

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
KITOSAN NATRIUM ALGINAT PEMBAWA BIOLARVASIDA
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA DENGAN VARIASI
KECEPATAN *MAGNETIC STIRRER***

SKRIPSI

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



Oleh :

ARIO FIRANA

08121006048

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

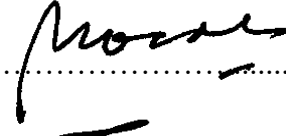

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL KITOSAN NATRIUM ALGINAT
PEMBAWA BIOLARVASIDA EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA DENGAN VARIASI KECEPATAN
MAGNETIC STIRRER

Nama Mahasiswa : ARIO FIRANA
NIM : 08121006048
Jurusan : FARMASI


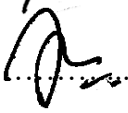
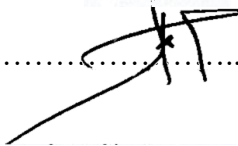
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Maret 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 April 2018


Pembimbing :

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

Pembahas :

1. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803252015042002
2. Laida Neti Mulyani, M.Si. (.....)
NIP. 198504262015042002
3. Annisa Amriani, M.Farm., Apt. (.....)
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO
PARTIKEL KITOSAN NATRIUM ALGINAT
PEMBAWA BIOLARVASIDA EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA DENGAN VARIASI KECEPATAN
MAGNETIC STIRRER

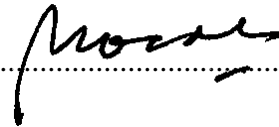
Nama Mahasiswa : ARIO FIRANA
NIM : 08121006048
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Maret 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 April 2018

Ketua :

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

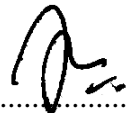
(.....


Anggota :

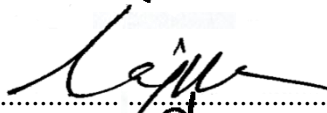
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

(.....

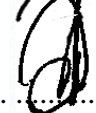

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

(.....



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 bertanda : Ario Firana
NIM : 08121006048
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, 12 April 2018

Penulis,



Ario Firana

NIM. 08121006048

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

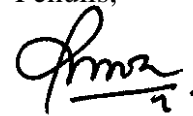
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Ario Firana
NIM : 08121006048
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-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Biolarvasida Ekstrak Etanol Daun Pepaya Dengan Variasi Kecepatan *Magnetic Stirrer*” 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.

Inderalaya, 12 April 2018
Penulis,



Ario Firana
NIM. 08121006048

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

*Skripsi ini saya persembahkan untuk keluarga tersayang,
para sahabat, serta para penuntut ilmu*

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

*“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya,
sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari
sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan
hanya kepada Rabb-mulah hendaknya kamu berharap” (Q.S Al-Insyirah: 5-8)*

Motto:

**HIDUP ITU SEDERHANA, ASALKAN KITA TIDAK BERSIKERAS UNTUK
MENJADIKANNYA RUMIT**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat Pembawa Biolarvasida Ekstrak Etanol Daun Pepaya Dengan Variasi Kecepatan *Magnetic Stirrer*”. 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. Ayah (Rudjito Riyadi, SKM, M.Kes.), Ibu (Ani Zalna), Adek (Defira Ramadia), dan keluarga Besar saya tersayang, tercinta, dan terkasih, atas seluruh, doa, semangat, kasih sayang, dukungan, serta nasihat yang tak henti-hentinya selalu diberikan kepada penulis sehingga penulis bias mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Dr. Ishak Iskandar, M.Sc., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan 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.
3. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.

5. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
6. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani M.Si., Ibu Nikita Surya Dharma, M. Farm., Apt., dan Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt., selaku dosen penguji dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf di farmasi UNSRI (Eka Ria, A.Md dan Supriadi) dan seluruh analis di farmasi UNSRI atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Sahabat-sahabatku GELAYOURS (Yadin, Yasin, Thio, Dila, Pabel, Lail, Ola, Hanum, Idan, Fera, Chay, Anggik, Elva, Mput, dan Nyak) yang selalu menemani suka dan duka kehidupan penulis ditanah rantau, serta selalu memberikan masukan dan motivasi kepada penulis hingga penulisan skripsi ini dapat selesai.
10. Teman-teman MRCL (MARCOL) (Yu, Wak Edi, Dul, Bang Arief, Wak Yadin, Yasin, Thio, Fithri, Ridho, Qori, Wendy, Agus, Pj, Ucok, Adnan, Rahman, Bross Bersaudara Imam, Iman, Tot, Irvan, ivan, Mario, Okta, Herpi) tanpa kalian hidup ini rasanya kelabu.
11. Teman-teman PAURA (Bio, Nopri, Sueno, Edo, Satria, Deka, Eko, Gavin, Erik) dengan adanya kalian wawasan semakin bertambah lol.
12. Seorang sahabat, teman, adik, serta pendukung setia yang istimewa (Ulfah Dwi Niswina). Terima kasih untuk semuanya, mulai dari semangat, dukungan dan waktunya selama dalam mendapatkan gelar sarjana farmasi ini.
13. Teman satu tim bimbingan dan penelitian Putri Wulandari dan Dwi Nindiya Sari atas segala kesabaran, bantuan, saran, perjuangan, dan nasihat yang telah

diberikan kepada penulis dari awal pengerjaan proposal, penelitian, seminar hasil, hingga penyusunan skripsi ini selesai.

14. Pembimbing “ketiga” Ahmad Faiz dan Indra Wijaya atas segala bantuan, masukan, dukungan, dan saran yang telah diberikan kepada penulis hingga penyusunan skripsi ini selesai
15. Teman-teman seperjuangan FARMASI UNSRI 2012, terima kasih atas segala dukungan, semangat, motivasi, suka, dan duka yang telah kita lewati bersama selama masa kuliah, semoga kita dipertemukan kembali dalam kesuksesan di masa depan.
16. Seluruh kakak tingkat 2011 dan adik-adik angkatan 2013, 2014, 2015, dan 2016 yang telah memberikan dukungan dan semangat yang kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
17. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, baik terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT 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 SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 12 April 2018

Penulis,



Ario Firana

NIM. 08121006048

Formulation and Characterization of Submicro Particle Chitosan Sodium Alginate Biolarvacide Carrier Papaya Leaf Ethanol Extract with Magnetic Stirrer Speed Variation

Ario Firana
08121006048

ABSTRACT

Research on submicro particles formulations of papaya leaf extract as biolarvasida has been done with magnetic stirrer speed variation. Papaya leaf extract is formulated by coating extract particles with polymer there by changing the shape of papaya extract particles into submicro particles. Preparation of papaya leaf extract into submicro particle dosage form using chitosan and sodium alginate polymer with ionic gelation method aimed to increase the activity of larvasida extract. Submicro particles component consisting of papaya leaf extract, chitosan, sodium alginate, and CaCl_2 using magnetic stirrer speed variation 500, 750, and 1000 rpm. The optimum formula obtained has a speed of 1000 rpm with an EE percent value of 71.90%. The results of submicro particles characterization such as diameter and particle size distribution (PDI) using particle size analyzer (PSA) tools were 189.2 nm and 0.330. FTIR study results showed no chemical interactions occurred, so that papaya extract can be formulated into submicro particles containing chitosan alginate polymer. XRD study results occurred changes of the particle shape from crystals to amorphous on submicro particles. This study was conducted with 8 concentration and 2 control samples, each samples consisting 20 larvae of *Aedes aegypti* instar III. The observation time is 24 hours. Test of Biolarvacide activity of papaya leaf extract was done with concentration variations of 200, 500, 800, 1100, 1400, 1700, 2000, 2300 ppm. Activity test of papaya leaf extract submicro particles was performed with concentrations of 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, and 250 ppm. The results of probit analysis with linear regression obtained LC_{50} papaya leaf extract of 1059 mg while on submicro particles of papaya leaf extract obtained LC_{50} of 123, 594 mg. The result of statistical analysis with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney test showed that all concentrations in the treatment group had a significant difference to the control group with $p < 0.05$.

Keyword(s): *Aedes aegypti*, papaya leaf, XRD, FTIR, submicro particles

**Formulasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan Natrium Alginat
Pembawa Biolarvasida Ekstrak Etanol Daun Pepaya dengan Variasi
Kecepatan *Magnetic Stirrer***

**Ario Firana
08121006048**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai formulasi submikro partikel ekstrak daun pepaya sebagai biolarvasida dengan variasi kecepatan *magnetic stirrer*. Ekstrak daun pepaya diformulasi dengan menyalut partikel ekstrak dengan polimer sehingga mengubah bentuk partikel ekstrak daun pepaya menjadi bentuk submikro partikel. Preparasi ekstrak daun pepaya menjadi bentuk sediaan submikro partikel menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat dengan metode gelasi ionik bertujuan untuk meningkatkan aktivitas larvasida ekstrak. Komponen submikro partikel yang terdiri dari ekstrak daun pepaya, kitosan, natrium alginat dan CaCl_2 menggunakan variasi kecepatan *magnetic stirrer* 500, 750, dan 1000 rpm. Formula optimum yang didapatkan memiliki kecepatan sebesar 1000 rpm dengan nilai persen EE sebesar 71,90%. Hasil karakterisasi submikro partikel seperti diameter dan distribusi ukuran partikel (PDI) menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA) sebesar 189,2 nm dan 0,330. Hasil studi FTIR menunjukkan tidak terdapat interaksi kimia yang terjadi, sehingga ekstrak pepaya dapat diformulasi menjadi sediaan submikro partikel yang mengandung polimer kitosan alginat. Hasil studi XRD menunjukkan terjadinya perubahan bentuk partikel dari kristal menjadi amorf pada sediaan submikro partikel. 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, 2300 ppm. Uji aktivitas submikro partikel ekstrak daun pepaya dilakukan dengan konsentrasi 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, dan 250 ppm. Hasil analisis probit dengan regresi linier didapatkan LC_{50} ekstrak daun pepaya sebesar 1059 mg sedangkan pada submikro partikel ekstrak daun pepaya didapatkan LC_{50} sebesar 123, 594 mg. 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*, daun pepaya, XRD, FTIR, submikro partikel

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
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.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya L</i>)	5
2.1.1 Kandungan Kimia Daun Pepaya	7
2.1.2 Khasiat Tanaman Pepaya	8
2.2 Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	8
2.2.1 Habitat dan Perilaku Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	10
2.2.2 Siklus Hidup Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	11
2.2.2.1 Telur	11
2.2.2.2 Larva (jentik).....	12
2.2.2.3 Pupa	12
2.2.2.4 Nyamuk Dewasa.....	13
2.3 Pengertian Demam Berdarah	13
2.3.1 Etiologi DBD	14
2.4 Pengendalian Vektor	14
2.4.1 Larvasida.....	15
2.5 Teknologi Partikel.....	16
2.5.2 Bahan Pembentuk Partikel.....	17
2.5.2.1 Natrium Alginat.....	17
2.5.2.2 Kitosan.....	19
2.6 Karakterisasi Partikel	21
2.6.1 Morfologi Partikel.....	21
2.6.2 Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel.....	23
2.6.3 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	24

2.7	Spektrofotometer <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR).....	25
2.8	XRD (<i>X-Ray Diffraction</i>).....	25
2.8.1	Penafsiran Spektra XRD.....	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		28
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	28
3.2	Alat dan Bahan.....	28
3.2.1	Alat.....	28
3.2.2	Bahan.....	28
3.3	Prosedur Penelitian.....	29
3.3.1	Persiapan Sampel.....	29
3.3.2	Determinasi Sampel.....	29
3.3.3	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	29
3.3.4	Pengujian Profil Fitokimia Ekstrak Daun Pepaya.....	30
3.3.4.1	Identifikasi Alkaloid.....	30
3.3.4.2	Identifikasi Flavonoid.....	30
3.3.4.3	Identifikasi Saponin.....	30
3.3.4.4	Identifikasi Tanin.....	31
3.3.4.5	Identifikasi Steroid dan Terpenoid.....	31
3.3.4.6	Pengukuran Kadar Kuersetin dalam Ekstrak.....	31
3.4	Proses Preparasi Bahan dan Formulasi.....	32
3.4.1	Preparasi Kitosan.....	32
3.4.2	Preparasi Natrium Alginat.....	32
3.4.3	Preparasi Kalsium Klorida.....	32
3.5	Formula.....	32
3.6	Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	33
3.7	Purifikasi Partikel dan Penentuan Persen EE.....	34
3.8	Karakterisasi Partikel.....	34
3.9	<i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	34
3.10	Karakterisasi <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	35
3.11	Uji Aktivitas Larvasida.....	35
3.11.1	Persiapan Larva Percobaan.....	35
3.11.2	Pembuatan Larutan Uji.....	35
3.11.3	Pembuatan Larutan Kontrol Positif.....	36
3.11.4	Pembuatan Larutan Kontrol Negatif.....	36
3.11.5	Pengujian Aktivitas Larvasida.....	36
3.12	Analisis Data.....	36
3.12.1	Analisis Data Persen EE.....	36
3.12.2	Analisis Data Probit.....	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		38
4.1	Determinasi Tanaman.....	38
4.2	Preparasi dan Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	38
4.3	Skrining Fitokimia Daun Pepaya (<i>Carica pepaya L.</i>).....	39
4.4	Preparasi Bahan.....	40
4.5	Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	41
4.6	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin.....	42
4.7	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (EE).....	43
4.8	Karakterisasi Partikel.....	45
4.9	Hasil <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR).....	46

4.10 Hasil <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD)	48
4.11 Pengukuran Kadar Kuersetin Dalam Ekstrak.....	50
4.12 Hasil Uji Aktivitas Larvasida	50
4.12.1 Hasil Analisis Data Statistik	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	58
5.2 Saran	58
 DAFTAR PUSTAKA	 59
LAMPIRAN	66
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	110

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formulasi mikropartikel kitosan natrium alginat pelapis ekstrak etanol daun pepaya.....	33
Tabel 2. Hasil Karakterisasi dengan uji fitokimia dari <i>carica papaya L.</i>	39
Tabel 3. Interpretasi spektra FTIR.....	48
Tabel 4. Hasil uji pendahuluan	51
Tabel 5. Hasil uji larvasida submikro partikel ekstrak daun pepaya	53
Tabel 6. Persentase kematian larva instar III setelah dikoreksi menggunakan rumus abbot	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanama pepaya (a) dan daun pepaya (b)	6
Gambar 2. Siklus hidup nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	11
Gambar 3. Tingkatan instar larva	15
Gambar 4. Struktur natrium alginat	18
Gambar 5. Struktur kitosan.....	19
Gambar 6. Proses pre-gelasi ionik	21
Gambar 7. Prinsip kerja <i>transmission electron microscopy</i>	23
Gambar 8. Prinsip kerja <i>dynamic light scattering</i>	24
Gambar 9. Prinsip kerja spektrofotometer UV-vis	25
Gambar 10. Alat XRD	26
Gambar 11. Grafik hasil XRD	27
Gambar 12. Bentuk submikro partikel yang tak sempurna dan sempurna	45
Gambar 13. Spektra FTIR ekstrak pepaya, kitosan, dan natrium alginat	47
Gambar 14. Spektra XRD ekstrak pepaya, kitosan, dan natrium alginat	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Preparasi Ekstrak Etanol Daun <i>Carica papaya L</i>	66
Lampiran 2. Uji Pendahuluan	67
Lampiran 3. Skema Pembuatan Submikro Partikel Ekstrak Daun Pepaya.....	68
Lampiran 4. Perhitungan Nilai Rendemen Ekstrak Daun Pepaya	69
Lampiran 5. Surat Hasil Identifikasi Tanaman	70
Lampiran 6. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Alginat.....	71
Lampiran 7. <i>Certificate of Analysis</i> Kitosan.....	72
Lampiran 8. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Pepaya.....	73
Lampiran 9. Sediaan Submikro Partikel Ekstrak Daun Pepaya.....	74
Lampiran 10. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin.....	75
Lampiran 11. Kurva Kalibrasi Persen EE Kuersetin	76
Lampiran 12. Perhitungan Konsentrasi Kuersetin dalam Ekstrak	77
Lampiran 13. Perhitungan Kandungan Kuersetin dalam Sediaan	78
Lampiran 14. Sertifikat Ukuran dan PDI Formula III Submikro Partikel	80
Lampiran 15. Spektrum FTIR	81
Lampiran 16. Hasil Olah Data SPSS®	83
Lampiran 17. Perhitungan Pembuatan Larutan Uji	85
Lampiran 18. Perhitungan LC ₅₀ Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Larva Instar III.....	87
Lampiran 19. Perhitungan LC ₅₀ Submikro Partikel Ekstra Daun Pepaya Terhadap Larva Instar III.....	88
Lampiran 20. Perhitungan Persentase Kematian Larva dikoreksi Menggunakan rumus <i>Abbot</i>	89
Lampiran 21. Analisis Data Statistik Ekstrak Daun Pepaya.....	91
Lampiran 22. Analisis Data Statistik Submikro Partikel Ekstrak Daun Pepaya.....	101

DAFTAR SINGKATAN

DBD	: Demam Berdarah Dengue
DHF	: <i>Dengue Haemorrhagic Fever</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Encapsulation Efficiency</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
IR	: <i>Incidence Rate</i>
LC ₅₀	: <i>Lethal Concentration 50</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R	: <i>Correlation Coefficient</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penularan penyakit DBD pada dasarnya terjadi karena adanya penderita maupun pembawa virus *dengue*, nyamuk *Aedes aegypti* sebagai vektor dan masyarakat sebagai sasaran (Sukana, 1993). Penyakit demam berdarah *dengue* (DBD) atau *dengue hemorrhagic fever* (DHF) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *dengue* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* (Depkes RI, 2010). Pengendalian vektor menjadi salah satu solusi untuk memberantas penyakit DBD. Salah satunya dengan cara pengendalian kimia, umumnya dipakai bubuk Abate[®] sebagai larvasida untuk membunuh larva nyamuk, namun penggunaan larvasida kimia tersebut banyak meninggalkan residu yang sulit mengalami degradasi sehingga membunuh organisme lain yang bukan sasarannya, membahayakan lingkungan, dan kesehatan manusia serta dalam pemberian berulang menjadikan resisten terhadap larvasida (Nugroho dkk., 1997).

Solusi untuk mengurangi efek negatif yang ditimbulkan pengendalian kimia, yaitu dengan pengembangan larvasida yang aman dan ramah lingkungan, salah satunya dengan menggunakan bahan nabati seperti daun pepaya. Daun pepaya biasanya digunakan sebagai pengobat luka, obat cacing, dan untuk penyakit demam berdarah. Ekstrak daun pepaya memiliki kandungan bahan aktif seperti enzim papain, alkaloid karpaina, flavonoid. Senyawa flavonoid dapat mempengaruhi sistem pernafasan nyamuk dewasa, zat papain dapat menghambat hormon pertumbuhan larva, dan alkaloid karpaina bersifat toksik terhadap larva nyamuk *Aedes aegypti* (Utomo *et al.*, 2010; Alboneh, 2012). Penggunaan ekstrak

masih sangat terbatas, karena ekstrak mudah mengalami kerusakan oleh cahaya, uap air, logam, dan mikroba. Kerusakan ekstrak dapat diminimalisir dengan adanya teknologi submikro partikel, yaitu dengan cara mengkreasikan material menjadi partikel berukuran submikro. Bentuk submikro memiliki keuntungan seperti lebih stabil, mengurangi dosis penggunaan, meningkatkan efisiensi penghantaran obat, dan memperpanjang waktu penyimpanan (Malsch, 2005; Jahnshasi *and* babei, 2008).

Pembuatan submikro partikel menggunakan bahan polimer seperti kitosan, gelatin, albumin, dan natrium alginat (Delie and Blanco, 2005). Pemakaian bahan polimer dalam penelitian ini, yaitu kombinasi antara kitosan dan natrium alginat. Kombinasi kitosan dengan natrium alginat akan membentuk kompleks poli elektrolit yang dapat menyerap senyawa obat. Kitosan dalam bentuk submikro partikel memiliki keunggulan yakni stabil dalam penggunaan, luas permukaan tinggi, serta dapat dijadikan matrik untuk berbagai jenis obat dan ekstrak tanaman. Natrium alginat yang memiliki karakteristik *mucoadhesive* yang dapat meningkatkan *bioavailability* dalam bentuk submikro (Agnihotri, 2004; Thawala, 2010).

Menurut Pinto *et al.* (2006), penentuan suatu ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu kecepatan pengadukan (*stirrer*), suhu pengadukan, jenis dan jumlah pendispersi. Kecepatan pengadukan dapat diatur dengan menggunakan suatu alat tertentu untuk mendapatkan kecepatan yang diinginkan. Dengan dioptimalkannya kecepatan pengadukan, maka didapatkan ukuran partikel yang lebih seragam sehingga sistem penghantaran obat akan lebih baik.

Karakter submikro partikel yang dihasilkan akan diamati dengan melihat nilai persen efisiensi enkapsulasi (%EE), nilai zeta potensial, morfologi, dan stabilitas. Parameter kestabilan dapat dilihat dari potensial zeta dan *polydispersity index* (PDI) yang dihasilkan. Semakin tinggi potensial zeta yang dihasilkan maka tarik menarik antara partikel akan semakin berkurang. Semakin kecil PDI yang dihasilkan maka akan semakin seragam ukuran partikel. Oleh karena itu, digunakan *dynamic light scattering* (DLS) untuk mengetahui ukuran, distribusi ukuran partikel, dan potensial zeta yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh kecepatan pengadukan dengan *magnetic stirrer* pada formula submikro partikel kitosan-natrium alginat pelapis ekstrak daun pepaya dalam membunuh larva nyamuk?
2. Berapakah nilai persen EE, dan *poly dispersity index* (PDI) dari submikro partikel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dihasilkan?
3. Berapa *Lethal Concentration* 50% (LC₅₀) dari sediaan submikro partikel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dapat menyebabkan kematian dalam 24 jam?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh kecepatan pengadukan dengan *magnetic stirrer* pada formula submikro partikel kitosan-natrium alginat pelapis ekstrak daun pepaya dalam membunuh larva nyamuk.

2. Untuk mengetahui nilai persen EE, dan *poly dispersity index* (PDI) dari submikro partikel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dihasilkan.
3. Untuk mengetahui *Lethal Concentration 50%* (LC₅₀) dari sediaan submikro partikel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang dapat menyebabkan kematian larva nyamuk *Aedes aegypti* dalam 24 jam.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk memberikan informasi mengenai aktivitas sediaan submikro partikel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai larvasida yang digunakan sebagai dasar penelitian untuk perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kesehatan. Serta untuk memberikan informasi mengenai efektivitas sediaan submikro partikel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai larvasida dan dapat diaplikasikan oleh masyarakat untuk membasmi larva nyamuk *Aedes aegypti* dalam usaha menurunkan angka kejadian demam berdarah dengue (DBD) di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A. 1986, Kimia organik bahan alam, edisi ke-4: ilmu kimia flavonoid, hal 39, Karunika Universitas Terbuka, Jakarta, Indonesia.
- Agnihotri, S.A., Malikarjuna, N.N. & Aminabhavi, T.M. 2004, Recent advances on chitosan-based micro and nanoparticles in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, **100**: 5 – 28.
- Agus, F., Farhan, D., Fauzi., M.K., Julio, A.R., Suyanto, B.H. & Rizky, A. 2010, Pengaruh pH Larutan Trifosfat Terhadap Karakteristik Fisik serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilin-Chitosan, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, **8(2)**.
- Agustinawati, D. 2014, Analisa XRD dan SEM pada lapisan tipis TiC setelah uji oksidasi, *Jurnal Teknik Pomits*, **3(2)**: 2337 – 3539.
- Alboneh, F.H. 2012, *Uji Potensi Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica papaya) Sebagai Insektisida Terhadap Nyamuk Aedes sp. Dengan Metode Elektrik*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.
- Andarmoyo, S. & Andoko, S.J. 2013, Hubungan pengetahuan keluarga tentang penyakit DHF dengan sikap keluarga dalam pencegahan penyakit DHF. *Jurnal Florence*, **6(2)**: 110 – 118.
- Ariswan. 2013, Struktur kristal, morfologi permukaan dan sifat optik bahan CdSe hasil preparasi dengan teknik close spaced vapor transport (CSV) untuk aplikasi sel surya, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia.
- Backer, C.A. & Brink, R.C.B.V.D. 1968, *Flora of Java (Spermatophytes)*, Vol III, Wolters-Noordhoff, Groningen, Netherland.
- Biswas, P., Suttiponpamit, K., Jiang, J., Sahu, M., Suvachittanont, S. & Charinpanitkul, T. 2011, Role of surface area, primary particle size, and crystal phase on titanium dioxide nanoparticle dispersion properties, *Nanoscale Res Lett*, **6(27)**: 1 – 8.
- Bootz, A., Vogel, V., Schubert, D. & Kreuter, J. 2003, Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly (Butyl cyanoacrylate) Nanoparticles, *European Journal of Pharmaceutic and Biopharmaceutics*, **57**: 369 – 375.
- Burgess, R., Beniac, D., Belova, L., Barnes, C Crassous, P., Difiore, A., et al. 2010, *An Introduction to Electron Microscopy*, FEI Company, Hillsboro, USA.

- Dalimarta, S. 1999, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid ke-I, PT.Pustaka Pembangunan Swadaya Nusantara, Jakarta, Indonesia.
- Daniel. 2008, Ketika larva dan nyamuk dewasa sudah kebal terhadap insektisida, *Farmacia*, **7(7)**: 44.
- Delie, F. & Blanco. M.J. 2005, Polymeric particulates to improve oral bioavaibility of peptide drugs, *Molecules*, **10**: 65 – 75.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia* Edisi IV, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2004, *Pedoman Ekologi dan Aspek Perilaku Vector*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2005, *Nyamuk Demam Berdarah Dengue Aedes aegypti*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Depkes RI. 2015, *Jumlah Penderita Demam Berdarah Dengue di Indonesia*, Ditjen PP & PL, Jakarta, Indonesia.
- Dick, G. 2003, "Papaya": A tantalising taste of the Tropics, Maricopa County Master Gardener Volunteer Information, University of Arizona Cooperative Extension, ndiakses tanggal 6nJanuarin2017, n<[http://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceD=445514](http://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceD=445514)>.
- Drugfuture, 2006. Quarcetine, diakses pada 17 Maret 2017, <www.drugfuture.com/chemdata/quarcetine.html>.
- Gafur, A., Mahrina, & Hardiansyah. 2006, Kerentanan larva *Aedes aegypti* dari banjarmasin utara terhadap temefos, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **3(1)**: 73 – 82.
- Gao, Y., Yuan, Y., Zhao, J. & Mao, L. 2008, Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions, *Food Res Intl*, **41**: 61 – 68.
- Gandahusada, S., Illahude, H. & Pribadi, W. 2004, *Parasitologi kedokteran*, Edisi ke III, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Ghasemi, A. & Zahediasl, S. 2012, Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticans, *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)**: 486 – 489.
- Gyliene, O., Razmute, I., Tarozaitė, R. & Nivinskiene, O. 2003, Chemical composition and sorption properties of chitosan produced from fly larva shells. *Chemija* (Vilnius), **14(3)**: 121 – 127.

- Hadi, U.K. & Soviana, S. 2002, *Ektoparasit: Pengenalan, diagnosis dan pengendaliannya*, Bogor, Laboratorium Entomologi bagian Parasitologi dan Patologi Fakultas Kedokteran Hewan IPB, Bogor, Indonesia.
- Haditomo, I. 2010, 'Efek Larvasida ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*) terhadap *Aedes aegypti L.*', *Skripsi*, S.Ked., Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Halim, S.Z., Abdullah, N.R., Afzan, A., Rashid, B.A.A., Jantan, I. & Ismail, Z. 2011, Acute Toxicity Study of Carica papaya Leaf Extract in Sprague Dawley Rats, *Journal of Medicinal Plants Research*, **5(10)**: 1867 – 1872.
- Halstead, S.B. 2007, *Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever*. Dalam: Kliegman, R.M., Behrman, R.E., Jenson, H.B. & Stanton, B.F. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA.
- Hamdi, A.S. & Bahruddin, E. 2014, *Metode penelitian kuantitatif aplikasi dalam pendidikan*, Penerbit Deepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1987, *Metoda Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*, Terbitan ke-2, Terjemahan Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Haryono, D. 2017, 'Optimasi waktu sonikasi, kadar kitosan dan kadar natrium alginat pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain box-behnken', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S. & Williamson, E.M. 2004, *Fundamental of Pharmacognosy and Phytoterapi*, Elsevier, Hungary.
- Hendarwanto. 1996, *Dengue*. Dalam: Noer, S. (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid I, edisi ke-3, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Jahanshahi & Babaei. 2008, Protein Nanoparticle: A Unique System as Drug Delivery Vehicles, *Journal Biotechnologi*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Kalab, M., Yang, A.F. & Chabot, D. 2008, *Conventional Scanning Electron Microscopy of Bacteria*, Infocus, Victoria, Canada.
- Kalie, M.B. 1996, *Bertanam Pepaya, Edisi Revisi*, Penerbit Swadaya, Jakarta, 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**: 103 – 108.

- Krishna, K.L., Paridhavi, M. & Patel, J.A. 2008, Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of papaya (*Carica papaya* Linn), *Natural Product Radiance*, **7(4)**: 364 – 373.
- Kriswanto, Pernamasari, A. & Fatimah, S.S. 2014, Pengembangan dan uji validasi metode analisis kadar parasetamol dan kafein dengan kromatografi cair kinerja tinggi, *J. Sci Tec Chem*, **5**: 51 – 59.
- Kroschwitz, J. 1990, *Polymer Characterization and Analysis*, John Wiley & Sons, Inc, Victoria, Canada.
- Kumar, R. 2000, A review of chitin and chitosan applications, *Journal of Reactive & Functional Polymers*, **46**: 1 – 3.
- Lanimarta, Y. 2012, ‘Pembuatan dan uji penetrasi nanopartikel kurkumin-dendrimer poliamidoamin (PAMAN) generasi 4 dalam sediaan del dengan menggunakan sel difusi *franz*’, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Lestari, P.H. 2007, Epidemiologi dan Pencegahan DBD di Indonesia, *Journal of Farmaka*, **5(3)**: 13 – 19.
- Madhv, N.V.S. & Kala, S. 2011, Review on microparticulate drug delivery system, *J Pharm Tech Research*, **3(3)**: 1242 – 1254.
- Malsch, N.H. 2005, *Biomedical Nanotechnology*, Taylor & Francis Group, New York, USA.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of Nanoparticle Formulation Intended for Caffeine Delivery to Hair Follicles, *Dissertation*, Dr.rer.nat, Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, University Searbrucken, Germany.
- Marsetya, Y.R. 2009, ‘Aktivitas antioksidan, kadar fenolat dan flavonoid ekstrak buah pare belut (*Trichosanthes anguina* L.)’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, MIPA, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Marliana, E. 2007, Analisis senyawa metabolit sekunder dari batang *spatholobus ferrugineus* (zoll & moritzi) benth yang berfungsi sebagai antioksidan, *Jurnal Penelitian Mipa*, **1(1)**: 23 – 29.
- Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol, *Biofarmasi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sebelas Maret (UNS)*, Surakarta, **3(1)**: 26 – 31.

- Martiasih, M., Sidharta, B.B.R. & Atmodjo, P.K. 2014, Aktivitas antibakteri ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap *Escherichia coli* dan *Streptococcus pyogenes*, *e-journal*, **12**: 5 – 7.
- Mason, T.J. 2014, *Introduction to sonochemistry*, diakses pada tanggal 6 Februari 2016, <<http://www.sonochemistry.info/introdution.htm>>.
- 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.
- Mourya V.K, Inamdar N.N. & Tiwari A. 2010, Carboxymethyl Chitosan adn Its Applications, *Advance Mterial Letter*, **1(1)**: 11 – 33.
- 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.
- Musmade, K.P. 2013, *Methotrexate-Loaded Biodegradable Nanoparticles: Preparation, Characterization and Evaluation of its Cytotoxic Potential against U-343 MGa Human Neuronal Glioblastoma Cells*, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University, Dubai, UEA.
- Nugroho, S.P., Srimulyani, & Mulyaningsih, B. 1997, “Aktivitas larvasida minyak atsiri daun jakut terhadap larva nyamuk aedes aegypti instar IV”, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Osborn, J.W. 2002, *Notes on The Use of Data Transformation Practical Assesment Reseach and Evaluation*, diaskes 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, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(6)**: 228 – 234.
- Patil, J., Kamalapur, M.V., Marapur, S.C. & Kadam, D.V. 2010, Ionotropic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulate sustained, Modulated Drug Delivery System : A Review. India : *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, **5(2)**: 241 – 248.
- Pertiwi, M., Soetjipto, H. & Hartini, S. 2014, ‘Optimalisasi Konsentrasi Ekstrak Saponin Daun Petai Cina (*Leucaena leucocephala* (Lam.) De Wit.) Sebagai Agensia Pembusa Alami Sampo’, *Skripsi*, Program Studi Pendidikan Kimia, Jurusan PMIPA, Fakultas FKIP, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.

- Peter, R.N. 1991, *Pawpaw* (Asimina), Dalam: Moore, J.N. & Ballington, J.R. (eds). *Genetic Resources of Temperate Fruit and Nut Trees*, Acta Hort, **290**: 567 – 600.
- Rakhmaningtyas, A.W. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Si., Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Robert, G.A. 1992, *Chitin Chemistry*, Nottingham Polytechnic, McMillan, USA.
- Robinson, T. 1991, *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*, ITB, Bandung, Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press, American Pharmaceutical Association, USA.
- Rukmana, R. 1995, *Pepaya: Budidaya dan pascapanen*, Penerbit Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav, & Pankaj, S. 2013, Ionotropic gelation: a promising cross linking technique for hydrogels, *Journal nanotechnology*, **2(1)**: 234 – 238.
- Sigma-Aldrich. 2016, Catalog product, diakses pada 11 Januari 2017, <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Chitosan&interface=Product%2Name&N=0+&mode=mode%20matchpartialmax&lang=en®ion=ID&focus=productN=0%20220003048%20219853286%20219853144>>.
- Sinha, V.R. 2004, Chitosan microspheres as a potential carrier for drug, *J. International of Pharm*, **1**: 1 – 33.
- Skoog, D.A., Holter, F.J. & Crouch, S.R. 2007, *Handbook of Principles of Instrumental Analysis*, 6th edition, Thomson Brooks, Belmont, USA.
- Smallman, R., & Bishop, R. 1999, *Modern Physics Metallurgy and Materials Engineerin*, Butterworth-Heinemann, Oxford, UK.
- Soedarto, 1992, *Entomologi kedokteran*, Cetakan Pertama, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Soegijanto, S. 2004, *Nyamuk Aedes aegypti Sebagai Vektor Penyakit Demam Berdarah Dengue Dalam Demam Berdarah Dengue*, Edisi ke-II, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Sukana, B. 1993, pemberantasan vektor DBD di Indonesia, Media Litbangkes, LIPI, Jakarta, Indonesia.

- Sumarno, 1988, *Demam berdarah dengue pada anak*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Sungkar, S. 2002, *Demam berdarah dengue*, ikatan dokter Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Supartha, I.W. 2008, *Pengendalian terpadu vektor virus demam berdarah dengue, Aedes aegypti (Linn.) dan Aedes albopictus (Skuse) (Diptera: Culicidae)*, Pertemuan Ilmiah Dies Natalis Udayana, Bali, Indonesia.
- Sutanto, I., Ismid, I., Sjarifudin, P.K. & Sungkar, S. 2008, *Parasitologi kedokteran*, Edisi ke-IV, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Thwala, L.N. 2010, 'Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds', *Disertasi*, Ph.D., Faculty of Health Sciences University of Johannesburg, South Africa.
- Triyati, E. 1985, Spektrofotometri ultra-violet dan sinar tampak serta aplikasi dalam oseanologi, *Oseana LIPI*, **10(1)**: 39 – 47.
- Tutu, R., Subaer, & Usman, 2015, Studi analisis karakterisasi dan mikrostruktur mineral sedimen sumber air panas Sulili di Kabupaten Pinrang, *J Sains dan Pendidikan Fisika*, **11(2)**: 192 – 201.
- Utomo, M., Amaliah, S. & Suryati, F.A. 2010, Daya bunuh bahan nabati serbuk biji pepaya terhadap kematian larva *Aedes aegypti* isolat laboratorium B2P2VRP Salatiga, Prosiding Seminar Nasional Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang, Indonesia.
- Vaughn, J.M. & Williams, R.O. 2007, *Nanopartikel Engineering* Dalam Swarbrick James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3th Ed, 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.
- Walker H.A., Dean T.S., Sanders T.A.B., Jackson G., Ritter J.M. & Chowienczyk P. J. 2001, Human forearm vasculature with similar potency to 17 – β estradiol, *Circulation*, **103**: 258 – 62.
- Widodo, W. 2005, *Tanaman beracun dalam kehidupan ternak*, Universitas Muhammadiyah Malang Press, Malang, Indonesia.
- Zhanjiang, F. 1990, Training manual of gracilaria culture and seaweed processing in China, Regional Seafarming Development and Demonstration Project China, Beijing, China.