

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI MIKROPARTIKEL
EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)
MENGGUNAKAN KITOSAN NATRIUM ALGINAT DENGAN
CROSS-LINKER CACL₂ SEBAGAI BIOLARVASIDA**

SKRIPSI

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



Oleh:

PUTRI WULANDARI

08121006071

JURUSAN FARMASI

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

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN KARAKTERISASI MIKROPARTIKEL EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) MENGGUNAKAN KITOSAN NATRIUM ALGINAT DENGAN *CROSSLINKER* CACL₂ SEBAGAI BIOLARVASIDA

Nama Mahasiswa : PUTRI WULANDARI

NIM : 08121006071

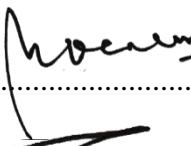
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 November 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 06 Desember 2017

Pembimbing:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002
2. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

(.....)

(.....)


Pembahas:

1. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP.198803252015042002
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201
3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.
NIPUS. 199009152016011201

(.....)

(.....)

(.....)


Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN KARAKTERISASI MIKROPARTIKEL EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) MENGGUNAKAN KITOSAN Natrium Alginat DENGAN CROSSLINKER CACL₂ SEBAGAI BIOLARVASIDA

Nama Mahasiswa : PUTRI WULANDARI

NIM : 08121006071

Jurusan : FARMASI

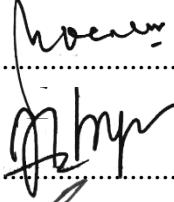
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 April 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

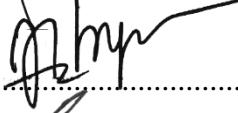
Inderalaya, 24 April 2018

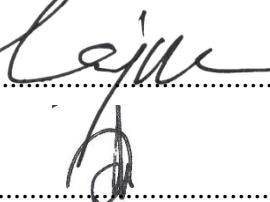
Ketua:

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

Anggota:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....) 
NIP. 195810261987032002

2. Fitrya, M.Si., Apt. (.....) 
NIP. 197212101999032001

3. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt. (.....) 
NIP.198803252015042002

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Putri Wulandari
NIM : 08121006071
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 03 Mei 2018
Penulis,



Putri Wulandari
NIM. 08121006071

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Putri Wulandari
NIM : 08121006071
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-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Karakterisasi Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Menggunakan Kitosan Natrium Alginat dengan *Crosslinker* CaCl₂ Sebagai Biolarvasida” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif 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.

Inderalaya, 03 Mei 2018
Penulis,



Putri Wulandari
NIM. 08121006071

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



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

“Berdoalah (mintalah) kepadaKu, niscaya Aku kabulkan untukmu.”

(Q.S. Al-Mukmin: 60)

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain.”

(Q.S Al-Insyirah: 6-7)

*“Jika kegagalan itu diibaratkan hujan dan keberhasilan diibaratkan mentari,
maka butuh keduanya untuk melihat sebuah pelangi yang indah.”*

(Ali bin Abu Thalib)

*Saya persembahkan skripsi ini untuk Papa, Mama, Kak Deo
dan Keluarga tercinta yang telah memberikan dukungan
moril dan materil selama ini, serta para sahabat dan teman-
teman seperjuangan farmasi*

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Menggunakan Kitosan Natrium Alginat dengan *Cross-Linker* CaCl₂ Sebagai Biolarvasida”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di program studi Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai daun pepaya yang memiliki potensi sebagai larvasida alami yang diformulasikan dalam bentuk sediaan mikropartikel.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT, Berkat izin dan kehendak-Nya saya dapat menyelesaikan studi.
2. Papa (Pahrudin), Mama (Ir. Sri Mardalena), Nenek (Hj. Zawiya Abdullah), kakak (dr. Deo Valendra) dan adik (Dhandi Reyvaldi) tersayang, tercinta yang selalu memberikan kasih sayang, doa yang tak henti-hentinya, menasehati, memberi semangat, memotivasi, hingga memberikan dukungan moril dan materil yang tak ternilai.
3. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA serta Ketua Program Studi Farmasi atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
4. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku pembimbing akademik dan dosen pembimbing pertama, serta bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., sebagai dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesabaran dalam membimbing, memberikan ilmu, arahan, bantuan, motivasi, serta kepercayaan kepada saya dalam menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
5. Ibu Fitrya, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada saya selama perkuliahan hingga penulisan skripsi selesai.
6. Seluruh dosen, staf, dan analis Program Studi Farmasi FMIPA Universitas

Seluruh dosen, staf, dan analis Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi sehingga penulis bisa menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.

7. Teman-teman “Tim Nano”: Thio Hasbullah, Ahmad Faiz, dan Indra Wijaya, Dwi Nindya Sari dan Ario Firana yang banyak membantu selama proses penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
8. Sahabat seperjuanganku (Bunga Monica Sari, Nila Yenni Ningsih, Ria Anggraini, dan Ratih Anggara) yang selalu bersama setia menemani di laboratorium, memberi semangat, bantuan-bantuan yang tak terhitung, perhatian serta selalu menjadi pendengar keluh kesahku dari awal perkuliahan hingga selesainya skripsi ini.
9. Partner daun pepaya (Via Anggraini) yang menjadi partner pejuang revisian, partner dalam berbagi semangat, berbagi keluh kesah, berbagi canda tawa dan bantuan hingga selesainya skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan farmasi 2012, kakak-kakak farmasi 2011, adik-adik farmasi angkatan 2013-2017 yang telah memberikan canda tawa, suka duka, inspirasi, semangat, bantuan, serta kenangan selama perkuliahan.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 03 Mei 2018
Penulis



Putri Wulandari
08121006071

Micoparticles Formulation and Characterization of Papaya Leaf (*Carica Papaya L.*) Extracts Using Chitosan Sodium Alginate With Cross Linker CaCl_2 As Biolarvasida

**Putri Wulandari
08121006071**

ABSTRACT

Papaya leaf (*Carica papaya L.*) is estimated to have ability as a natural larvacide material for controlling *Aedes aegypti* mosquito that causes Dengue Fever (DBD). The alkaloids, flavonoids, saponins, and tanins contents has a larvacial activity. The papaya leaf is extraction in this study was formulated in microparticle preparations. The microparticle preparations of papaya leaf extract consist of chitosan polymer, sodium alginate, and cross linker calcium chloride by using ionic gelation method. While, the variations of calcium chloride concentration is conducted on three formulas yielding percent of entrapment efficiency (EE) of 99.33% (20 μL), 99.48% (40 μL), 99.35% (100 μL), respectively. Based on the results of EE percent, it's obtained the microparticles optimum formula of papaya leaf extract using chitosan polymer sodium alginate with a concentration of calcium chloride of 40 μL . The result of microparticle characterization such as diameter and particle distribution (poly dispersity index) using particle size analyzer (PSA) tool in the optimum formula is 1269.9 nm and 0.434. Particle morphology observation using transmission electron microscope (TEM) in microparticle formula of papaya leaf extract showed a particle whit spheric shape. This study was conducted with 8 treatments and 2 controls, each consisting of 20 larva of *Aedes aegypti* instar III. The observation time is 24 hours. The activity test of papaya leaf extract was carried out with concentration variations of 200, 500, 800, 1100, 1400, 1700, 2000, and 2300 ppm. While, the microparticle activity test of papaya leaf extract was carried out with variations of 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, and 250 ppm. In the result of probit analysis with linear regression, it's obtained LC_{50} papaya leaf extract amounted to 1059 ppm whereas in microparticle of papaya leaf extract, it's obtained LC_{50} amounted to 125.054 ppm. The result os statistical analysis using Kruskal Wallis an Mann-Whitney test showed that all concentration in treatment group had significant difference on the ontrol group with $p < 0.05$.

Keyword(s): *Aedes aegypti*, *Carica papaya L.*, calcium chloride, chitosan, sodium alginate

Formulasi dan Karakterisasi Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Menggunakan Kitosan Natrium Alginat Dengan *CrossLinker* CaCl₂ Sebagai Biolarvasida

**Putri Wulandari
08121006071**

ABSTRAK

Daun pepaya (*Carica papaya L.*) diperkirakan memiliki kemampuan sebagai bahan larvasida alami untuk pengendalian nyamuk *Aedes aegypti* penyebab demam berdarah dengue (DBD). Kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin memiliki aktivitas sebagai larvasida. Daun pepaya diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan etanol 70%. Ekstrak daun pepaya penelitian di formulasikan dalam sediaan mikropartikel. Sediaan mikropartikel ekstrak daun pepaya terdiri dari polimer kitosan, natrium alginat, dan *Cross Linker* kalsium klorida dengan metode gelasi ionik. Variasi konsentrasi kalsium klorida dilakukan pada tiga formula menghasilkan persen EE masing-masing sebesar 99,32% (20 µL), 99,48% (40 µL), dan 99,35% (100 µL). Berdasarkan hasil persen EE diperoleh formula optimum mikropartikel ekstrak daun pepaya menggunakan polimer kitosan natrium alginat dengan konsentrasi kalsium klorida sebesar 40 µL. Hasil karakterisasi mikropartikel seperti diameter dan distribusi partikel (*Poly Dispersity Index*) menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) pada formula optimum adalah 1269,9 nm dan 0,434. Pengamatan morfologi partikel menggunakan alat *transmission electron microscope* (TEM) pada formula mikropartikel ekstrak daun pepaya menunjukkan partikel dengan bentuk *spheric*. Penelitian ini dilakukan dengan 8 konsentrasi dan 2 kontrol, masing-masing terdiri atas 20 ekor larva *Aedes aegypti* instar III. Waktu pengamatan selama 24 jam. Uji aktivitas larvasida ekstrak daun pepaya dilakukan dengan variasi konsentrasi 200, 500, 800, 1100, 1400, 1700, 2000, dan 2300 ppm. Uji aktivitas mikropartikel ekstrak daun pepaya dilakukan dengan konsentrasi 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, dan 250 ppm. Hasil analisis probit dengan regresi linear didapatkan LC₅₀ ekstrak daun pepaya sebesar 1059 ppm sedangkan pada mikropartikel ekstrak daun pepaya didapatkan LC₅₀ sebesar 125,04 ppm. Hasil analisis statistik dengan uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney menunjukkan semua konsentrasi pada kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol dengan nilai p < 0,05.

Kata kunci: *Aedes aegypti*, *Carica papaya L.*, kalsium korida, kitosan, natrium alginat

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	ix
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
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 Deskripsi dan Morfologi Umum Tanaman Pepaya.....	6
2.1.1 Kandungan Kimia Daun Pepaya	8
2.1.1.1 Flavonoid	8
2.1.1.2 Saponin	9
2.1.1.3 Tanin.....	9
2.1.1.4 Alkaloid	10
2.2 Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	10
2.2.1 Taksonomi <i>Aedes aegypti</i>	10
2.2.2 Habitat dan Perilaku Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	11
2.2.3 Morfologi Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	11
2.2.4 Siklus Hidup Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	12
2.2.4.1 Stadium Telur <i>Aedes aegypti</i>	13
2.2.4.2 Stadium Larva <i>Aedes aegypti</i>	13
2.2.4.3 Stadium Pupa <i>Aedes aegypti</i>	15
2.2.4.4 Nyamuk Dewasa.....	16
2.3 Metode Ekstraksi	17
2.4 Larvasida	18
2.4.1 Uji Larvasida	19
2.5 Kromatografi Lapis Tipis	20
2.6 Mikropartikel.....	21
2.7 Pembuatan Polimer Mikropartikel	22
2.7.1 Kitosan.....	22

2.7.2	Natrium Alginat.....	24
2.8	Metode Gelasi Ionik	24
2.9	Karakteristik Partikel.....	25
2.9.1	Morfologi Partikel	25
2.9.2	Diameter dan Distribusi Partikel	27
2.9.3	Persen Efisiensi Enkapsulasi	28
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		30
3.1	Waktu dan Tempat	30
3.2	Alat dan Bahan	30
3.2.1	Alat	30
3.2.2	Bahan	31
3.2.3	Hewan Uji.....	31
3.3	Prosedur Penelitian.....	31
3.3.1	Persiapan Sampel.....	31
3.3.2	Determinasi Sampel.....	31
3.3.3	Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya	31
3.3.4	Pengujian Profil Fitokimia.....	32
3.3.4.1	Identifikasi Alkaloid	32
3.3.4.2	Identifikasi Flavonoid.....	32
3.3.4.3	Identifikasi Saponin	33
3.3.4.4	Identifikasi Tanin.....	33
3.3.4.5	Identifikasi Steroid dan Triterpenoid.....	33
3.3.5	Uji Kromatografi Lapis Tipis	34
3.4	Pembuatan Larutan Uji.....	35
3.4.1	Pembuatan Larutan Kontrol Positif	35
3.4.2	Pembuatan Larutan Kontrol Negatif	35
3.4.3	Pengujian Aktivitas Larvasida.....	35
3.5	Proses Preparasi Bahan dan Formulasi Mikropartikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya	36
3.5.1	Preparasi Kitosan	36
3.5.2	Preparasi Natrium Alginat	36
3.5.3	Preparasi Kalsium Klorida.....	36
3.5.4	Formulasi	37
3.6	Pembuatan Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya.....	37
3.7	Analisis Data	38
3.7.1	Analisis Data TEM dan PSA	38
3.7.2	Analisis Data Persen EE	38
3.7.3	Analisis Data Probit.....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		40
4.1	Determinasi Tanaman.....	40
4.2	Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya.....	40
4.3	Uji Skrining Fitokimia.....	41
4.3.1	Alkaloid	42
4.3.2	Flavonoid	42
4.3.3	Saponin	43
4.3.4	Tanin	43
4.3.5	Steroid dan Triterpenoid	43
4.4	Uji Kromatografi Lapis Tipis	44

4.4.1	Flavonoid	44
4.4.2	Alkaloid	44
4.4.3	Tanin.....	45
4.5	Preparasi Bahan	45
4.6	Pembuatan Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya.....	47
4.7	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	48
4.8	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (EE)	49
4.9	Evaluasi dan Karakterisasi Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya	51
4.9.1	Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel	51
4.9.2	Penentuan Morfologi Partikel.....	52
4.9.3	Hasil Analisis Data Statistik	54
4.10	Pengukuran Kadar Kuersetin dalam Ekstrak.....	55
4.11	Uji Aktivitas Larvasida.....	56
	4.11.1 Hasil Analisis Data Statistik	61
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
5.1	Kesimpulan.....	64
5.2	Saran	65
	DAFTAR PUSTAKA	66
	LAMPIRAN	74
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	127

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi formula nanopartikel ekstrak etanol daun singkong	37
Tabel 2. Persen EE submikropartikel ekstrak daun singkong	41
Tabel 3. Hasil skrining ekstrak daun pepaya	42
Tabel 4. Persen efisiensi enkapsulasi.....	50
Tabel 5. Hasil uji pendahuluan ekstrak daun pepaya terhadap larva instar III selama 24 jam	56
Tabel 6. Hasil uji mikropartikel ekstrak daun pepaya terhadap larva instar III selama 24 jam	58
Tabel 7. Persentase kematian larva instar III setelah dikoreksi menggunakan rumus Abbot	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Daun pepaya	7
Gambar 2. Siklus hidup nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	12
Gambar 3. Telus <i>Aedes aegypti</i>	13
Gambar 4. Larva <i>Aedes aegypti</i>	15
Gambar 5. Pupa <i>Aedes aegypti</i>	15
Gambar 6. Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	16
Gambar 7. Klasifikasi mikropartikel.....	21
Gambar 8. Struktur kitosan	23
Gambar 9. Struktur natrium alginat	24
Gambar 10. Prinsip kerja TEM	26
Gambar 11. Alat PSA.....	28
Gambar 12. Hasil pengujian mikropartikel ekstrak daun pepaya pada formula optimum menggunakan TEM (a) dan ImageJ [®]	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya	74
Lampiran 2. Uji Pendahuluan	75
Lampiran 3. Skema Pembuatan Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya.....	76
Lampiran 4. Perhitungan Nilai Rendemen.....	77
Lampiran 5. Surat Identifikasi Tanaman.....	78
Lampiran 6. Surat Telah Melakukan Penelitian di Loka-litbang.....	79
Lampiran 7. <i>Certificate of Analysis Natrium alginat</i>	80
Lampiran 8. <i>Certificate of Analysis Kitosan</i>	81
Lampiran 9. Proses Pembuatan Ekstrak.....	82
Lampiran 10. Profil Fitokimia	83
Lampiran 11. Hasil Uji Kromatografi Lapis Tipis.....	84
Lampiran 12. Dokumentasi Pembuatan Sediaan Mikropartikel	85
Lampiran 13. Pengukuran Panjang Gelombang Kuersetin	87
Lampiran 14. Kurva Kalibrasi Kuersetin	88
Lampiran 15. Perhitungan Konsentrasi Kuersetin dalam Ekstrak	89
Lampiran 16. Perhitungan Konsentrasi Kuersetin dalam Sediaan.....	90
Lampiran 17. Perhitungan Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	92
Lampiran 18. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula I	93
Lampiran 19. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula II.....	94
Lampiran 20. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula III	95
Lampiran 21. Hasil Olah Gambar TEM Menggunakan ImageJ®	96
Lampiran 22. Hasil TEM	97
Lampiran 23. Hasil Olah Data SPSS®	98
Lampiran 24. Perhitungan Pembuatan Larutan Uji	100
Lampiran 25. Perhitungan LC ₅₀ Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Larva Instar III	102
Lampiran 26. Perhitungan LC ₅₀ Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Larva Instar III.....	103
Lampiran 27. Perhitungan Persentase Kematian Larva Dikoreksi Menggunakan Rumus Abbot.....	104
Lampiran 28. Analisis Data Statistik Ekstrak Daun Pepaya	106
Lampiran 29. Analisis Data Statistik Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya.....	116
Lampiran 30. Uji Larvasida Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Larva Instar III ..	125
Lampiran 31. Uji Larvasida Mikropartikel Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Larva Instar III.....	126

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan salah satu penyakit yang ditularkan melalui nyamuk. Penyebaran demam berdarah terdapat di wilayah Asia dan Pasifik, Amerika Tengah, Amerika Selatan, Asia Tenggara terutama di Indonesia, Thailand, dan Filipina. Penyakit demam berdarah ditularkan oleh suatu vektor yaitu nyamuk *Aedes aegypti* yang telah terinfeksi oleh virus *dengue* (Soedarto, 2009).

Upaya pemberantasan dan pencegahan penyakit demam berdarah dilakukan dengan pengendalian vektor dari penyakit tersebut. Pengendalian vektor penyakit dapat dilakukan secara hayati berupa insektisida alami yaitu dengan memanfaatkan tanaman beracun terhadap serangga tetapi tidak mempunyai dampak terhadap lingkungan dan tidak berbahaya terhadap manusia. Penggunaan insektisida alami di Indonesia dapat menjadi pilihan tepat, karena Indonesia memiliki beranekaragam tumbuhan yang berpotensi sebagai insektisida alami. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai insektisida alami yaitu *Carica papaya* L. Menurut hasil penelitian Utomo dkk. (2010) serbuk pepaya sebanyak 80 mg mempunyai daya bunuh terhadap larva *Aedes aegypti*. *Carica papaya* L. merupakan tanaman yang berpotensi sebagai insektisida alami, hal ini dikarenakan kandungan alkaloid, tanin, flavonoid, dan saponin yang terkandung didalamnya (Satriyasa, 2008).

Insektisida alami aman digunakan karena mudah terdegradasi di alam sehingga tidak meninggalkan residu di tanah, air, dan udara. Kelemahan dari

insektisida alami adalah daya kerja relatif lama, tidak membunuh secara langsung, dosis yang digunakan terlalu tinggi sehingga larutan semakin pekat, memberikan pengaruh warna pada air, rasa sepat dan pahit, kurang praktis, tidak tahan dalam penyimpanan dan penggunaannya secara berulang (Sukorini, 2003). Untuk mengatasi kelemahan insektisida alami dapat dikembangkan menjadi sediaan mikroenkapsulasi.

Mikroenkapsulasi merupakan suatu proses penyalutan langsung bahan inti berupa partikel kecil atau dispersi, zat padat, cair, dan gas yang digunakan secara luas dalam bidang farmasetika atau bidang lainnya untuk menutupi rasa atau bau, memperpanjang waktu pelepasan obat, meningkatkan stabilitas molekul bahan berkhasiat, memperbaiki bioavailabilitas, dan bentuk sediaan (Lachman *et al.*, 1994). Salah satu metode yang digunakan untuk mengenkapsulasi zat aktif yaitu gelasi ionik dengan polimer kation multivalen seperti kitosan. Penyalutan dapat dilakukan dengan mengaduk zat aktif bersama polimer anionik kemudian ditaut-silangkan dengan larutan yang mengandung polimer kation multivalen dengan tujuan membentuk struktur yang dapat menyerap zat aktif di dalamnya. Salah satu contoh polimer anionik yaitu natrium alginat (Lioun *et al.*, 2008).

Pemilihan natrium alginat sebagai polimer yang digunakan dalam penelitian ini karena sifatnya tidak toksik dan biokompatibel dengan berbagai macam komponen kimia. Natrium alginat juga digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat tanpa menggunakan pelarut organik sehingga meminimalisasi efek toksik akibat penggunaan pelarut organik dalam pembuatan mikrokapsul (Rowe *et al.*, 2006). Kitosan mempunyai kemampuan untuk membentuk gel, sehingga dapat dimanfaatkan untuk membuat sediaan lepas lambat. Sifat-sifat tersebut

membuat kitosan berpotensi digunakan secara luas sebagai eksipien dalam sediaan mikropartikel dan sediaan farmasi lainnya (Sakkinen, 2003).

Penelitian tentang penggunaan ekstrak *Carica papaya* L. sebagai pembunuh serangga telah banyak dilakukan, namun belum ada penelitian tentang uji toksisitas ekstrak daun pepaya menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat dalam sediaan mikropartikel sebagai larvasida dengan melihat mortalitas larva meliputi perilaku dan morfologi larva. Tujuan penelitian ini dilakukan sebagai upaya untuk mencari bahan larvasida alami. Dalam penelitian ini akan diuji pelepasan mikropartikel ekstrak etanol daun pepaya yang dilapisi polimer kitosan dan natrium alginat terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* instar III dengan variasi konsentrasi kalsium klorida 20, 40, dan 100 μL . Larva instar III dipilih karena masa yang paling aktif dalam mencari makan untuk pertumbuhan, sudah memiliki morfologi tubuh yang lengkap dan lebih stabil terhadap pengaruh lingkungan bila dibandingkan larva instar I dan II (Soedarto, 2009).

Parameter kestabilan sediaan mikropartikel dapat dilihat dari nilai *poly dispersity index* (PDI) yang dihasilkan. Semakin kecil nilai PDI yang dihasilkan maka semakin seragam ukuran partikel. Oleh karena itu, digunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) guna untuk memberikan hasil berupa permukaan sampel hingga komponen penyusun sampel dan *Dynamic Light Scattering* (DLS) untuk mengetahui ukuran, distribusi ukuran partikel, dan potensial zeta yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Berapa konsentrasi kalsium klorida yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum pada mikropartikel ekstrak daun pepaya dengan polimer kitosan natrium alginat menggunakan metode gelasi ionik?
2. Berapa nilai diameter, persen EE (*encapsulation efficiency*) dan PDI (*polydispersity index*) dari mikropartikel ekstrak daun pepaya menggunakan metode gelasi ionik?
3. Bagaimana morfologi formula optimum mikropartikel ekstrak daun pepaya dengan polimer kitosan natrium alginat menggunakan metode gelasi ionik?
4. Bagaimana perbandingan nilai LC₅₀ (*Lethal Concentration 50%*) ekstrak daun pepaya dan formula optimum mikropartikel ekstrak daun pepaya terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* instar III?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui konsentrasi kalsium klorida yang dibutuhkan untuk memperoleh formula optimum pada mikropartikel ekstrak daun pepaya dengan polimer kitosan natrium alginat menggunakan metode gelasi ionik.
2. Untuk mengetahui nilai diameter, persen EE (*encapsulation efficiency*) dan PDI (*polydispersity index*) dari mikropartikel ekstrak daun pepaya menggunakan metode gelasi ionik.

3. Untuk mengetahui morfologi formula optimum mikropartikel ekstrak daun pepaya dengan polimer kitosan natrium alginat menggunakan metode gelasi ionik.
4. Untuk mengetahui perbandingan nilai LC₅₀ (*Lethal Concentration 50%*) ekstrak daun pepaya dan formula optimum mikropartikel ekstrak daun pepaya terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* instar III.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu penentuan konsentrasi kalsium klorida dapat dijadikan rujukan dalam mengembangkan formula optimum mikropartikel ekstrak daun pepaya menggunakan metode gelasi ionik untuk digunakan sebagai larvasida alami yan dapat membasmi nyamuk *Aedes aegypti* sehingga dapat mengurangi terjadinya penyakit DBD di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A. 1986, *Kimia organik bahan alam*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Universitas Terbuka, Jakarta, Indonesia.
- Aminah N.S., Sigit, P. & Chairul, S. 2011, Manfaat buah *sapindus rarak* dan *daura metelsebagai* larvasida terhadap larva *Aedes aegypti*, *J Cermin Dunia Kedokteran*, **3(4)**: 131.
- Annusavice, K.J. 2003, *Philips science of dental materials*, edisi ke-2, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Berchane, N. 2006, About mean diameter and size distributions of poly (lactide-co-glicoside) microspheres, *J of Microencapsulations*, **23(1)**:539 – 552.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology and physics*, Dover Publications, New York, USA.
- Burgess, R., Beniac, D., Belova, L., Barnes. C., Crassous, P. & Difiore, A. 2010, *An introduction to electron microscopy*, FEI Company, Hillsboro, USA.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-nano interface using gold nanostructure as a model nanoparticle system, *J In Sci*, **1(3)**:115 – 135.
- Clements, A.N. 2013, The physiology of mosquitoes explores some physiological aspects of mosquitoes, including their development, metabolism, survival, reproduction, and behavior, Elsevier, *Pure and Applied Biology*, New York, USA.
- Dalimartha, S. & Hembing, W. 1994, *Tanaman berkhasiat obat di Indonesia*, edisi ke-3, Pustaka Kartini, Jakarta, Indonesia.
- Delie, F. & Blanco, M.J. 2005, Polymeric particulates to improve oral bioavailability of peptide drugs, *Molecules*, **10(2)**: 65 – 75.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. 2000^a, *Inventaris tanaman obat Indonesia (I)*, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. 2000^b, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. 2007, *Siklus Hidup Nyamuk Penyebab Demam Berdarah Dengue*, Ditjen PP & PL, Jakarta, Indonesia.
- Department of Entomology, ICPMR. 2002, *Mosquito photos NSW arbovirus surveillance and vector monitoring program*, diakses pada 5 Mei 2016, <<http://medent.uysd.edu.au.id/>>.
- Dinata, A. 2008, *Lawan alzheimer dengan flavonoid*, diakses pada 4 Juli 2016, <<http://cybermed.cbn.net.id/>>.
- Djaenudin, N. 2009, *Parasitologi kedokteran ditinjau dari organ tubuh yang diserang*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Djakaria, S. 2004, *Entomologi parasitologi kedokteran*, edisi ke-3, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Djaswir, D. 2004, Workshop peningkatan sumber daya manusia peneliti dan pengelolahan sumber daya Hutan yang Berkelaanjutan, *Teknik Penelitian Kimia Bahan Alam*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Dijten POM. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, edisi ke-1, Jakarta, Indonesia.
- Doggett, S.L. 2002, *Arbovirus Surveillance & Vector Monitoring Program*, diakses pada 5 Mei 2016, <medent.uysd.edu.au/html>.
- Dubey, R. 2009, Microencapsulation technology and applications, *J Sci Defense*, **59(1)**:82 – 83.
- Gandahusada, S., Ilahude, H. & Pribadi, W. 2004, *Parasitologi kedokteran*, edisi ke-3, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Gandjar, I.G. & Rohman, A. 2007, *Kimia farmasi analisis*, Penerbit Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of chymotrypsin from poly (glycerol adipate-co-(i)-pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**:187 – 195.
- Ghasemi, K.& Zahediasl, S. 2012, Normality test for statistical analysis: a guide for non-statiscians, *Int Endocrinology and Metabolism*, **2(1)**:486 – 489.

- Gritter, R.J. 1991, *Pengantar kromatografi*, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1987, *Metoda fitokimia, penuntun cara modern menganalisa tumbuhan*, edisi ke-2, Terjemahan Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Hamdi, A.S. & Bahrudin, E. 2014, *Metode penelitian kuantitatif aplikasi dalam pendidikan*, Penerbit Deepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Herms, W. 2006, *Medical entomology*, The Macmillan Company, New York, USA.
- Hoedojo, R. 2000, Morfologi daur hidup dan perilaku nyamuk. dalam Terjemahan Gandahusada, S., Ilahude, H.D. & Pribadi, Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Huliselan, Y.M., Runtuwenw, M.R.J. & Wewengkang, D.S. 2015, Aktivitas antioksidan ekstrak etanol, etil asetat, dan n-heksan dari daun sesewanua (*Clerodendron squatum Vahl.*), *Pharmacon*, **4(3)**:155 – 163.
- Isnaeni, W. 2006, *Fisiologi hewan*, Penerbit Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Johnson, E.L. & Stevenson, R. 1991, *Dasar kromatografi cair*, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and characterization of microspheres based on blend of poly (lactic acid) and poly (ε-caprolactone) with poly (vinyl alcohol) as emulsifier, *J Arb Chem*, **5(1)**:103 – 108.
- Khan, T.A., Peh, K.K. & Chang, H.S. 2002, Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods, *J Pharm Sci*, **5(3)**:205 – 212.
- Kim, K. 2014, *Chitin and chitosan derivates*, CRC Press, Florida, USA.
- Komisi Pestisida. 1995, *Metode standar pengujian efikasi pestisida*, Bandung, Indonesia.
- Krisyanella., Susilawati, N. & Rivai, H. 2013, Pembuatan dan karakterisasi serta penentuan kadar flavonoid dari ekstrak kering herba meniran (*Phyllanthus niruri L.*), *Farmasi Higea*, **5(1)**:9 – 21.

- Kriswanto, Pernamasari, A. & Fatimah, S.S. 2014, Pengembangan dan uji validasi metode analisis kadar paracetamol dan kafein dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *J Sci Tec Chem*, **5(2)**:51 – 59.
- Kumalasari, E. & Sulistyani, N. 2011, Aktivitas antifungi ekstrak etanol batang binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen.) terhadap *Candida albicans* serta skrining fitokimia, *J of pharm*, **1(2)**:51 – 62.
- Kumar, B., Chandiran, L., Bhavya, L. & Sindhuri, M. 2000, Microparticulate drug delivery system, *J of Microencapsulation*, **4(23)**:23 – 24.
- Kumar, C.S.S.R., Hormes, J. & Leuschner, C. 2005, *Nanofabrication towards biomedical applications*, **44(29)**:4429 – 4430.
- Lachman, L., Herbert, L. & Joseph., L.K. 1994, *Teori dan praktek farmasi Industry edisi I dan II*, Terjemahan dari *The theory and Practice of Industrial Pharmacy* oleh Suyatmi, S., UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Lestari, P.H. 2007, Epidemiologi dan pencegahan DBD di Indonesia, *J Farmaka*, **5(3)**:13 – 19.
- Mahatriny, N.N., Payani, N., Oka, I. & Astuti, K. 2014, Skrining fitokimia ekstrak Etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali, *J Universitas Udayana*, **3(1)**:8 – 13.
- Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, University Saarbruecken, Germany.
- Marliana,S.D., Suryanti, V.&Suyono.2005, Uji toksisitas ekstrak daun *Carica papaya* sebagai Larvasida Anopheles Acontinus, *J Universitas Sunan Kalijaga*, **2(3)**:23 – 24.
- Marsetya, Y.R. 2009, ‘Aktivitas antioksidan, kadar fenolat dan flavonoid ekstrak buah pare belut (*Trichosanthes anguina* L.)’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- McCall, R. & Sirriani, R.W. 2013, Kitosan microencapsulation formed by single or double emulsion with vitamin E-TPGS, *J of Visualized Experiments*, **5(3)**:82.

- Moradhaseli, S., Abbas, Z.M., Ali, S., Nasser, M.D., Saman, S. & Meshrasy, R.B. 2013, Preparation and characterization of sodium alginate nanoparticle containing ICD-85 (Venom derived peptides), *J International of Innovation and Applied Studies*, **4(1)**:534 – 542.
- Mohanraj, V.J. & Chen Y. 2006, Nanoparticles-a review, *J Pharm Trop Res*, **5(1)**: 561 – 573.
- Muchlisah, F. 2004, *Tanaman obat keluarga* (TOGA), Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Mufrod, Y.J. 2013, Formulasi tablet hisap ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yang mengandung flavonoid dengan kombinasi bahan pengisi manitol-sukrosa, *J Tradisional Medicine*, **18(2)**:103 – 108.
- Mulyana. 2002, ‘Ekstraksi senyawa aktif alkaloid, kuinon, saponin dari tumbuhan kecubung sebagai larvasida dan insektisida terhadap nyamuk *Aedes aegypti*’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Newbury, D.C. 2003, *Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis*, edisi ke-1, Plenum Press, New York, USA.
- Osborn, J.W. 2002, *Notes on the use of data transformation practical assesment reseach and evaluation*, diakses pada tanggal 7 April 2016, <<http://pareonline.net>>.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: an overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **1(6)**:228 – 238.
- Pamungkas, A., Fitra & Wina, E. 2015, Karakteristik dan aplikasi partikel nano dalam hormon reproduksi pada ternak, *J Peternakan Indonesia*, **4(25)**:171 – 180.
- Paull, R. & Duarte, O. 2011, *Tropical fruits*, edisi ke-1, Cabi Publishing, California, USA.
- Priyono. 2007, *Enzim papain dari pepaya (Carica papaya)*, diakses pada tanggal 5 Agustus 2016, <<http://priyonoscience.com>>.
- Rajeshwari, A., Prathna, T.C., Balajee, J., Chandrasekaran, N., Mandal, A.B. & Mukherjee, A. 2013, Computational approach for particle size

- measurement of silver nanoparticle from electron microscopic image, *IJPPS*, **5(3)**:619 – 623.
- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida’, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Refaie., Herry, H. & Dian A. 2013, Uji efektivitas biolarvasida ekstrak daun papaya (*Carica papaya L.*) terhadap kematian larva instar III nyamuk *Aedes aegypti*, *J Poltekkes Kemenkes Palembang*, **3(1)**: 8 – 13.
- Ritna, A., Syariful,A. & Akhmad,K. 2016, Identifikasi senyawaflavonoid pada fraksietilasetatbenalu batu(*Begonia Sp.*)asalKabupatenMorowaliUtara,*JPharm*,**2(2)**:55 – 70.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipient*, edisi ke-6, Pharmaceutical Press, London, England.
- Rukmana, R. 1995, *Pepaya: budidaya dan pascapanen*, Penerbit Kanisius, Akademik Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Sakaguchi, R.L. & Powers, J.M. 2012, *Craig’s restorative dental materials*, edisi ke-13, Philadelphia, USA.
- Sakkinen, M. 2003, ‘Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controling hydrophilic polymer in granules for gastroretentive drug delivery’, *Dissertation*, Faculty of Science, Helsinki University, Finlandia.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I. & Makang, V.M.A. 2008, Analisis fitokimia tumbuhan obat di kabupaten Minahasa Utara, *Chem Prog*, **1(1)**:47 – 53.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav. & Pankaj, S. 2013, Ionotropic gelation: a promosing cross linking technique for hydrogels, *J Nanotechnology*, **2(1)**:234 – 238.
- Satriyanto, B., Widjanarko, S.B. & Yunianta. 2012, Stabilitas warna ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus*) terhadap pemanasan sebagai sumber, *J Teknologi Pertanian*, **13(3)**:157 – 168.

- Satriyasa, K. 2012, ‘Perbandingan fraksi heksan ekstrak biji pepaya muda terhadap fraksi metanol ekstrak biji pepaya’, *Skripsi*, S.P., Program Studi Agroekoteknologi, Fakultas Pertanian, Universitas Udayana, Bali, Indonesia.
- Schleip, B. 2015, *The life cycle of tiger mosquitoes*, diakses tanggal 17 September 2015, <<http://www.biogents.com>>.
- Sembel, D.T. 2009, *Entomologi kedokteran*, Penerbit CV Andi, Yogyakarta, Indonesia.
- Sigma, A. 2016, Chitosan, *catalog product*, diakses tanggal 26 April 2016, <<http://www.sigmaldrich.com>>.
- Sigma, A. 2016, Sodium alginat, *catalog product*, diakses tanggal 26 April 2016, <<http://www.sigmaldrich.com>>.
- Sinha, V.R. 2004, Chitosan microspheres as a potential carrier for drug, *JInternational of Pharm*, **1(12)**:1 – 33.
- Soedarto. 2009, *Atlas entomologi kedokteran*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Soemarie, Y.B., Astuti, T. & Rochman, N. 2016, Formulasi sediaan salep ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana mill.*) sebagai antiacne, *J Ilmiah Manuntung*, **2(2)**: 224 – 232.
- Sukorini, H. 2003, ‘Pengaruh Pestisida organik dan interval penyemprotan terhadap hama *Plutella xylostella* pada budidaya tanaman organik’, *Skripsi*. S.Si., Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Muhammadiyah, Malang, Indonesia.
- Surya, N. 2008, Efektivitas buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) untuk membunuh larva nyamuk *Anopheles aconitus* instar III, *J kesehatan*, **1(2)**:1979 – 7621.
- Sutriyo., Djajadisastra, J. & Novitasari, A. 2004, Mikroenkapsulasi propanolol hidroklorida dengan penyalut etil selulosa menggunakan metode penguapan pelarut, *J of Microencapsulation*, **1(9)**:93 – 200.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G. & Kaur, H. 2011, Phytochemical screening and extraction: A review, *International Pharmaceutical Sciencia*, **1(1)**:98 – 100.

Utomo, M. 2010, Daya bunuh bahan nabati serbuk biji pepaya terhadap kematian larva *Aedes aegypti* isolat laboratorium B2P2VRP Salatiga, *J Kesehatan*, **3(21)**: 19 – 24.

Veriswan, I. 2006, ‘Perbandingan efektivitas abate dengan papain dalam menghambat pertumbuhan larva nyamuk *Aedes aegypti*’, *Skripsi*, S.Ked., Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

Warisno. 2003, *Budidaya papaya*, Penerbit Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.

World Health Organization. 2005, *Guidelines for laboratory and field testing mosquito larvacides*, Geneva, Swiss.