polym.*, 64: 60 - 65.
- Li, Q, Dunn, E.T., Grandmaison, E.W., and Goosen, M.F.A., 1997. Applications and properties of chitin and chitosan, edited by MFA Goosen, Lancaster: Technomic Publishing Company. pp. 3-29.
- Luis E, et al. 2011. Antimicrobial effect of chitosan nano particles on streptococcus mutans biofilm, *J applied and environmental microbiology*, 77(1): 3892-3895.
- Luyen D.V. and Rozzbach V., 1995. Mixed esters of chitin, *J. Appl Poly Sci*, 55, 679.
- Makmur AA, Suryono. 2011. Efektivitas kitosan cangkang udang galah (*Macrobrachium rosenbergii* de Man) terhadap proliferasi sel fibroblast gingiva (uji in-vitro). *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Mohanraj, U.J. and Chen, Y., 2006. Nanoparticles - A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5 (1): 561-573.
- Nilar, Nguyen, L.H.D., Venkatraman, G., Sim, K.Y., Harrison, L.J. 2005. Xanthonones and benzophenones from *Garcinia griffithii* and *Garcinia mangostana*. *Phytochemistry*, 66: 1718-1723.
- No, H.K., Lee, S.H., Park, N.Y., Meyers S.P., 2003. Comparison of physicochemical, binding and antibacterial properties of chitosans prepared without and with deproteination process, *J. Agric. Food Chem* 51: 7659-7663.
- Rhoades J, Koller S. 2000. Antimicrobial actions of degraded and native chitins against spoilage organisms in *laboratory media and foods*. American Society for Microbiology, 2000: 80-86.
- Rahman A. 2012. Kitosan sebagai bahan antibakteri alternatif dalam formulasi gel pembersih tangan (*hand sanitizer*). *Skripsi*. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Rawat, M., Singh, D., and Saraf, S., 2006, Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs, *Biol. pharm. Bull.*, 29(9): 1790-1798.
- Rismana E, Kusumaningrum S, Bunga O, Rosidah I, Marhamah. 2012. Sintesis dan karakterisasi nanopartikel kitosan - ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*). *Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia*. 14 (3): 189 - 196.
- Rismana E, Kusumaningrum S, Bunga O, Rosidah I, Nizar, Yulianti E., 2013. Pengujian stabilitas sediaan antiacne berbahan baku aktif nanopartikel kitosan/ekstrak manggis - pegagan. *Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia*, 14 (3): 189 - 196.
- Setyahadi S. Pengembangan produksi kitin secara mikrobiologi, 2006. *Prosiding Seminar Nasional Kitin Kitosan*, Departemen Teknologi Hasil Perairan Fakultas Perikanan dan Ilmu kelautan IPB. Bogor. pp. 33 -39.
- Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N, Suksamrarn A. 2003. Antimycobacterial activity of prenylated xanthonones from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.*, 51: 857-59.
- Shi, Q.H., Tian, Y., Dong, X.Y., Bai, S., and Sun, Y., 2003. Chitosan-coated silica beads as immobilized metal affinity support for protein adsorption, *Biochem Eng J.*, 16: 317.
- Stephen, A.M., 1995, Food polysaccharides and their application. University of Cape Town. Rondebosch: Marcel Dekker, Inc., pp. 442-450.
- Stoica, R., Somoghi, R. and Ion, R. 2013. Preparation of chitosan-tripolyphosphate nanoparticles for the encapsulation of polyphenols extracted from rose hips, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 8(3), July - september, p. 955 - 963.
- Sundar, S., Kundu, J., dan Kundu, S., 2010, Biopolymeric nanoparticles, *Sci. Technol. Adv. Mater.* 11, pp.13.
- Suptijah P., Jacob A.M., Rachmania D., 2011, Karakterisasi nanokitosan cangkang udang Vannamei (*Litopenaeus vannamei*) dengan metode gelasi ionik. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 14(2): 78-84.
- Wang, X., Na, C., Xian, T., 2008. Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 70: 735-40.

Wu, Y., Wuli, Y., Changchun, W., Jianhua, H., Shoukuan, F., 2005, Chitosan nanoparticles as a novel delivery System for ammonium glycyrrhizinate. *International Journal of Pharmaceutics*, 295: 235-245.

Yoshikawa, M., Harada, E., Miki, A., Tsukamoto, K., Liang, S.Q., Yamahara, J., Murakami N., 1994.

Antioxidant constituents from the fruit hulls of *Mangosteen (Garcinia mangostana)* originating in Vietnam. *Yakugaku Zasshi*. 114: 129-133.

Zheng, LY, Zhu JF. 2002. Antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydrate Polymers*, 527- 530.