

FORMULASI SEDIAAN KRIM DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 DENGAN VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN SPAN 80

Elva Wahyu Kurnia^{1*)} | Bangkit Riska²⁾ | Desy Ayu Irma Permatasari³⁾

^{1,2,3)} S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa, Surakarta

* Penulis Korespondensi : elvakamarullah@gmail.com

Submitted :
10 April 2023

Reviewed :
15 Mei 2023

Accepted :
5 Juni 2023

ABSTRAK

Permasalahan kulit merupakan masalah yang paling banyak dijumpai dimasyarakat terutama infeksi kulit. Bakteri yang dapat menyebabkan infeksi salah satunya adalah *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 merupakan spesies patogen paling umum dari genus (*Staphylococcus*) yang terlibat dalam infeksi nosokomial. Di era globalitas saat ini terapi herbal mulai diminati masyarakat karena herbal lebih aman dan jarang atau tidak menimbulkan efek samping. Salah satu tanaman tersebut adalah daun pepaya yang mengandung senyawa metabolit sekunder berpotensi sebagai antibakteri. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode deskriptif eksperimen yang bertujuan untuk mengetahui ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, 30% memiliki aktivitas menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan menggunakan metode difusi kertas cakram dan membuat sediaan krim dari ekstrak daun pepaya dengan variasi konsentrasi emulgator tween 80 dan span 80 serta evaluasi mutu fisiknya. Ekstrak daun pepaya diperoleh dengan metode remaserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada konsentrasi 10% diperoleh nilai rata-rata sebesar $9,03 \pm 0,41$ mm, 15% Konsentrasi sebesar $10,3 \pm 1,05$ mm, konsentrasi 20% sebesar $12,56 \pm 0,25$ mm, konsentrasi 25% sebesar $15,80 \pm 0,62$ mm dan konsentrasi 30% sebesar $21,40 \pm 0,95$ mm. Hasil uji organoleptis dan homogenitas yaitu sediaan krim ekstrak daun pepaya didapatkan bentuk semisolid, warna hijau kehitaman, aroma khas daun pepaya dan sediaan krim homogen. Uji pH pada sediaan krim FI=5,83, FII=6,10 dan FIII=5,68. Uji daya sebar FI=6,78 cm, FII=5,26 cm dan FIII=5,68 cm. Uji daya lekat FI=1,7 detik, FII=5,49 detik dan FIII=4,37 detik. Uji Viskositas FI=31889 cP, FII=31876 cP, FIII=64677 cP.

Kata kunci: Daun Pepaya, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Difusi Kertas Cakram, Variasi Emulgator, Mutu Fisik Krim.

ABSTRACT

Skin problems are the most common problems in society, especially skin infections. One of the bacteria that can cause infection is *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 is the most common pathogenic species of the genus (*Staphylococcus*) involved in nosocomial infections. In the current era of globalization, herbal therapy is starting to gain public interest because herbs are safer and rarely or do not cause side effects. One such plant is papaya leaves which contain secondary metabolites have potential as antibacterial. This research was conducted using a descriptive experimental method which aims to determine the ethanol extract of papaya leaves (*Carica papaya* L.) with varying concentrations of 10%, 15%, 20%, 25%, 30% has activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 using the diffusion method. Paper discs and make cream preparations from papaya leaf extract with varying concentrations of tween 80 and span 80 emulsifiers as well as evaluation of their physical quality. Papaya leaf extract was obtained by remaceration method using 96% ethanol solvent. The results of the antibacterial activity test of papaya leaf extract (*Carica papaya* L.) at a concentration of 10% obtained an average value of 9.03 ± 0.41 mm, 15% concentration of 10.3 ± 1.05 mm, a concentration of 20% of 12.56 ± 0.25 mm, 25% concentration of 15.80 ± 0.62 mm and 30% concentration of 21.40 ± 0.95 mm. The results of the organoleptic and homogeneity tests, namely the cream preparation of papaya leaf extract obtained a semisolid form, blackish green color, a distinctive aroma of papaya leaves and a homogeneous cream preparation. Test the pH of the cream preparation FI=5.83, FII=6.10 and FIII=5.68, Spreadability test FI=6.78 cm, FII=5.26 cm and FIII=5.68 cm. The adhesion test FI=1.7 seconds, FII=5.49 seconds and FIII=4.37 seconds. Viscosity Test FI=31889 cP, FII=31876 cP, FIII=64677 cP.

Keyword: Papaya Leaf, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Paper Disc Diffusion, Emulgator Variation, Physical Quality of Cream.

PENDAHULUAN

Permasalahan kulit merupakan masalah yang paling banyak dijumpai dimasyarakat terutama infeksi kulit. Infeksi kulit banyak disebabkan oleh virus maupun bakteri yang patogen, infeksi terjadi karena mikroba masuk kedalam jaringan tubuh dan berkembangbiak di dalam jaringan (Waluyo, 2005). Bakteri yang dapat menyebabkan infeksi salah satunya adalah *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Jawetz *et al.*, 2005).

Di era globalitas saat ini terapi herbal mulai diminati masyarakat karena herbal lebih aman dan jarang atau tidak menimbulkan efek samping. Salah satu tanaman tersebut adalah daun pepaya yang mengandung senyawa metabolit

sekunder berpotensi sebagai antibakteri. Berdasarkan Suwarmi, *et al.*, (2017) yaitu tentang optimasi tween 80 dan span 80 dalam sediaan krim ekstrak etanol daun iler (*Coleus atropurpureus* (L) Benth) dan aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Rumusan masalah 1. Apakah ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, 30% memiliki aktivitas menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan menggunakan metode difusi cakram? 2. Bagaimana formulasi krim ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi tween 80 dan span 80? 3. Bagaimanakah mutu fisik sediaan krim ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi

konsentrasi tween 80 (3,25%;5%;6,75%) dan Span 80 (6,75%;5%;3,25%)? Untuk mengetahui ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, 30% memiliki aktivitas menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan menggunakan metode difusi cakram. Untuk mengetahui cara formulasi sediaan krim ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi tween 80 dan span 80. Untuk mengetahui mutu fisik sediaan krim ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan variasi konsentrasi tween 80 (3,25%;5%;6,75%) dan span 80 (6,75%;5%;3,25%). Bagi penulis untuk menambah pengetahuan tentang ilmu kefarmasian yang berhubungan dengan mikrobiologi dan formulasi.

Bagi Institusi dapat menjadi acuan sebagai informasi yang dapat digunakan untuk menambah ilmu pengetahuan dibidang farmasi dan sebagai referensi bagi penelitian selanjutnya.

Bagi masyarakat sebagai sumber informasi kepada masyarakat tentang cara pembuatan krim ekstrak daun pepaya.

METODE

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini Autoclaf, neraca analitik (HWH), batang pengaduk, beker glass, cawan petri (*iwaki*), cawan porselin (*laborta*), mikropipet (*dragonlab*), erlenmeyer (*iwaki*), inkubator, LAF, *Vortex*, Spuit 1 ml, pinset, kapas, kasa steril, gelas ukur, lumpang dan alu, penangas air (*waterbath*), pipet tetes (*onelab*), lampu spiritus (*rofa*), kompor listrik (*Maspion*), jarum ose (*mico*), jangka sorong (*taffware*), tabung reaksi, sendok tanduk, timbangan digital, sudip, seperangkat alat uji daya lekat, kertas saring, *rotary evaporator*, aluminium foil, *obyek glass*.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, pereaksi Dragondroff, pereaksi Mayer,

HCL 2N, serbuk magnesium, asam klorida pekat, amil alkohol, FeCl₃ 1%, kloroform, asam asetat anhidrida, *Mueller Hinton Agar* (MHA), NaCL 0,9%, DMSO (dimetilsulfoksida), Ciprofloxacin, asam stearat, air suling, ekstrak daun pepaya, etanol 96%, gliserin, natrium tetraborat, span 80, tween 80, dan TEA.

Prosedur Penelitian

Sampel daun pepaya diambil dari daerah Mojosoong Boyolali, Jawa Tengah. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang didapatkan adalah daun yang segar, bersih, bagus dan tidak berlubang. Bagian tanaman pepaya yang akan di determinasikan adalah seluruh bagian tanaman yaitu akar, bunga, buah, batang, dan daun kemudian dilakukan determinasi di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (BP2TOOT) Tawangmangu. Pembuatan simplisia pada daun pepaya (*Carica papaya* L.) dilakukan dengan beberapa tahapan yaitu dengan pengambilan daun pepaya segar sebanyak 6,2 kg. Setelah itu, daun pepaya diolah melalui sortasi basah, lalu dilakukan pencucian menggunakan air mengalir dan bersih. Kemudian, daun pepaya dilakukan perajangan dan dikeringkan dengan cara di angin-anginkan. Selanjutnya dilakukan sortasi kering dimana simplisia dibersihkan dari bagian yang rusak lalu ditimbang dan diperoleh simplisia kering.

Standarisasi Simplisia

Standarisasi simplisia meliputi uji susut pengeringan dan penetapan kadar air pada serbuk simplisia daun pepaya menggunakan alat *Moisture Balance*.

Ekstraksi Daun pepaya

Ekstraksi daun pepaya sebanyak 1000 gram menggunakan metode remaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% dan dilakukan pengadukan setiap hari. Hasil dari maserasi kemudian dipekatkan menggunakan alat *rotary evaporator* dan kemudian diuapkan diatas *waterbath* dengan suhu 60°C untuk mendapatkan ekstrak kental.

Standarisasi Ekstrak

Standarisasi ekstrak meliputi uji organoleptis, uji bebas etanol, uji susut pengeringan dan penetapan kadar air.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia meliputi pemeriksaan senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun pepaya dengan masing-masing konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, 30% menggunakan metode difusi kertas cakram dan kontrol positif yang digunakan yaitu antibiotik ciprofloxacin 5µg. Kemudian diukur zona hambatnya yang ditandai dengan tidak adanya bakteri disekitar disk.

Tabel 1. Formula Sediaan Krim Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Bahan	FI (%)	FII (%)	FIII (%)	Keterangan
Ekstrak daun pepaya	20	20	20	Zat aktif
Tween 80	3,25	5	6,75	Emulgator
Span 80	6,75	5	3,25	Emulgator
Asam stearat	10	10	10	Basis
Gliserin	10	10	10	Emolien
Natrium tetraborat	1,0	1,0	1,0	Pengawet
TEA	2	2	2	Pelarut
Air suling	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Pelarut

Formulasi Sediaan Krim Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Sediaan krim dibuat dengan variasi konsentrasi tween 80 (3,25%; 5%; 6,75%) dan span 80 (6,75%; 5%; 3,25%) pada tanaman ekstrak daun pepaya. Semua bahan yang dibutuhkan dalam pembuatan krim ditimbang, dipisahkan antara fase polar (TEA, natrium tetraborat, gliserin, tween 80, dan air suling) dan fase non polar (asam stearat, span 80). Fase minyak dan fase air dilebur pada suhu 70°C di atas penangas air, kemudian diaduk menjadi satu sehingga terbentuk massa krim. Ekstrak daun pepaya ditambahkan sedikit demi sedikit sambil di aduk sampai homogen (Inayah *et al.*, 2017).

Evaluasi Sediaan Krim Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Uji mutu fisik sediaan krim ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) meliputi organoleptis, Homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, tipe krim dan viskositas.

Analisa Data

Data dianalisis menggunakan SPSS 22. Dalam menganalisis data yang diperoleh, jika data yang dihasilkan

parametris maka dianalisis menggunakan One Way ANOVA, tetapi jika data yang diperoleh adalah non parametris maka dianalisis menggunakan Kruskal-Wallis.

HASIL DAN DISKUSI

Determinasi dilakukan untuk mengetahui taksonomi tanaman daun pepaya yang akan digunakan dalam penelitian. Hasil dari determinasi daun pepaya menunjukkan bahwa tanaman termasuk famili *Caricaceae* dengan nama spesies *Carica papaya* L.

Simplisia daun pepaya yang digunakan untuk maserasi sebanyak 1000 gram dengan menggunakan pelarut etanol 96% selama 3x24 jam dan remaserasi selama 2x24 jam dengan pengadukan setiap hari. Hasil dari perendaman di saring kemudian dipekatkan menggunakan alat *Rotary evaporator*. Fungsi dari rotary evaporator adalah untuk memisahkan antara pelarut dengan ekstrak sehingga menghasilkan ekstrak yang lebih pekat. Kemudian ekstrak yang diperoleh di letakkan diatas *waterbath* untuk mendapatkan ekstrak kental dan didapatkan nilai rendemen sebesar 6,1439%. Menurut Bustan dkk, (2008)

menyatakan bahwa yang mempengaruhi hasil rendemen adalah intensitas cahaya, waktu panen, penjemuran, dan lama waktu ekstraksi. Hasil standarisasi serbuk

simplisia dan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Standarisasi Serbuk Simplisia Daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Jenis Uji	Hasil Pengamatan	Persyaratan	Keterangan
Susut Pengerinan Kadar Air	4,85% 3,75%	<10% (DepKes, 2000)	Sesuai

Uji susut pengeringan serbuk daun pepaya dilakukan dengan menimbang 2 gram serbuk kemudian diukur menggunakan alat *Moisture Balance* dengan suhu 105°C. Hasil Susut pengeringan serbuk daun pepaya (*Carica papaya* L.) diperoleh sebesar 4,85%. Sehingga dari hasil susut pengeringan serbuk daun pepaya memenuhi standar yaitu tidak lebih dari 10% (DepKes, 2000).

Penetapan kadar air yang dilakukan untuk mengetahui jumlah kandungan air dalam serbuk simplisia daun pepaya (*Carica papaya* L.). Hasil yang diperoleh untuk penetapan kadar air yaitu sebesar 3,75% dimana hasil tersebut telah memenuhi persyaratan umum kadar air yang telah ditetapkan yaitu $\leq 10\%$ (Ditjen POM, 2000).

Tabel 2. Standarisasi Ekstrak Daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Jenis Uji	Hasil Pengamatan	Persyaratan	Keterangan
Bentuk	Ekstrak kental	-	
Bau	Khas daun pepaya	-	
Warna	Hijau kehitaman	-	
Susut Pengerinan	9,07%	<10% (DepKes, 2000)	Sesuai
Kadar Air	11,10%	5-30% (Voight, 2000)	
Bebas Etanol	Tidak terdapat bau ester	Tidak terdapat bau ester yang khas dari etanol	

Hasil uji organoleptis ekstrak daun pepaya menunjukkan bahwa ekstrak berbentuk ekstrak kental, berwarna hijau kehitaman dan memiliki bau khas daun pepaya.

Penetapan susut pengeringan pada ekstrak merupakan salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam standarisasi tumbuhan yang berkhasiat obat dengan tujuan dapat memberikan batas maksimal atau rentang tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan (Najib, *et al.*, 2017). Dari pengujian susut pengeringan ekstrak daun pepaya diperoleh hasil sebesar 9,07% yang artinya memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu <10% (DepKes, 2000).

Pengujian kadar air ekstrak daun pepaya menggunakan alat *Moisture Balance* dengan suhu 105°C. Hasil yang diperoleh untuk penatapan kadar air ekstrak yaitu sebesar 11,10% dimana hasil tersebut telah memenuhi persyaratan umum kadar air yang telah ditetapkan yaitu 5-30% (Voigt, 2000).

Uji bebas etanol bertujuan untuk memastikan bahwa ekstrak daun pepaya sudah bebas dari pelarut etanol 96% yang ditunjukkan dengan tidak terbentuknya bau ester yang khas dari etanol dan uji ini dilakukan untuk membebaskan ekstrak dari etanol sehingga didapatkan ekstrak yang murni tanpa ada kontaminasi. Selain itu, etanol bersifat sebagai antibakteri dan antifungsi sehingga tidak akan

menimbulkan positif palsu pada perlakuan sampel (Kurniawati, 2017).

Tabel 3. Hasil Skrining Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

Skrining	Pustaka	Hasil yang diperoleh	Kesimpulan
Alkaloid	Terbentuk endapan merah jingga (Pereaksi Dragondorff)	Terbentuk endapan merah jingga	Positif (+)
	Terbentuk endapan putih (Pereaksi mayer) (A'Yun, 2015)	Terbentuk endapan putih	Positif (+)
Flavonoid	Terbentuk warna kuning atau jingga, merah pada lapisan amil alkohol (DepKes RI, 2000)	Terbentuk warna merah pada lapisan amil alkohol	Positif (+)
Saponin	Terbentuk buih yang stabil (A'Yun, 2015)	Terbentuk buih	Positif (+)
Tanin	Terbentuk warna biru tua atau hijau kehitaman (A'Yun, 2015)	Terbentuk warna hijau kehitaman	Positif (+)
Triterpenoid	Terbentuk warna kecoklatan atau violet (A'Yun, 2015)	Terbentuk warna kecoklatan	Positif (+)

Hasil yang diperoleh dari skrining fitokimia senyawa alkaloid pada pereaksi Dragondorff yaitu terbentuk endapan merah jingga, sedangkan pada pereaksi mayer diperoleh hasil endapan putih sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) positif mengandung alkaloid hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh A'Yun (2015).

Dari hasil uji diketahui bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) positif mengandung senyawa flavonoid. Hasil yang diperoleh dari uji senyawa flavonoid ini adalah terbentuk warna merah tua pada lapisan amil alkohol. Warna merah yang dihasilkan menandakan adanya flavonoid akibat dari reduksi oleh asam klorida pekat dan magnesium. Hal ini sesuai dengan literatur (DepKes RI, 2000).

Dari hasil uji diketahui bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) positif mengandung saponin dengan terbentuknya busa yang stabil. Hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh A'Yun (2015).

Dari hasil uji diketahui bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) positif mengandung tanin dengan menghasilkan warna hijau kehitaman setelah ditambahkan pereaksi $FeCl_3$ 1%. Perubahan warna ini karena $FeCl_3$ 1% bereaksi dengan salah satu gugus hidroksil jadi hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh A'Yun (2015).

Dari hasil uji diketahui bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) positif mengandung triterpenoid dengan terbentuknya warna kecoklatan dimana hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh A'Yun (2015).

Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak daun pepaya dilakukan untuk mengetahui pengaruh terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan menggunakan metode *disk diffusion* (metode kertas cakram).

Pada pengujian ini menggunakan konsentrasi ekstrak yang digunakan 10%, 15%, 20%, 25%, 30% dan media yang digunakan *Mueller Hinton Agar* (MHA). Media yang sudah dilarutkan

menggunakan aquadest disterilkan bersamaan dengan alat-alat yang akan digunakan. Media yang sudah memadat permukaannya diinokulasi dengan menggunakan suspensi bakteri sebanyak 150µl steril dan kemudian diratakan menggunakan *road spreader glass*. Dalam pembuatan suspensi bakteri menggunakan NaCl steril. Kontrol positif yang digunakan pada pengujian ini adalah ciprofloxacin 5µg dan kontrol negatif yaitu

DMSO 1%. Kertas cakram yang sudah di celupkan kedalam setiap larutan konsentrasi ekstrak ditempelkan di atas permukaan media yang telah diinokulasi dengan biakan bakteri, kemudian diinkubasi selama 1x24 jam pada suhu 37°C.

Area atau zona bening di sekitar kertas cakram diamati untuk mengetahui ada tidaknya pertumbuhan bakteri (Nurhayati, *et al.*, 2020).

Tabel 4. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Bahan uji	Konsentrasi (%)	Daya Hambat (mm)			Rata-Rata	Kategori
		I	II	III		
Ekstrak	10%	9,5	8,9	8,7	9,03 ± 0,41	Sedang
	15%	11,3	10,4	9,2	10,3 ± 1,05	Kuat
	20%	12,6	12,8	12,3	12,56 ± 0,25	Kuat
	25%	16,5	15,3	15,6	15,80 ± 0,62	Kuat
	30%	20,5	22,4	21,3	21,40 ± 0,95	Sangat kuat
Ciprofloxacin	0,5%	30,2	30,1	29,3	29,86±0,49	Sangat kuat
DMSO 1%	1%	0	0	0	0,00±0,00	-

Berdasarkan uji kontrol negatif, pelarut DMSO 1% tidak memiliki zona hambat. Hal ini membuktikan bahwa pelarut DMSO 1% tidak bersifat bakterisidal ataupun bakteristatik terhadap bakteri uji, sehingga dapat dipastikan bahwa hasil zona hambat yang terbentuk tidak dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan. Hal ini sesuai dengan pernyataan Rastina, *et al.*, 2015, kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang nyata dengan berbagai konsentrasi ekstrak karena menunjukkan tidak adanya zona hambat. Hal ini mengindikasikan bahwa kontrol negatif yang digunakan tidak berpengaruh pada uji antibakteri.

Uji kontrol positif bertujuan untuk membandingkan antara diameter zona hambat yang terbentuk dari ekstrak terhadap antibiotik ciprofloxacin. Hasil diameter zona hambat yang dihasilkan ciprofloxacin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 memiliki rata-rata diatas 20 mm. menurut Tarman *et al.*, (2013) ciprofloxacin sebagai kontrol positif termasuk dalam kategori

kuat karena memiliki zona hambat lebih dari 20 mm.

Hasil pengujian aktivitas antibakteri diperoleh hasil bahwa ekstrak daun pepaya dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan menunjukkan adanya zona bening disekitar *disk*. Berdasarkan hasil pada tabel 10 pengujian aktivitas antibakteri pada konsentrasi 10% diperoleh nilai rata-rata sebesar 9,03±0,41 mm yang artinya termasuk dalam kategori sedang. Konsentrasi 15% diperoleh nilai rata-rata sebesar 10,3±1,05 mm, konsentrasi 20% diperoleh nilai rata-rata sebesar 12,56±0,25 mm dan konsentrasi 25% diperoleh nilai rata-rata sebesar 15,80±0,62 mm sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi 15%, 20% dan 25% termasuk dalam kategori kuat karena respon hambat pertumbuhan bakteri diantara 10-20 mm. sedangkan pada konsentrasi 30% diperoleh nilai rata-rata sebesar 21,40±0,95 mm sehingga termasuk dalam kategori sangat kuat karena zona hambat lebih dari 20 mm. Jadi dari hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak

daun pepaya tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak yang digunakan maka akan semakin besar daya hambat yang dihasilkan dari setiap konsentrasi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Roni, dkk (2018) yaitu ekstrak daun pepaya memiliki aktivitas antibakteri sebesar $11,3 \pm 0,6$ mm pada konsentrasi 10%, $12,3 \pm 0,6$ mm pada konsentrasi 20% dan $16,3 \pm 2$ mm pada konsentrasi 30%.

Kemampuan antibakteri dalam menghambat mikroorganisme tergantung pada konsentrasi dan jenis antibakteri. Semakin tinggi konsentrasi suatu antibakteri, maka daya hambat yang terbentuk semakin besar. Semakin tinggi konsentrasi pada ekstrak, maka zat aktif yang terkandung semakin banyak sehingga meningkatkan dalam menghambat bakteri dan dapat membentuk zona bening yang lebih luas (Rastina *et al.*, 2015).

Pembuatan krim

Dari hasil yang sudah didapatkan pada uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi kertas cakram kemudian dilakukan pembuatan sediaan krim. Pemilihan sediaan krim karena krim memiliki beberapa kelebihan yaitu mudah menyebar secara merata, praktis, mudah dibersihkan atau dicuci dengan air (M/A) dan mekanisme kerjanya langsung pada jaringan setempat. Pada sediaan krim menggunakan konsentrasi 20% ekstrak daun pepaya yang berfungsi sebagai antibakteri pada penyakit bisul dengan variasi konsentrasi emulgator tween 80 dan span 80. Kemudian dilakukan evaluasi sediaan krim yang meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji daya sebar, uji daya lekat, uji pH, uji tipe krim dan uji viskositas.

Evaluasi Sediaan Krim

Uji organoleptis sediaan krim yang diamati berupa bau, warna, dan bentuk sediaan krim. Berdasarkan hasil pengamatan sediaan krim diperoleh bentuk krim dengan warna hijau kehitaman dan bau khas daun pepaya.

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui homogen atau tidaknya dari sediaan yang dihasilkan. Hasil uji homogenitas dari krim ekstrak daun pepaya yang didapat dari semua formula adalah homogen.

Tabel 5. Hasil Uji pH Sediaan Krim

Pengujian	Hasil Uji pH
F1	5,83
F2	6,10
F3	5,68

Pengujian pH krim bertujuan untuk mengetahui kesesuaian derajat keasaman sediaan krim agar sediaan dapat diaplikasikan pada kulit. Pada pengujian pH menunjukkan bahwa sediaan krim ekstrak daun pepaya memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit. Menurut Anief (2008) krim yang baik adalah krim yang memiliki pH sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5. Sehingga aman digunakan karena jika pH terlalu asam dapat mengiritasi kulit sedangkan pH yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik. Dari hasil uji pH ke 3 formula pada formula I diperoleh nilai rata-rata sebesar 5,83, formula II sebesar 6,10 dan pada formula III sebesar 5,68 sehingga dapat disimpulkan bahwa sediaan krim ekstrak daun pepaya pada setiap formula memenuhi persyaratan pH kulit yaitu 4,5-6,5. Hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh Suru (2019) yang memiliki nilai pH 6,14 yang sesuai dengan literatur.

Tabel 6. Hasil Uji Daya Sebar

Pengujian	Hasil Uji Daya Sebar (cm)
F1	6,78
F2	5,26
F3	5,68

Uji daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan krim untuk menyebar pada kulit. Sediaan krim diharapkan memiliki kemampuan menyebar yang mudah saat di aplikasikan ke kulit, sehingga sediaan mudah untuk digunakan. Selain itu penyebaran aktif pada kulit lebih merata sehingga efek yang

ditimbulkan bahan aktif menjadi lebih optimal. Kemampuan daya sebar krim dilihat dari diameter sebaran krim yang dihasilkan. Persyaratan daya sebar untuk sediaan topikal yaitu sekitar 5-7 cm. Berdasarkan hasil uji daya sebar dari masing-masing sediaan krim yaitu 6,78 cm untuk F1, 5,26 cm untuk FII, dan 5,68 untuk FIII. Jadi dapat disimpulkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan daya sebar yang baik yaitu sekitar 5-7 cm. Daya sebar yang baik menyebabkan kontak antara obat dengan kulit menjadi luas, sehingga absorpsi obat ke kulit berlangsung cepat (Genatrika, 2016).

Tabel 7. Hasil Uji Daya Lekat

Pengujian	Hasil Uji Daya Lekat (detik)
F1	1,70
F2	5,49
F3	4,37

Uji daya lekat bertujuan untuk mengetahui kemampuan krim melekat pada kulit. Semakin lama waktu yang diperlukan krim untuk melekat pada kulit, maka semakin baik ikatan antara sediaan dengan kulit (Voight, 2000). Syarat sediaan krim yang baik adalah tidak kurang dari 4 detik dan mampu menjamin waktu kontak yang efektif dengan kulit sehingga tujuan dari penggunaan krim tercapai (Puspitasari T., 2012). Daya lekat biasanya berbanding terbalik dengan daya sebar suatu sediaan. Semakin luas daya sebar maka daya lekatnya semakin cepat dan begitu sebaliknya semakin sempit daya sebar, maka daya lekatnya semakin lama. Dari hasil uji daya lekat ke 3 formula yang diperoleh pada formula I tidak memenuhi persyaratan karena sediaan krim hanya memperoleh hasil rata-rata sebesar 1,70 detik sedangkan pada formula II dan III memenuhi persyaratan yaitu 5,49 detik dan 4,37 detik. Pada formula II memiliki daya lekat cukup tinggi dibandingkan dengan formula I dan formula III Hal ini dapat disebabkan karena tingkat perbedaan konsentrasi emulgator pada tiap formula dimana pada Formula II menggunakan

konsentrasi yang sama. Sedangkan pada Formula I dan Formula III menggunakan konsentrasi yang berbeda. Jadi semakin tinggi konsentrasi span 80 maka daya lekatnya semakin turun sehingga mempengaruhi daya lekat krim. Selain itu kombinasi antara tween 80 dan span 80 dalam sediaan dapat meningkatkan konsentrasi tween 80 dan menurunkan span 80 (Voight, 2000).

Tabel 8. Hasil Uji Tipe Krim

Formula	Tipe Krim
F1	M/A
F2	M/A
F3	M/A

Uji tipe krim bertujuan untuk mengetahui sediaan krim ekstrak daun papaya termasuk kedalam krim tipe Air dalam Minyak (A/M) atau tipe Minyak dalam Air (M/A) dengan metode pewarnaan menggunakan *methylene blue*. Hasil dari uji tipe krim menunjukkan bahwa *metilen blue* menyebar secara merata sehingga warna krim menjadi hijau kebiruan. Jadi, dapat disimpulkan bahwa semua sediaan masuk ke dalam tipe emulsi M/A. Hal ini disebabkan karena fase minyak yang digunakan lebih sedikit dibandingkan fase air.

Tabel 9. Hasil Uji Viskositas

Formula	Viskositas (cP)
F1	31889
F2	31876
F3	64677

Pengujian viskositas merupakan salah satu syarat uji sediaan krim. Sediaan yang memiliki nilai viskositas yang semakin tinggi berarti sediaan tersebut semakin kental. Persyaratan viskositas krim adalah 2.000-50.000 cP (Mektildis, 2018). Nilai HLB tween 80 yaitu 15 sedangkan untuk nilai HLB span 80 yaitu 4,3. Hasil pengukuran viskositas dari ketiga sediaan hanya F1 dan FII yang memenuhi persyaratan sedangkan pada FIII tidak memenuhi persyaratan. Hasil F1 diperoleh nilai viskositasnya sebesar 31.889 cP dengan HLB sebesar 7,77, FII sebesar

31.876 cP dengan HLB sebesar 9,65 dan FIII sebesar 64.677 cP dengan HLB 11,51. Perbedaan hasil viskositas dapat dipengaruhi dari bahan tambahan yang digunakan dan nilai HLB pada setiap formula. Dimana semakin tinggi nilai HLB maka viskositas krim juga meningkat. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Hasniar, Yusriadi and khumaidi (2015) yang menyatakan bahwa viskositas sediaan krim dipengaruhi oleh konsentrasi emulgator yang berperan dalam pembentukan konsistensi krim dalam setiap formula.

Analisis Data

Data yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji analisis data menggunakan SPSS 23 dan metode yang digunakan adalah One Way ANOVA (*Analysis Of Varians*). Uji tersebut bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan antara Formula I, Formula II dan Formula III. Kemudian pada *test of normality* terdapat uji *Kolmogorov-Smirnov^a* dan *Shapiro Wilk*. Karena sampel yang digunakan kurang dari 50 sampel maka pada uji ini menggunakan *Shapiro Wilk* untuk melihat nilai signifikansinya.

Hasil uji Zona bening yang sudah di analisis menggunakan SPSS mendapatkan nilai signifikansi $>0,05\%$ yang artinya terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji *homogeneity of variance* dan didapatkan nilai signifikansinya sebesar 0,370 yang artinya nilai signifikansinya $>0,05\%$ jadi dapat disimpulkan bahwa kelima sampel memiliki varian yang sama atau homogen sehingga dilakukan uji lanjutan ANOVA. Hasil dari uji ini didapatkan nilai signifikannya sebesar 0,000 yaitu $<0,05\%$ artinya terdapat perbedaan signifikan pada uji zona bening maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test*. Dari hasil uji lanjutan ini dapat dilihat pada lampiran bahwa terdapat 5 subset dimana pada ekstrak dengan konsentrasi 10% dan 15% menempati kolom subset yang sama namun terhadap subset yang lain tidak sama yang artinya memiliki perbedaan yang signifikan. Sedangkan pada ekstrak dengan konsentrasi 20%, 25%, 30% dan

kontrol positif terhadap kolom subset yang lain tidak sama yang artinya semuanya terdapat perbedaan yang signifikan. Jadi dapat disimpulkan bahwa untuk semua sampel berpengaruh secara signifikan atau terdapat perbedaan secara signifikan.

Hasil uji pH yang sudah dianalisis menggunakan SPSS mendapatkan hasil signifikansinya $>0,05\%$ yang artinya terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji *homogeneity of variances* didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,547 $>0,05\%$ yang artinya ketiga sampel memiliki varian yang sama atau homogen sehingga dilakukan uji lanjutan menggunakan ANOVA. Hasil uji dari ANOVA didapatkan nilai signifikansinya sebesar 0,023 artinya nilai signifikansinya $<0,05\%$ jadi dapat disimpulkan bahwa ketiga sampel terdapat perbedaan signifikan dalam uji pH maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test*. Pada uji lanjutan ini terdapat perbedaan yang signifikan yaitu pada formula 3 dengan formula 2, karena pada formula 3 menempati kolom subset yang berbeda dengan formula 2.

Hasil uji daya lekat yang telah dianalisis menggunakan SPSS mendapatkan nilai signifikansi $>0,05\%$ yang artinya sampel terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji *homogeneity of variances* dan didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,221 yang artinya nilai signifikansinya $>0,05\%$ jadi dapat disimpulkan bahwa ketiga sampel memiliki varian yang sama atau homogen sehingga dilakukan uji lanjutan. Hasil dari uji ANOVA didapatkan nilai signifikansinya 0,000 yang artinya $<0,05\%$ sehingga terdapat perbedaan yang signifikan pada uji daya lekat maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test*. Dari hasil uji lanjutan ini dapat dilihat pada lampiran terdapat 3 subset dimana pada formula 1, formula II dan formula III terhadap subset yang lain tidak sama yang artinya semuanya terdapat perbedaan yang signifikan. Jadi dapat disimpulkan bahwa pada semua formula berpengaruh secara signifikan atau terdapat perbedaan secara signifikan.

Hasil uji daya sebar yang telah dianalisis menggunakan SPSS mendapatkan nilai signifikansi $<0,05\%$

pada formula 1 dan formula 3 yang artinya data yang didapat tidak terdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji *homogeneity of variances* dan nilai signifikansi yang diperoleh sebesar 0,115 yang artinya nilai signifikansinya $>0,05\%$ jadi data yang diperoleh adalah homogen. Sehingga uji lanjutan yang dilakukan adalah *Kruskal Wallis* karena pada data normalitas tidak terdistribusi normal karna syarat melanjutkan uji One Way ANOVA harus homogen dan normal. Hasil dari uji *Kruskal Wallis* diperoleh nilai signifikansinya sebesar 0,026 yang artinya $<0,05\%$ maka terdapat perbedaan signifikan antar formula maka perlu dilakukan uji lanjut. Hasil uji lanjutan dari *Nonparametric Test* diperoleh tabel yang tertera pada lampiran yang menandakan nilai signifikansinya 0,026 dan *Reject the null hypothesis* jadi menolak hipotesis awal yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan. Jadi dapat disimpulkan bahwa formula 2 terhadap formula 1 berbeda signifikan.

KESIMPULAN

Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada konsentrasi 10% diperoleh zona hambat sebesar $9,03 \pm 0,41$ mm yang termasuk dalam kategori sedang, konsentrasi 15% sebesar $10,3 \pm 1,05$ mm, konsentrasi 20% sebesar $12,56 \pm 0,25$ mm, dan konsentrasi 25% sebesar $15,80 \pm 0,62$ mm yang artinya masuk dalam kategori kuat sedangkan pada konsentrasi 30% diperoleh zona hambat sebesar $21,40 \pm 0,92$ mm yang termasuk dalam kategori sangat kuat. Jadi dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun pepaya memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Formulasi sediaan krim ekstrak daun pepaya dibuat dengan perbedaan konsentrasi basis krim yaitu Tween 80 dan Span 80 dengan masing-masing perbandingan FI=3,25:6,75 didapatkan bentuk sediaan krim agak cair, FII=5,5:5,5 didapatkan bentuk sediaan krim yang kental, dan FIII=6,75:3,25 didapatkan sediaan krim yang tidak terlalu kental.

Metode yang digunakan yaitu maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%.

Hasil uji organoleptis ketiga formula memiliki aroma dan warna yang sama yaitu aroma khas daun pepaya dan warna hijau kehitaman. Hasil uji pH untuk semua formula memenuhi persyaratan pH kulit yaitu FI=5,83, FII=6,10 dan FIII=5,68. Uji daya daya sebar untuk semua formula memenuhi persyaratan yaitu FI=6,78 cm, FII=5,26 cm dan FIII=5,68 cm. Sedangkan untuk uji daya lekat diperoleh hasil FI=1,70 detik, FII=5,49 detik dan FIII=4,37 detik yang artinya formula I tidak memenuhi persyaratan sedangkan formula II dan III memenuhi persyaratan. Hasil uji viskositas menunjukkan krim pada FI dan FII memenuhi persyaratan yaitu FI=31889 cP, FII=31876 cP sedangkan pada formula III tidak memenuhi persyaratan yaitu FIII=64677 cP.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. (2012). *Sediaan Farmasi Liquida-Semisolid*. Bandung: Penerbit ITB.
- Anief, M. (2006). *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Anita, A., Khotimah, S., Yanti, A.R. (2014). "Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Benalu Jambu Air (*Dendrothoe pantandra* L) Terhadap Pertumbuhan *Salmonella typhi*". *Jurnal Protobiont*. 3(2). Hal: 268-272.
- Ansel, H. C. (2014). *Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Peghantaran Obat 9th (eds)*. Afifah, H.& Ningsih, T., Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- A'Yun, Q., Laily (2015). *Analisis Fitokimia Daun Pepaya (Carica papaya L.)*. Journal. Malang : Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Burdick, (2008). *Carpain: An Alkaloid of Carica papaya-its Chemistry and pharmacology*, *Economic Botany*: 363-365
- Dzen, Sjoekoer M, Roekistiningsih. 2003. *Bakteriologi Medik*, Malang: Bayumedia, Hal: 122-187.
- Costa, A.R. et al., (2013). *Staphylococcus aureus Virulence Factors and*

- Disease. Microbial Pathogens and Strategies for Combating them: *Science, Technology and Education*, pp.702–710.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Indonesia Herbal*. Jakarta: Depkes RI. Hal: 135, 172, 174-175.
- Depkes RI. (2000). *Farmakope Indonesia* (Edisi IV). Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Genatrika, E, Isna. N dan Indri Hapsari. (2016). "Formulasi Sediaan Krim Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Sebagai Antijerawat Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*". *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol.13 No. 02. Hal.1693-3591.
- Hanani, M.S.E. (2015). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Hanani, E. (2014). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Hasniar, Yusriadi, & Khumaidi, A. (2015). Formulasi Krim Antioksidan Ekstrak Daun Kapas (*Gossypium* sp.). *Journal of Pharmacy*, 1(1).
- Herbie, T. (2015). *Kitab Tanaman Berkhasiat Obat*. Yogyakarta: Penerbit Octopus Publishing House.
- Hermawan, A. (2007). Pengaruh Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L) Terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Dengan Metode Difusi Disk. *Artikel Ilmiah*. Surabaya. Fakultas Kedokteran Hewan: Universitas Airlangga.
- HI, Arifin. (2010). Formulasi Krim Anti Jerawat Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.F) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermis*. In *Skripsi*. Universitas Al-Ghifari, Bandung.
- Inayah, Suwarmi, & Bagiana, I. K. (2017). Optimasi Tween 80 dan Span 80 dalam Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Iler (*Coleus atropurpureus* (L) Benth) dan Aktivitas Antibakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Jurnal Media Farmasi Indonesia*, 10(2).
- Jawetz, M., et al. 2008. *Mikrobiologi Kedokteran*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., dan Adelberg, E.A. 2005. *Mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: Salemba Medika.
- Laga, N. (2013). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun dan Akar Pepaya (*Carica papaya* Linn.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara in Vitro. In *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Malang.
- Latief, H. A. (2012). *Obat tradisional*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Lingga, A. R., Pato, U., & Rossi, E. (2016). Uji Antibakteri Ekstrak Batang Kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *JOM Feperta*, 3(1).
- Mektildis, R. (2018). Formulasi Krim Ekstrak Etanol Batang Faloak (*Sterculia Quadrifida R.Br*), *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, Vol.1(10)
- Nafisah, U. (2019). Formulasi Krim Ekstrak Kulit Pisang Raja dengan Variasi Konsentrasi Basis Krim. *Jurnal Sainstech Politeknik Indonusa Surakarta*, 6(1).
- Nath, R. dan Dutta, M. (2016). Phytochemical and Proximate Analysis of papaya (*Carica papaya* L.) Leaves, *Scholars Journal of Agriculture and Veterinary Sciences* 3 (2):85-87.
- Pradiningsih, A., Mahida, N.N. (2019). Uji Sediaan Masker *Gel Peel Off* Ekstrak Daun pepaya (*Carica papaya* L.) *Fitofarmaka*, Vol.9, No.1, ISSN:2087-9164
- Pratiwi, S.T. (2008). *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta. Penerbit Airlangga. Hal 7, 13, 22-25, 111-113, 150-154, 170, 188.
- Puspitasari T. (2012). Pengaruh Perbedaan Basis dan Konsentrasi Fraksi Etil Asetat Daun Binahong (*Androdera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap Sifat Fisik dan Kestabilan

- Sediaan Salep. In *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Radji, M. (2011). *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*, 107, 118, 201-207, 295. EGC. Jakarta.
- Ratna, Djamil. (2015). Isolasi Identifikasi Jenis Senyawa Flavonoid dalam Fase nButanol Daun Murbei (*Morus alba* L.) secara Spektrofotometri. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 13(2) : 194-200.
- Robiansyah, M. (2018). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Tahongai (*Kleinhovia hopital* L) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella thypi*. *Karya Tulis Ilmiah*. Akademi Farmasi Samarinda.
- Roni, A., Maesaroh, & Marlioni, L. (2018). Aktivitas Antibakteri Biji, Kulit dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(1).
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. N. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (edisi 6). Washington: Pharmaceutical Press.
- Sandy, M., Wardani, T. S., dan Septiarini, A. D. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak, Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Fraksi Air Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) Terhadap *Escherichia coli* ATCC 25922. *Media Farmasi Indonesia*, 16(2), 1683-1692.
- Senduk, C. C. C., Awaloie, H., & Nangoy, E. (2016). Uji Efek Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Aloksan. *Jurnal E-Biomedik (EBM)*, 4(1).
- Sri, N. K., dan Setyawati, T. (2016). Perbandingan Efektivitas Antibiotik (Ciprofloxacin, Cefotaxime, Ampicilin, Ceftazidime Dan Meropenem) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Penyebab Ulkus Diabetik dengan Menggunakan Metode Kierby-Bauer. *Medika Tadulako: Jurnal Ilmiah Kedokteran Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan*, 3(2), 1-11.
- Soemarno. (2000) *Isolasi dan Identifikasi Bakteri Klinik*. Yogyakarta: Akademi Analisis Kesehatan Yogyakarta.
- Sugiyono. (2013). *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Sumampouw, O. J. (2018). Uji Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri *Escherichia coli* penyebab diare balita di kota Manado. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 104-110.
- Suresh K, Deepa P, Harisaranraj R, Vaira Achudhan V. (2008). Antimicrobial and Phytochemical Investigation of the leaves of *Carica Papaya* L., *Cynodondactlon* (L.) Pers., *Euphorbia hirta* L., *meliaazedarach* L. and *Psidiumguajava* L. *Ethnobotanical Leaflets* 12; 1184-91
- Sutrisna. (2016). *Herbal medicine*. Surakarta: Muhammadiyah Surakarta University Press.
- Suru, E., Paulina V.Y Y., dan Widya. A. L. (2019). "Formulasi Dan Uji Efektivitas Krim Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluchea indica* Less.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*". *Jurnal Pharmacon*. FMIPA, UNSRAT. Vol.8 No.1, 214-224.
- Syamsuni, H. A. (2006). *Ilmu resep*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Todar, K., (2008). *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. USH: Wiasconsin Madison Available.
- Voight, R. (2000). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Zeniusa, P., Ramadhian, M. R., Nasution, S. H., dan Karima, N. (2019). Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Teh Hijau Terhadap *Escherichia coli* Secara In Vitro. *Jurnal Majority*, 8(2), 136-143.