

**Formulasi Dan Uji Aktivitas Sediaan Krim Fraksi Etanol
Bunga Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Bakteri
Staphylococcus Aureus Penyebab Jerawat**

**FORMULATION AND ACTIVITIES CREAM ETHANOL FRACTION OF
PAPAYA FLOWER (*Carica papaya L.*) AGAINST ACNE-CAUSING
Staphylococcus aureus BACTERIA**

Subur Widodo¹, Akhmad Rokiban², Laila Susanti³, Deski Riyanti⁴

^{1,2,3} Program Studi Farmasi Universitas Tulang Bawang

Email Suburwidodo81@gmail.com

0856-6421-4820

Abstrak

Bunga pepaya dalam masyarakat dipercaya sebagai antidiabetes, mencegah kanker, menurunkan kolesterol, dan sebagai antibakteri. Berdasarkan sifat antibakterinya maka fraksi etanol bunga pepaya akan dibuat dalam bentuk sediaan krim. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya terhadap daya hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* penyebab jerawat. Fraksi etanol bunga pepaya diformulasikan menjadi sediaan krim dengan konsentrasi fraksi F1 (2%), F2 (4%), F3 (6%), dan F4 (8%) dengan menggunakan fase minyak (asam stearat, paraffin liquidum, dan adeps lanae), fase air (TEA dan aquadest) dan pengawet (metil paraben). Selanjutnya krim diuji aktivitas antibakteri dan sifat fisik meliputi uji homogenitas, organoleptik, pH, viskositas, daya sebar, daya lekat dan stabilitas. Hasil penelitian menunjukkan F1, F2, F3, dan F4 masing-masing memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yang dibuktikan dengan adanya zona hambat pada F1 (17,35 mm), F2 (17,77 mm), F3 (18,90 mm), dan F4 (19,73 mm). Data yang dihasilkan merupakan data yang terdistribusi normal dan homogen sehingga hasil uji ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan 0,0000 ($p \leq 0,05$) dan hasil uji *Post Hoc Tukey* didapatkan hasil perbedaan yang signifikan antar formula. Hasil evaluasi sediaan krim pada pengamatan homogenitas kurang stabil dan organoleptik memiliki hasil yang stabil, nilai pH sebesar 5,62-6,62, viskositas sebesar 4122-4432 cps, daya sebar sebesar 5,13-5,70 cm, dan daya lekat selama 4,86-6,43 detik. Uji *cycling test* menunjukkan hasil yang stabil pada F1, F2 dan F3 dan kurang stabil pada F4. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu formulasi sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya memiliki aktivitas terhadap daya hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* penyebab jerawat.

Kata kunci: Antibakteri, Bunga Pepaya, *Carica papaya*, Fraksi, Jerawat, Krim

Abstract

*Papaya flowers in the community are believed to be antidiabetics, prevent cancer, lower cholesterol, and as antibacterial. Based on its antibacterial properties, the ethanol fraction of papaya flowers will be made in the form of cream preparations. This study aims to find out the activity of papaya flower ethanol fraction cream preparations against the bland growth power of acne-causing *Staphylococcus aureus* bacteria. Ethanol fractions of papaya flower are formulated into cream preparations with fraction concentrations of F1 (2%), F2 (4%), F3 (6%), and F4 (8%) using oil phases (stearic acid, paraffin liquidum, and adeps lanae), water phase (TEA and aquadest) and preservatives (methyl parabens). Furthermore, the cream tested antibacterial activity and physical properties include homogeneity, organoleptic, pH, viscosity, scattering power, adocity and stability. The results showed F1, F2, F3, and F4 each had antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* bacteria as evidenced by the presence of bland zones in F1 (17.35 mm), F2 (17.77 mm), F3 (18.90 mm), and F4 (19.73 mm). The resulting data is normal and homogeneous distributed data so that the results of the ANOVA test show a significant difference of 0.0000 ($p \leq 0.05$) and Tukey Post Hoc test results are obtained significant differences between formulas. The results of the evaluation of cream preparations on observation of homogeneity are less stable and organoleptic have stable results, pH values of 5.62-6.62, viscosity of 4122-4432 cps, scatter power of 5.13-5.70 cm, and akat for 4.86-6.43 seconds. Cycling tests showed stable results in F1, F2 and F3 and less stable in F4. The conclusion of this research is that the formulation ethanol fraction of papaya flower cream preparations has activity against the inhibition of the growth of acne-causing *Staphylococcus aureus* bacteria.*

Keywords: Acne, Antibacterial, *Carica papaya*, Cream, Fraction, Papaya Flower

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara dengan keberagaman hayati yang menjanjikan, dari Sabang sampai Merauke tersebar sekitar 40.000 jenis tumbuhan yang mengandung berbagai jenis bahan kimia yang berpotensi sebagai bahan pangan, kosmetika dan obat-obatan. Sejalan dengan semakin berkembangnya industri jamu, obat herbal, fitofarmaka dan kosmetika tradisional maka penggunaan bahan alam sebagai obat semakin diminati masyarakat (1).

Upaya kesehatan dengan memanfaatkan obat tradisional telah dikenal sejak dulu dan dilaksanakan jauh sebelum pelayanan kesehatan formal dengan obat-obat modern. Hingga saat ini masyarakat masih mengenal dan menggunakan jasa dan obat-obatan tradisional (2). Beberapa alasan yang menyebabkan terapi obat tradisional menjadi pilihan pengobatan selain karena biaya pengobatan yang semakin mahal, terapi herbal telah lama dipercaya menjadi obat yang harganya murah, bahan yang relatif mudah didapat, pembuatan sederhana, serta tidak membahayakan karena memakai bahan-bahan alami (3).

Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia kian meningkat. Bahan alami dengan berbagai macam jenis telah diproduksi melalui manu-faktur skala besar. Penggunaan obat-obatan alami dinilai memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat-obatan kimia, selain itu lebih terjangkau. Minat masyarakat untuk memanfaatkan kembali bahan alam bagi kesehatan terutama obat-obatan dari tumbuhan cenderung meningkat dikarenakan semakin banyak produk obat-obatan maupun kosmetika yang memanfaatkan bahan kimia dengan efek samping yang tidak terkontrol (3).

Keanekaragaman yang ada tentunya bisa dikembangkan dengan berbagai potensi yang ada untuk dijadikan solusi dari setiap permasalahan kesehatan maupun kecantikan di Indonesia, salah satu keluhan yang banyak dialami oleh penduduk Indonesia adalah terkait

masalah kulit berminyak. Kulit berminyak merupakan salah satu penyebab kulit berjerawat yang akhirnya dapat merusak kepercayaan diri seseorang. Jerawat merupakan kondisi abnormal kulit akibat gangguan berlebih produksi kelenjar minyak (*sebaceous gland*) yang menyebabkan penyumbatan folikel rambut dan pori-pori kulit sehingga terjadi peradangan pada kulit. Keaktifan kelenjar minyak di bawah kulit dirangsang oleh hormon androgen (hormon pertumbuhan). Pengentalan kelenjar minyak terjadi menutupi selubung rambut, mendesak keluar dalam bentuk lemak kental, yang disebut jerawat (4).

Jerawat merupakan suatu permasalahan kulit yang biasa terlihat pada permukaan kulit wajah, leher, dada dan punggung. Saat kelenjar minyak di kulit terlalu aktif, akan muncul jerawat yang menyebabkan pori-pori kulit tersumbat oleh timbunan lemak berlebih. Timbunan lemak yang menumpuk apabila bercampur dengan keringat, debu dan kotoran lainnya maka akan menyebabkan penumpukan lemak dan terbentuknya flek hitam yang disebut komedo. Banyak dilakukan perawatan atau perawatan khusus untuk mencegah timbulnya jerawat, diantaranya pencegahan bakteri pada tabung folikel rambut dan penggunaan zat antibakteri untuk mencegah pertumbuhan bakteri (5). Jerawat bukan hanya terjadi karena keadaan hormon yang tidak stabil atau karena stres yang berlebih, namun juga dapat terjadi karena adanya infeksi dari bakteri salah satunya adalah *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* merupakan mikroorganisme normal yang dapat menyebabkan berbagai infeksi pada jaringan manusia, seperti infeksi kulit (jerawat dan luka) yang ternyata telah di-buktikan mampu dihambat partum-buhannya dengan tumbuhan herbal seperti tanaman pepaya (6).

Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman yang habitat aslinya berada di hutan tropis, keunikannya dapat ditemukan di daerah tropis dan subtropis, di daerah lembab sampai kering, di dataran rendah atau pegunungan, tumbuhan ini ditemukan hampir di seluruh Indonesia. Tanaman

pepaya memiliki segudang manfaat dimulai dari daun, buah, biji, akar, hingga bunga. Bunga pepaya di-percaya dapat meningkatkan nafsu makan, antidiabetes, mencegah kan-ker, menurunkan kolesterol, meng-hilangkan radikal bebas dan sebagai antibakteri karena berdasarkan hasil penelitian bunga pepaya mengandung banyak senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan asam lemak yang dapat diperoleh melalui proses fraksinasi (6).

Setelah didapatkan senyawa yang diinginkan melalui proses fraksinasi, selanjutnya perlu dikembangkan menjadi dalam bentuk sediaan farmasi. Sediaan yang dipertimbangkan adalah dalam bentuk krim karena sediaan krim memiliki kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, memberi efek dingin karena lambatnya penguapan air pada kulit, mudah dicuci dengan air, serta memiliki kemampuan pelepasan zat aktif yang baik (9). Pada penelitian lainnya juga telah dibuktikan bahwa fraksi dalam pelarut etil asetat ekstrak etanol bunga pepaya jantan tidak memberikan daya hambat terhadap bakteri *Escherichia Coli* akan tetapi dapat menghambat pada bakteri *Staphylococcus aureus* karena kandungan senyawa fraksi etil asetat ekstrak etanol bunga pepaya jantan ialah linalool yang merupakan salah satu komponen minyak atsiri yang mampu menghambat salah satunya bakteri *Staphylococcus aureus*. Hasil uji KHM pada konsentrasi 2,5%, 5%, 10%, 20%, dan 40% menunjukkan tidak ada daya hambat pada bakteri *Escherichia coli*, namun pada konsentrasi 5% dayahambat minimum dapat menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* (10). Maka dari itu diperlukan penelitian lanjutan dengan tingkatan yang lebih spesifik dari ekstrak yaitu dalam bentuk fraksi dengan pelarut etanol untuk kemudian dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan serta diuji dengan jenis bakteri yang berbeda. Berdasarkan uraian tersebut maka penelitian ini dimaksudkan untuk menguji aktivitas antibakteri dari formulasi sediaan krim fraksi bunga pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* penyebab jerawat.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Seperangkat alat *rotary evaporator*, jarum ose, jangka sorong, erlenmeyer *pyrex*, timbangan analitik, mortir dan stamper, penangas air, pipet volume, batang pengaduk, corong pisah *pyrex* volume 250 ml, corong, *beaker glass pyrex* (volume 50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml, dan 500 ml), labu ukur *pyrex* (volume 250 ml dan 50 ml), geas ukur *pyrex* (volume 50 ml dan 100 ml), tabung reaksi dan rak tabung reaksi, botol gelap, pipet tetes, kaca steril, cawan petri, *waterbath*, *micropipet* dan autoklaf, kaca objek, viskometer *Brookfield*, alat uji daya sebar, alat uji daya lekat, pipet *dropper*, cawan porselen, oven, desikator, lemari pendingin, inkubator *memmert*, bunsen, kaca bulat berskala, gelas objek, jangka sorong *tricle brand*, pH meter *mediatech*

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah Simplisia bunga pepaya, biakan bakteri *Staphylococcus aureus*, adeps lanae, metil paraben, trietanolamin, paraffin liquidum, asam stearat, aquadest, etanol 96%, kain hitam, etanol 70%, *Nutrient Agar* (NA), n-heksan, etil asetat, krim eritromisin 2%, *blue tip*, kloroform, H₂SO₄, HCl, pereaksi mayer & dragendorf, pereaksi *lieberman-burchard*, serbuk magnesium, NaCl, FeCl₃, pot krim, kertas saring, kertas perkamen, aluminium foil, kertas label.

PROSEDUR PENELITIAN

Determinasi

Determinasi dilakukan di Laboratorium Botani Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Tujuan determinasi adalah untuk memastikan bahwa sampel tanaman yang digunakan pada penelitian ini benar tanaman *Carica papaya* L.

Pembuatan Simplisia Bunga Pepaya

Bahan baku bunga pepaya yang masih segar dikumpulkan 3000 g, buang bagian yang tidak diperlukan (sortasi basah), kemudian dicuci bersih pada air mengalir serta ditiriskan. Bunga pepaya selanjutnya dirajang dan dikeringkan dibawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam hingga kering, benda-benda asing atau pengotor-pengotor lain yang masih tertinggal pada simplisia kering dibuang (sortasi kering), selanjutnya bunga pepaya yang sudah kering ditumbuk kasar dengan stamper dan alu, kemudian dihaluskan dengan blender lalu disimpan dalam wadah bersih. Hasil serbuk bunga pepaya (simplisia) selanjutnya dapat diekstraksi (16).

Uji Karakteristik Simplisia Bunga Pepaya

a. Kadar air simplisia bunga pepaya
Masukkan lebih kurang 5 g simplisia dan timbang dengan seksama dalam cawan porselen yang telah ditara. Keringkan pada suhu 105°C selama 5 jam dan didinginkan dalam desikator lalu ditimbang. Lanjutkan pengeringan dan timbang pada jarak 1 jam sampai perbedaan antara 2 penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25 % (16).

b. Kadar abu simplisia bunga pepaya
Lebih kurang 2 g simplisia yang telah digerus dan ditimbang dengan seksama dimasukkan kedalam krus porselen yang telah ditara dengan cara kurs porselen yang kosong dipanaskan kemudian didinginkan dalam desikator lalu ditimbang, perlakuan diulang minimal tiga kali hingga didapat selisih bobot kurs 0,002 gr. Pijarkan perlahan-lahan hingga arang habis, kemudian didinginkan dalam desikator lalu timbang. Hitung kadar abu terhadap bahan yang telah dikeringkan di udara. Selisih berat kadar abu total tidak boleh lebih dari 8,6 % (16).

c. Kadar abu tidak larut asam
Abu yang diperoleh pada penetapan kadar abu, dididihkan dengan 25 ml asam sulfat (H₂SO₄) encer selama 5 menit, kumpulkan bagian yang tidak larut dalam asam, saring melalui kertas saring bebas

abu, cuci dengan air panas, pijarkan hingga bobot tetap, dinginkan dalam desikator lalu timbang. Hitung kadar abu larut dalam asam tidak lebih dari 2,9 % (16).

Pembuatan Ekstrak Bunga Pepaya

Pembuatan ekstrak bunga pepaya dilakukan dengan metode maserasi. Serbuk simplisia sebanyak 500 g direndam etanol 70 % hingga terendam sempurna, selanjutnya disaring menggunakan kertas saring hingga didapatkan maserat. Maserat tersebut kemudian dimasukkan kedalam botol gelap yang ditutup dengan aluminium foil, kemudian dilakukan maserasi kembali terhadap ampas hingga pelarut jenuh atau tidak berubah warna, untuk mengetahui zat telah tersari dengan sempurna, maserat terakhir diambil sebanyak 5 ml kemudian dimasukkan kedalam gelas piala lalu dipanaskan, setelah tidak meninggalkan sisa atau warna, maserasi dinyatakan selesai (16). Hasil maserat tersebut kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60°C dan tekanan 1 atm hingga dihasilkan ekstrak sebanyak 100 ml.

Pembuatan Fraksi Etanol Bunga Pepaya

Fraksinasi dilakukan dengan metode partisi menggunakan tiga pelarut yang berbeda kepolarannya. Pelarut yang digunakan yaitu n-heksana, etil asetat, dan etanol. Fraksinasi menggunakan corong pisah dengan volume 250 ml. Fraksinasi diawali dengan melarutkan ekstrak cair sebanyak 50 ml dengan etanol pro analisis (PA) sebanyak 50 mL. Setelah itu, ekstrak difraksinasi dengan 100 ml n-heksana sampai terbentuk dua lapisan yang terpisah menggunakan corong pisah. Lapisan atas sebagai fraksi n-heksan karena pelarut ini memiliki berat jenis yang lebih rendah yaitu sebesar 0,66 g/ml dan lapisan bawah merupakan fraksi etanol dengan berat jenis 0,92 g/ml. Fraksi etanol kemudian difraksinasi kembali dengan n-heksan yang baru sampai n-heksan tidak berubah warna. Setelah itu

fraksi etanol di fraksinasi dengan 100 ml etil asetat. Fraksinasi dengan etil asetat juga akan membentuk dua lapisan yang terpisah. Lapisan atas sebagai fraksi etil asetat karena pelarut ini memiliki berat jenis yang lebih rendah yaitu sebesar 0,892 g/ml dan lapisan bawah sebagai fraksi etanol dengan berat jenis 0,92 g/ml. Fraksinasi dilakukan dengan sampai fraksi berwarna bening. Proses yang serupa juga dilakukan untuk 50 ml sisa ekstrak yang belum difraksinasi. Setelah diperoleh fraksi n-heksana, etil asetat, dan etanol, uapkan fraksi etanol menggunakan *rotary evaporator* dan dipekatkan dengan *waterbath* hingga diperoleh fraksi kental (16).

Uji Fitokimia Fraksi etanol Bunga Pepaya

a. Uji polifenol

Fraksi etanol bunga pepaya diteteskan di atas pelat tetes dan ditambah larutan FeCl_3 . Hasil positif ditandai dengan perubahan warna larutan menjadi biru-hitam (16).

b. Uji alkaloid

Fraksi etanol bunga pepaya ditambahkan dengan larutan basa amonia 1% dan kloroform didalam tabung reaksi, dikocok, kemudian lapisan kloroform (lapisan bawah) dipipet dan ditambahkan HCl 2 N lalu dikocok. Larutan yang didapat dibagi tiga, yaitu sebagai blangko, dan sisanya direaksikan masing-masing dengan pereaksi Mayer dan Dragendorf. Hasil positif, yaitu campuran dengan pereaksi Mayer menimbulkan endapan putih dan campuran dengan pereaksi Dragendorf menimbulkan kekeruhan dan endapan berwarna jingga (16).

c. Uji triterpenoid dan steroid

Fraksi etanol bunga pepaya ditambahkan dengan dengan pereaksi Lieberman-Burchard. Hasil positif untuk senyawa steroid ialah timbulnya warna biru atau ungu sedangkan untuk senyawa triterpenoid hasil positif ditandai dengan munculnya warna merah/cincin merah (16).

d. Uji flavonoid

Fraksi etanol bunga pepaya sebanyak

2 mL ditambahkan dengan sedikit serbuk magnesium dan 2 mL HCl 2N. Hasil positifnya adalah larutan berubah warna menjadi jingga sampai merah (16).

e. Uji tanin

Fraksi etanol bunga pepaya diekstraksi dengan akuades panas kemudian didinginkan. Setelah itu ditambahkan 5 tetes NaCl 10% dan disaring. Kemudian filtrat ditambah 3 tetes pereaksi FeCl_3 . Perubahan warna pada filtrat menjadi biru tua menunjukkan adanya tanin (16).

f. Uji saponin

Dipipet 2 tetes fraksi etanol bunga pepaya, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 mL air panas, setelah itu didinginkan dan dikocok kuat-kuat selama 10 menit hingga terbentuk buih yang mantap selama tidak kurang 10 menit setinggi 1 cm sampai 10 cm pada penambahan 1 tetes asam klorida 2 N, buih tidak hilang maka kemungkinan ada saponin (16)

Cara Pembuatan Krim

Pembuatan basis krim dilakukan dengan cara fase minyak (paraffin liquidum, asam stearat, adeps lanae) dipanaskan diatas *waterbath* pada suhu 70°C sampai lebur dan fase air (metil paraben, TEA, dan aquadest) dipanaskan diatas *waterbath* pada suhu 70°C sampai larut. Fase minyak dan fase air dicampurkan sekaligus dalam mortir hangat lalu gerus sampai terbentuk masa basis krim yang homogen. Kemudian masukkan fraksi bunga pepaya kedalam mortir, lalu gerus hingga homogen. Lalu masing-masing formula dimasukkan kedalam wadah krim (19).

Formulasi sediaan Krim

Tabel 3.1 Formulasi sediaan krim tipe minyak dalam air

Bahan	Formula					K (+)
	K (-)	1	2	3	4	
Fraksi bunga pepaya (g)	0	2	4	6	8	-
Paraffin liquidum (ml)	10	10	10	10	10	-
Asam stearat (g)	10	10	10	10	10	-
TEA (ml)	2	2	2	2	2	-

Adeps lanae (g)	3	3	3	3	3	-
Metil paraben (g)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-
Aquadest (ml)	ad	ad	ad	ad	ad	-
	100	100	100	100	100	

Sterilisasi Alat dan Bahan

Semua alat dan bahan yang digunakan untuk uji mikrobiologi disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit, kecuali untuk bahan yang terbuat dari karet disterilkan dengan cara direndam dalam alkohol 70 % dan jarum ose disterilkan dengan cara flambir pada nyala Bunsen (19).

Pembuatan Media

Media NA dibuat dengan cara melarutkan NA bubuk sebanyak 2 gr dalam 100 ml aquadest lalu dipanaskan sambil diaduk-aduk hingga larut dan mendidih kurang lebih 10-15 menit. Medium disterilkan dengan autoklaf pada suhu 121°C tekanan 1 atm selama 15 menit. (20).

Pembuatan Suspensi Bakteri *Staphylococcus aureus*

Biakkan murni bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah diperbanyak dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, biakkan bakteri diambil 1 ose kemudian disuspensikan kedalam media NaCl dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C dan dilihat kekeruhannya dengan standar 0,5 Mc Farland (20).

Uji Aktivitas Sediaan Krim Fraksi Etanol Bunga Pepaya terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*

Uji aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* krim fraksi bunga pepaya dengan menggunakan metode difusi dengan lubang sumuran. Disiapkan 16 cawan petri steril kemudian tuangkan 100 mikroliter suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* lalu tambahkan media NA cair, homogenkan dan biarkan memadat. Pada media tersebut dibuat 4 lubang sumuran menggunakan *blue tip*. Pada masing masing sumuran diisi 4

konsentrasi sediaan krim fraksi yang telah dibuat (2%, 4%, 6%, 8%). Sedangkan kontrol positif dan kontrol negatif pada cawan petri yang berbeda, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, setelah itu amati hasilnya dan ukur diameter zona hambat yang terbentuk disekitar lubang sumuran. Zona yang tidak ditumbuhi bakteri (bening) menandakan adanya daya hambat bakteri (20).

Evaluasi Sediaan Krim

a. Uji organoleptik

Uji organoleptik dilakukan untuk melihat tampilan fisik sediaan dengan cara melakukan pengamatan terhadap bentuk, warna dan bau dari sediaan krim yang telah dibuat kemudian dibandingkan dengan formulasi blanko (19).

b. Uji homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat apakah sediaan yang telah dibuat homogen atau tidak. Caranya, krim dioleskan pada kaca transparan dimana sediaan diambil 3 bagian yaitu atas, tengah dan bawah. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar pada sediaan krim (19).

c. Uji daya sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk menjamin pemerataan krim saat diaplikasikan pada kulit. Diitimbang sebanyak 0,5 gram sediaan krim kemudian diletakkan ditengah kaca bulat berskala. Di atas krim diletakkan kaca bulat lain atau bahan transparan lain dan pemberat sehingga berat kaca bulat dan pemberat 150 gram, didiamkan selama 1 menit, kemudian dicatat diameter penyebarannya. Daya sebar krim yang baik antara 5-7 cm (19).

d. Pemeriksaan pH

Uji pH dilakukan untuk melihat tingkat keasaman sediaan krim untuk menjamin sediaan krim tidak menyebabkan iritasi pada kulit. pH sediaan krim diukur dengan menggunakan pH meter. pH meter dicelupkan ke dalam sampel krim yang telah diencerkan dengan menggunakan aquadest yang telah

diukur pH nya (pH harus netral), diamkan beberapa saat dan hasilnya akan muncul yaitu dalam interval 4,5 – 6,5 (19).

e. Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer *Brookfield* 550 dengan *spindle* RV dan kecepatan 50 rpm dengan cara sediaan dimasukkan kedalam wadah berupa tabung silinder dan *spindle* yang sesuai kemudian dimasukkan sampai garis batas lalu diputar dengan kecepatan tertentu sampai angka viskometer menunjukkan skala yang konstan. Syarat viskositas sediaan adalah 2.000-50.000 Cps

f. Daya lekat

Pengujian daya lekat dilakukan dengan cara menimbang krim dengan berat 0,25 g diletakkan diatas gelas objek yang telah ditentukan beratnya kemudian ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit. Setelah itu, gelas objek dipasang pada alat tes. Alat tes diberi beban 80 g dan kemudian dicatat waktu pelepasan krim dari gelas objek. Persyaratan daya lekat tidak kurang dari 4 detik (19).

g. Metode *cycling test*

Sampel krim disimpan pada suhu 4°C (menggunakan lemari pendingin yang memiliki pengaturan suhu akurat atau diukur suhunya menggunakan termometer) selama 24 jam lalu dipindahkan dalam oven yang bersuhu 40°C (suhu oven diatur sesuai dengan suhu yang telah ditentukan dan dicek secara berkala agar suhu tetap konstan) selama 24 jam (satu siklus), kemudian uji dilakukan sebanyak 6 siklus dan diamati adanya pemisahan fase (19).

Uji Stabilitas Krim

a. Suhu tinggi (40°C ± 2°C)

Uji stabilitas dilakukan terhadap semua formula dengan cara disimpan pada suhu tinggi selama 4 minggu didalam oven yang telah diatur suhunya sebesar 40°C dan dicek secara berkala agar suhu tetap terpantau konstan), kemudian dilakukan pengamatan organoleptis (warna, aroma, homogenitas) dan pengukuran pH setiap 1 minggu dan viskositas diminggu ke empat (19).

b. Suhu kamar (27°C ± 2 °C)

Uji stabilitas dilakukan terhadap semua formula dengan cara disimpan pada suhu kamar selama 4 minggu disuhu ruangan atau menggunakan *climatic chamber* agar suhu ruangan dapat dikondisikan sesuai dengan suhu yang diharapkan, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis dan pengukuran pH setiap 1 minggu dan viskositas diminggu ke empat (19).

c. Suhu rendah (4 °C ± 2 °C)

Uji stabilitas dilakukan terhadap semua formula dengan cara disimpan pada suhu rendah selama 4 minggu didalam suhu rendah yaitu menggunakan lemari pendingin yang telah diatur suhunya sesuai dengan suhu yang diinginkan, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis (warna, aroma, dan homogenitas) dan pengukuran pH setiap 1 minggu dan viskositas diminggu ke empat (19).

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan metode SPSS *Analisis Of Varian* (ANOVA) dengan tingkat kepercayaan 95% dengan jenis analisis *One Way* atau disebut analisis satu arah. Apabila analisis memperlihatkan perbedaan yang nyata maka dilanjutkan dengan uji lanjut untuk mengetahui perbedaan tingkat perlakuan. Analisis data menggunakan software SPSS for windows versi 25.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman

Hasil uji determinasi menunjukkan bahwa tanaman tersebut merupakan tanaman pepaya dengan genus *Carica* dan spesies *Carica papaya* L. Tujuan determinasi adalah untuk memastikan bahwa sampel tanaman yang digunakan pada penelitian ini benar tanaman *Carica papaya* L.

Pembuatan Simplisia

Pembuatan simplisia menggunakan

sampel bunga pepaya yang masih segar sebanyak 3000 g, kemudian dilakukan sortasi basah menggunakan air mengalir untuk membersihkan bunga pepaya dari pengotor lainnya seperti kerikil-kerikil kecil, tanah dan kotoran lainnya. Bunga pepaya kemudian dikeringkan dibawah sinar matahari menggunakan wadah dan ditutup dengan kain hitam. Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air dan menghindari tumbuhnya jamur sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lama, penggunaan kain hitam bertujuan agar panas terserap sempurna dan menghindari paparan sinar ultraviolet secara langsung karena terdapat beberapa metabolit sekunder yang tidak tahan terhadap panas. Bunga pepaya kering selanjutnya dihaluskan dengan menggunakan blender hingga didapat 796 g serbuk simplisia bunga pepaya. Simplisia yang didapat dimasukkan dalam wadah yang tertutup rapat dan disimpan pada suhu kamar jika belum digunakan agar simplisia tidak rusak. Hasil simplisia yang didapat digunakan untuk maserasi sebanyak 500 gr dan 296 gr digunakan untuk uji karakteristkik simplisia.

Pemeriksaan Parameter Non Spesifik

No	Parameter	Hasil	Syarat
1	Kadar air	2,16 %	≤ 5 %
2	Kadar abu	1,78 %	≤ 8,6%
3	Kadar abu tidak larut asam	0,22 %	≤ 2,9%

Pembuatan Ekstrak Bunga Pepaya

Metode penyarian yang digunakan adalah maserasi, proses maserasi dilakukan dengan cara merendam simplisia dalam cairan penyari pada suhu ruang dengan beberapa kali pengadukan sehingga memungkinkan pelarut masuk ke seluruh permukaan simplisia (22). Maserasi dilakukan selama 3 x 24 jam sambil dilakukan pengadukkan sekali setiap hari (26). Hasil maserat yang didapat kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60° C dimulai dengan hasil maserat yang paling bening hingga hasil maserat yang paling keruh dan dihasilkan ekstrak sebanyak

100 ml. Larutan hasil maserasi kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring untuk menjamin tidak adanya pengotor atau serbuk berukuran kecil yang ikut kedalam maserat. Maserat yang diperoleh kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 60°C (22).

Pembuatan Fraksi

Fraksinasi dilakukan dengan metode partisi menggunakan tiga pelarut yang berbeda kepolarannya. Pelarut yang digunakan yaitu n-heksana, etil asetat, dan etanol. Fraksinasi menggunakan corong pisah dengan volume 250 ml. Fraksinasi diawali dengan melarutkan ekstrak cair sebanyak 50 ml dengan etanol pro analisis (PA) sebanyak 50 mL. Setelah itu, ekstrak difraksinasi dengan 100 ml n-heksana sampai terbentuk dua lapisan yang terpisah menggunakan corong pisah. Lapisan atas sebagai fraksi n-heksan karena pelarut ini memiliki berat jenis yang lebih rendah yaitu sebesar 0,66 g/ml dan lapisan bawah merupakan fraksi etanol dengan berat jenis 0,92 g/ml. Fraksi etanol kemudian difraksinasi kembali dengan n-heksan yang baru sampai n-heksan tidak berubah warna. Setelah itu fraksi etanol di fraksinasi dengan 100 ml etil asetat. Fraksinasi dengan etil asetat juga akan membentuk dua lapisan yang terpisah. Lapisan atas sebagai fraksi etil asetat karena pelarut ini memiliki berat jenis yang lebih rendah yaitu sebesar 0,892 g/ml dan lapisan bawah sebagai fraksi etanol dengan berat jenis 0,92 g/ml. Fraksinasi dilakukan dengan sampai fraksi berwarna bening. Proses yang serupa juga dilakukan untuk 50 ml sisa ekstrak yang belum difraksinasi (16). Fraksi etanol yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dan dipekatkan dengan *waterbath* hingga diperoleh fraksi kental sebanyak 40,23 gr.

Uji Fitokimia Fraksi

No	Senyawa Kimia	Hasil	Keterangan
1	Polifenol	(+)	Berubah warna menjadi biru kehitaman
2	Alkaloid	(-)	Tidak ada endapan putih dan jingga
3	Triterpenoid	(-)	Tidak berubah warna dan tidak terdapat cincin merah
4	Steroid	(-)	Tidak berubah warna
5	Flavonoid	(+)	Berubah warna menjadi jingga
6	Tanin	(+)	Berubah warna menjadi biru tua
7	Saponin	(+)	Busa stabil

Pembuatan Krim

Dalam formulasi sediaan krim, fase minyak dan fase air dilebur terlebih dahulu diatas penangas air. Tujuan dari peleburan ini adalah untuk mengubah bentuk fase minyak yang berupa padatan menjadi bentuk cairan sehingga dapat dilakukan pencampuran untuk pembuatan emulsi (19). Selanjutnya kedua fase tersebut dicampurkan kemudian diaduk dengan konstan dan cepat. Setelah emulsi terbentuk tambahkan fraksi etanol bunga pepaya dan aduk kembali hingga homogen kemudian dinginkan. Setelah dingin, masukkan krim kedalam pot krim dan simpan.

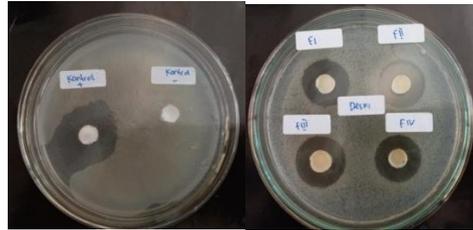


Gambar 4.3 Formulasi sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya

Uji Aktivitas Antibakteri

Hasil uji aktivitas antibakteri fraksi etanol bunga pepaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan adanya zona hambat disekitar sumuran

pada konsentrasi 2%, 4%, 6%, 8% dan kontrol positif.



Gambar 4.4 Pengujian aktivitas antibakteri

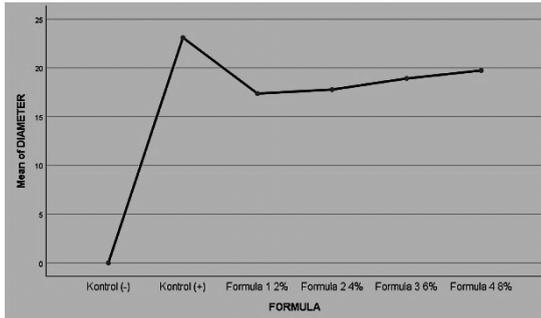
Uji aktivitas antibakteri dilakukan untuk membuktikan daya hambat sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan metode sumuran dengan diameter lubang sumuran sebesar 5 mm. Pemilihan metode sumuran dikarenakan krim merupakan sediaan setengah padat yang apabila menggunakan metode cakram sediaan akan sulit melekat sempurna pada kertas uji cakram.

Tabel 4.3 Hasil uji daya hambat

No	Formula	Diameter zona hambat (mm)				
		0	1	2	3	Rata-rata
1	K (-)	0	0	0	0	0
2	K (+)	23,07	23,11	23,08	23,12	23,09
3	F1	17,38	17,39	17,36	17,30	17,35
4	F2	17,73	17,76	17,78	17,81	17,77
5	F3	18,90	18,91	18,89	18,93	18,90
6	F4	19,72	19,70	19,75	19,75	19,73

Tabel 4.4 Kategori kekuatan antibakteri

No	Formula	Rata-rata zona hambat (mm)	Keterangan
1.	Kontrol (-)	0	Lemah
2	Kontrol (+)	23,09	Sangat kuat
3	F1	17,35	Kuat
4	F2	17,77	Kuat
5	F3	18,90	Kuat
6	F4	19,73	Kuat



Gambar 4.5 Grafik rata-rata zona hambat sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Data aktivitas sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yang diperoleh kemudian dapat dianalisis secara statistik menggunakan metode ANOVA *one way* dan dilanjutkan dengan analisis Tukey. Uji ANOVA *one way* memiliki syarat yaitu perlu memastikan bahwa data merupakan data yang terdistribusi normal dan homogen dengan cara dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Hasil uji normalitas menunjukkan nilai p (nilai signifikansi) = 0,262 ($p \geq 0,05$) artinya data yang didapat telah terdistribusi normal dan uji homogenitas menunjukkan nilai p (nilai signifikansi) = 0,087 ($p \geq 0,05$) artinya data yang didapat memiliki tingkat homogenitas atau dipastikan berasal dari varian yang hampir sama. Hasil uji ANOVA *one way* menunjukkan nilai signifikansi 0,0000 ($p \leq 0,05$) yang berarti tiap formula memiliki pengaruh yang signifikan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Analisa data kemudian dapat dilanjutkan dengan adanya *Post Hoc Test* atau uji lanjut untuk menilai adanya perbedaan signifikan antar kelompok (28). *Post hoc test* dilakukan menggunakan metode Tukey dan didapatkan nilai signifikansi 0,0000 ($p \leq 0,05$) yang berarti tiap formula memiliki perbedaan yang signifikan.

Evaluasi Sediaan Krim

1. Sifat fisik sediaan krim

a. Homogenitas

Hasil pengamatan homogenitas pada semua formula menunjukkan adanya gumpalan atau butiran

pada saat pengolesan. Hal ini disebabkan karena uji homogenitas sediaan krim dilakukan setelah 28 hari sejak krim dibuat, dimana seharusnya uji homogenitas dilakukan langsung setelah krim selesai diformulasikan. Pada penelitian lain menyebutkan bahwa homogenitas krim yang menurun dapat dipengaruhi oleh lama nya waktu penyimpanan.

b. Pengamatan organoleptik

Pemeriksaan organoleptik dilakukan untuk mengamati stabilitas fisik sediaan dengan melihat perubahan bentuk, warna dan aroma.

Tabel 4.5 Hasil pengamatan organoleptik sediaan krim

No	For-Mula	Warna	Bentuk	Aroma
1	K (-)	Putih	Semi Padat	Khas Adeps Lanae
2	K (+)	Putih	Semi Padat	Berbau khas obat
3	F1	Coklat Muda	Semi Padat	Kurang berbau khas fraksi
4	F2	Coklat Muda	Semi Padat	Cukup berbau khas fraksi
5	F3	Coklat	Semi Padat	Berbau khas fraksi
6	F4	Coklat Tua	Semi Padat	Berbau khas fraksi

Keterangan :

K (-) : Formula blanko

K (+) : Krim eritromisin

F1 : Krim dengan konsentrasi fraksi 2%

F2 :Krim dengan konsentrasi fraksi 4%

F3 : Krim dengan konsentrasi fraksi 6%

F4 : Krim dengan konsentrasi fraksi

8%

c. pH sediaan

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui derajat keasaman sediaan krim apakah memenuhi standar yang diinginkan. Pengujian dilakukan menggunakan pH meter.

Tabel 4.6 Hasil uji pH sediaan krim

No	Formula	pH (Rata-rata)	Per-syarat
1	K (-)	7,0	4,5-6,5
2	K (+)	5,98	
3	F1	6,62	
4	F2	6,49	
5	F3	5,87	
6	F4	5,62	

d. Viskositas

Dari hasil uji viskositas dapat dilihat bahwa formula 1 memiliki viskositas yang lebih kecil dibandingkan dengan formula 2, formula 3 dan formula 4.

Tabel 4.7 Hasil uji viskositas sediaan krim

No	Formula	Viskositas (Rata-rata)	Per-syarat
1	K (-)	4012	2.000-50.000 cps
2	K (+)	5124	
3	F1	4122	
4	F2	4172	
5	F3	4286	
6	F4	4432	

e. Daya Sebar

Dari hasil evaluasi menunjukkan bahwa semua formula memiliki daya sebar yang baik yaitu berkisar antara 5-7 cm.

Tabel 4.8 Hasil uji daya sebar sediaan krim

No	Formula	Daya sebar (Rata-rata)	Per-syarat
1	K (-)	5,89 cm	5-7 cm
2	K (+)	5,86 cm	
3	F1	5,70 cm	
4	F2	5,59 cm	
5	F3	5,50 cm	
6	F4	5,13 cm	

f. Daya Lekat

Hasil evaluasi menunjukkan bahwa

semua formula telah memenuhi syarat daya lekat yang baik, semakin tinggi konsentrasi fraksi etanol bunga pepaya maka akan semakin besar pula daya lekat yang dihasilkan.

Tabel 4.9 Hasil uji daya lekat sediaan krim

No	Formula	Daya lekat (Rata-rata)	Per-syarat
1	Kontrol (-)	4,73 detik	Tidak kurang dari 4 detik
2	Kontrol (+)	4,53 detik	
3	F1	4,86 detik	
4	F2	5,50 detik	
5	F3	6,10 detik	
6	F4	6,43 detik	

2. Hasil uji stabilitas

a. Metode cycling test

Dari hasil *cycling test* pada keempat formula menunjukkan hasil yang baik pada formula 1,2, dan 3. Sedangkan pada formula ke 4 menunjukkan adanya pemisahan antara fraksi dan basis krim serta pemisahan antara fase minyak dan fase air. Pengamatan dilakukan dengan membandingkan formula diawal dan diakhir siklus secara organoleptik.

b. Penyimpanan suhu (stabilitas)

Uji stabilitas ini dilakukan dengan penyimpanan masing-masing sediaan pada suhu (40°C ± 2°C), (27°C ± 2°C), dan (4°C ± 2°C) selama 4 minggu. Kemudian diamati organoleptik masing-masing sediaan pada setiap minggu, sedangkan untuk pH dan viskositas pada minggu pertama dan minggu terakhir. Tujuan dilakukannya uji stabilitas untuk mengetahui ketahanan atau kestabilan dari sediaan akibat perbedaan suhu penyimpanan (19).

1. Organoleptik

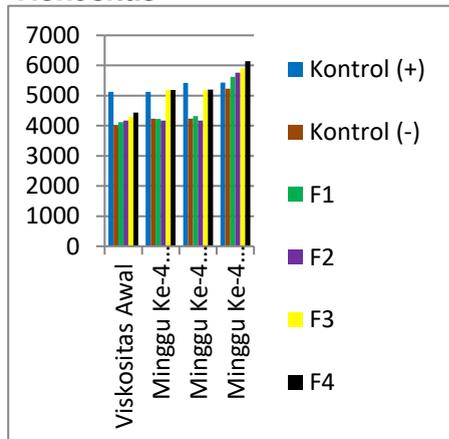
Dari pengamatan organoleptik dapat dilihat bahwa dengan suhu yang berbeda tidak ada perubahan bentuk, warna, maupun aroma dari masing-

masing sediaan pada setiap minggunya. Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa penyimpanan sediaan krim pada suhu rendah, suhu ruangan, maupun suhu tinggi tidak mempengaruhi organoleptik dari sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya.

2. pH sediaan

Hasil pengukuran nilai pH sediaan krim diatas menunjukkan bahwa masing-masing formula yang disimpan pada suhu rendah, suhu ruang dan suhu tinggi mengalami sedikit penurunan selama penyimpanan. Perubahan nilai pH umumnya disebabkan karena faktor lingkungan seperti suhu.. Ketidakstabilan ini dapat merusak sediaan selama penyimpanan atau penggunaan, akan tetapi perubahan pH yang terjadi masih memenuhi persyaratan nilai pH untuk sediaan krim yaitu sebesar 4,5-7 (20).

3. Viskositas



Gambar 4.11 Diagram nilai viskositas minggu ke-4

Berdasarkan hasil pengukuran viskositas pada sediaan krim menunjukkan bahwa formula 1 memiliki nilai viskositas yang lebih rendah dibandingkan dengan formula 2, formula 3, dan formula 4. Pada tabel dan diagram diatas menunjukkan bahwa viskositas tertinggi

terdapat pada suhu rendah ($4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) dan viskositas terendah terdapat pada suhu tinggi ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Viskositas berbanding terbalik dengan suhu, jika suhu naik maka viskositas akan turun begitu pula sebaliknya. Hal ini disebabkan karena adanya gerakan partikel-partikel cairan yang bergerak semakin cepat apabila suhu ditingkatkan (19).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian formulasi dan uji aktivitas sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya (*Carica papaya* L.) dapat disimpulkan bahwa formulasi sediaan krim fraksi etanol bunga pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas terhadap daya hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat yang dihasilkan pada konsentrasi 2% sebesar 17,35 mm, konsentrasi 4% sebesar 17,77 mm, konsentrasi 6% sebesar 18,90 mm, konsentrasi 8% sebesar 19,73 mm, kontrol positif sebesar 23,09 mm dan kontrol negatif tidak menghasilkan zona hambat. Data uji merupakan data yang terdistribusi normal dan homogen sehingga didapatkan hasil uji ANOVA signifikansi 0,0000 ($p \leq 0,05$) yang berarti tiap formula memiliki pengaruh yang signifikan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan berdasarkan hasil *Post Hoc Test* dengan metode Tukey didapatkan nilai signifikansi 0,0000 ($p \leq 0,05$) yang berarti tiap formula memiliki perbedaan yang signifikan. Berdasarkan besarnya zona hambat yang dihasilkan dapat dilihat bahwa formulasi krim yang dibuat dengan konsentrasi 8% memiliki zona hambat yang paling besar dibandingkan dengan formulasi dengan konsentrasi 2%, 4%, dan 6%. Hal ini menandakan bahwa formulasi dengan konsentrasi 8% memiliki aktivitas antibakteri yang lebih besar terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang

telah dilakukan oleh penulis, maka dapat disarankan, sebagai berikut :

1. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk dapat menguji aktivitas formulasi krim dari fraksi bunga pepaya dengan pelarut non polar maupun semi polar terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*
2. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk dapat menguji formulasi krim fraksi etanol bunga pepaya terhadap bakteri patogen yang lainnya
3. Diharapkan pada penelitian selanjutnya fraksi etanol bunga pepaya dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan lain

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Kepala Laboratorium F. MIPA Program Studi Farmasi Universitas Tulang Bawang Lampung, Kepala Laboratorium F. MIPA Jurusan Kimia Universitas Lampung dan Kepala Laboratorium F. MIPA Jurusan Biologi Universitas Lampung, Kepada seluruh dosen serta teman teman yang terlibat dan membantu didalam proses penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nastiti, Gemy Handayani. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (Aloe Vera) terhadap Penghambatan Pertumbuhan Staphylococcus aureus dan Candida albicans*. Jurnal *Biology Science and Education Volume 8 No 1*. UIN Aluddin: Makassar. 2019
2. Wijaya, N. & Respati, B. *Isolasi, Identifikasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Rimpang Lempuyang Wangi*. Universitas Sebelas Maret : Surakarta. Skripsi. 2012
3. Fitriyah, N. et al. *Obat Herbal Antibakteri Ala Tanaman*. Jurnal Kesehatan Kusuma Husada Volume 4 No 2. Surakarta. 2013
4. Maharani, Krisnina. *Uji Antibakteri Ekstrak Kulit Buah dan Biji Manggis (Garcinia Mangostana) pada Bakteri Penyebab Jerawat (Staphylococcus Epidermidis) dengan Menggunakan Solven Etanol*. ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga. 2012
5. Manish Kumar Dwivedi, dkk. *Antioksidan, Aktivitas Antibakteri, dan Karakterisasi Fitokimia dari Bunga Carica papaya*. Jurnal Ilmu Dasar dan Terapan Volume 7 No 1 : Universitas Beni-Suef. 2020
6. Aryahidayani, Wafiqah. *Aktivitas Bunga dan Daun Pepaya (Carica papaya L.) Varietas Bangkok dan California dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Patogen*. Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah : Jakarta. Skripsi. 2020
7. Pratiwi L, Fudholi A, Martien R, Pramono S. *Ethanol Extract, Ethyl Acetate Extract, Ethyl Acetate Fraction, and n-Hexan Fraction Mangosteen Peels (Garcinia mangostana L.) As Source of Bioactive Substance Free-Radical Scavengers*. *Journal of pharmaseutical science and clinical research* : 71–82. 2016
8. Mukholifah. *Identifikasi Tanin dan Penentuan Eluen Terbaik dari Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (Carica papaya) dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis*, Jurnal Biologi, Malang, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. 2014
9. Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia Edisi VI* : Jakarta. 2020
10. Santoso, Dimas Satria Putra. *Potensi Antibiotik Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Bunga Pepaya Jantan (Carica Papaya L) Terhadap Bakteri Staphylococcus Aureus Dan Escherichia Coli*. Universitas Muhammadiyah Magelang. Skripsi. 2020
11. Agustina. *Kajian Karakterisasi Tanaman Pepaya (Carica papaya L.) di Kota Madya Bandar Lampung*. Jurusan Biologi Fakultas

- Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Skripsi. 2017
12. Amir Hamzah. *9 Jurus Sukses Bertanam Pepaya California*. PT Agro Media Pustaka, Jakarta. 2014
 13. Kharisma, Y. *Tinjauan Pemanfaatan Pepaya dalam Kesehatan*. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung. Skripsi. 126 Hal. 2017
 14. Maisarah, A.M., Amira, N.B., Asmah, R., dan Fauziah, O. *Antioxidant Analysis of Different Parts of Carica papaya*, International Food Research Journal 20(3): 1043-1048. 2013
 15. Departemen Kesehatan RI. *Pedoman Teknologi Sediaan Berbasis Ekstrak*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 2013
 16. Nugroho, Agung. *Buku Ajar Teknologi Bahan Alam*. Lambung Mangkurat University Press. 2017
 17. Kalangi, S.J. *Histofisiologi Kulit*. Fkultas Kedokteran Universitas Sam ratulangi : Manado. Jurnal Biomedik Volume 5 No 3. 2013
 18. Harlim, Ago. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Dasar Diagnosis Dermatologi*. Fakultas Kedokteran : Universitas Kristen indonesia. 2017
 19. Marlina, Eka. *Formulasi Sediaan Krim Anti Acne Ekstrak Umbi Rumpun Teki (Cyperus Rotundus L) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap Bakteri Propionibacterium Acnes Dan Staphylococcus Epidermis*. Universitas Tulang Bawang, Lampung. Skripsi. 2020
 20. Nur Ulina M.Br. Turnip, *Uji Efektivitas Antibakteri Sediaan Krim dari Ekstrak Daun Kersen (Muntingia Calabura L.) terhadap Bakteri Staphylococcus aureus*. Jurnal Farmasimed Volume 2 No 2 .Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam. 2020
 21. Departemen Kesehatan RI, *Farmakope Indonesia Edisi V* : Jakarta. 2014
 22. Handayani, S., dkk. *Penapisan Fitokimia dan Karakterisasi Simplisia Daun Jambu Mawar (Syzygium jambos Aiston)*. Journal Fik Uin Alauddin Volume 5 No 3. 2017
 23. Prasetyo., Entang, I. *Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-obatan*. Bengkulu: Badan Penerbit Fakultas Pertanian UNIB. 2013
 24. Rachmania, R.A., Fatimah, N., Elok, M. *Ekstraksi Gelatin dari Tulang Ikan Tenggiri Melalui Proses Hidrolisis Menggunakan Larutan Basa*. Media Farmasi. 2013
 25. Yulianingtyas, A, Kusmartono, B. *Optimasi Volume Pelarut dan Waktu Maserasi Pengambilan Flavonoid Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L.)*.Jurnal Tenik Kimia Volume 10 No 2. Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknologi Industri, IST AKPRIND : Yogyakarta. 2016
 26. Wahyuni, D.T. dan S.B. Widjanarko. *Pengaruh jenis pelarut dan lama ekstraksi terhadap ekstrak karotenoid labu kuning dengan metode gelombang ultrasonik*. Jurnal Pangan dan Agroindustri. 2015
 27. Istiqomah. *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokhletasi terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (Piperis retrofracti fructus)*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Skripsi. 2013
 28. Ratna W, Nia S. *Pengolahan dan Analisis Data Statistika dengan SPSS*. Deepublish : Yogyakarta. 2015