

**OPTIMASI FORMULA *PATCH* DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI
EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HPMC DAN PEG 400 TERHADAP
*Staphylococcus aureus***

**OPTIMIZATION OF *PATCH* FORMULA AND ANTIBACTERIAL
ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT PAPAYA SEEDS (*Carica
papaya* L.) WITH HPMC AND PEG 400 MATRIX COMBINATION
AGAINTS *Staphylococcus aureus*.**

SKRIPSI



Oleh :

TRISTINA YULIANTI

4171060

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL

SURAKARTA

2021

**OPTIMASI FORMULA *PATCH* DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI
EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HPMC DAN PEG 400 TERHADAP
Staphylococcus aureus.**

**OPTIMIZATION OF *PATCH* FORMULA AND ANTIBACTERIAL
ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT PAPAYA SEEDS (*Carica
papaya* L.) WITH HPMC AND PEG 400 MATRIX COMBINATION
AGAINTS *Staphylococcus aureus*.**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat
Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional di Surakarta**

Oleh:

TRISTINA YULIANTI

4171060

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2021

SKRIPSI

**OPTIMASI FORMULA *PATCH* DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI
EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya L.*) DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HPMC DAN PEG 400 TERHADAP *Staphylococcus
aureus***

**OPTIMIZATION OF *PATCH* FORMULA AND ANTIBACTERIAL
ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT PAPAYA SEEDS (*Carica papaya
L.*) WITH HPMC AND PEG 400 MATRIX COMBINATION AGAINST
*Staphylococcus aureus.***

Oleh:

TRISTINA YULIANTI

4171060

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi
Ilmu Kesehatan Nasional Pada tanggal : 27 Agustus 2021

Pembimbing Utama


apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc.

Pembimbing Pendamping


Dr. Didik Wahyudi, M.Si.

Mengetahui,
**Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional**


apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc.

Tim Penguji

1. apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc.
2. Ardy Prian Nirwana, S.Pd. Bio., M.Si.
3. apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc.
4. Dr. Didik Wahyudi, M.Si.

- Ketua Penguji 1.
- Anggota Penguji 2.
- Anggota Penguji 3.
- Anggota Penguji 4.



*Dengan Menyebut Nama ALLAH SWT
Yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyayang
“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman dari kamu sekalian
dan orang-orang yang berilmu beberapa derajat”*

(Qs. Al-Mujadalah 58:11)

Karya ini saya persembahkan kepada
Ayah dan Ibu Tercinta,
Kakak dan Adikku yang tersayang

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 27 Juli 2021

Peneliti



(Tristina Yulianti)

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang Maha Pengasih dan Penyayang atas segala limpahan rahmat, taufik serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Optimasi Formula *Patch* dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Kombinasi Matriks HPMC dan PEG 400 Terhadap *Staphylococcus aureus*” sebagai salah satu syarat menyanggah gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Dalam penyusunan skripsi ini tentu tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. apt. Hartono, M.Si selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang telah memberikan fasilitas yang mendukung dalam jalannya penelitian.
2. apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang selalu memberikan motivasi dalam menjalankan penelitian.
3. apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing utama dalam penyusunan skripsi yang senantiasa mendengarkan segala keluhan, memberikan inspirasi, jalan keluar dari permasalahan yang ada selama penelitian, dan semangat dalam proses penulisan skripsi.
4. Dr. Didik Wahyudi, S.Si, M.Si. selaku pembimbing pendamping dalam penyusunan skripsi yang selalu sabar, menerima segala keluhan dan memberikan inspirasi dan memberikan semangat selama jalannya penelitian.
5. apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc selaku dosen penguji 1 yang telah meluangkan waktunya untuk menguji serta saran dan masukan yang telah diberikan.
6. Ardy Prian Nirwana, S.Pd.Bio., M.Si selaku dosen penguji 2 yang telah meluangkan waktunya untuk menguji serta saran dan masukan yang telah diberikan.

7. Dosen-dosen prodi S1 Farmasi STIKES Nasional yang telah memberikan ilmu-ilmu dan pengalaman yang sangat bermanfaat.
8. Ayah, Ibu, Kakak dan Adik yang tercinta yang selalu memberikan semangat, motivasi, dan menjadi support system dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Bapak Wibowo, Bapak Dani, Bapak Verry dan Ibu Luluk selaku laboran skripsi yang selalu meluangkan waktu, memberikan motivasi dan saran sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
10. Fitriana, Indah, Nifa, Nirmala, Ulfah, dan Vina, serta sahabat tersayang yang selalu memberikan semangat satu sama lain, selalu memberikan dukungan dan hiburan dalam segala hal yang berkaitan dengan kehidupan pribadi penulis.
11. Satria Pamungkas S.Farm yang selalu memberikan semangat, dukungan dan membantu dalam menyelesaikan skripsi.
12. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang telah menjadi keluarga, memberikan semangat hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

Surakarta, 27 Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tanaman Pepaya	6
1. Deskripsi Biji Pepaya.....	6
2. Klasifikasi	7
3. Kandungan Kimia Tanaman	7
4. Manfaat Tanaman.....	8
B. <i>Patch</i>	8
C. Kulit.....	10
1. Definisi Kulit.....	10

2. Anatomi Kulit.....	11
D. Jerawat.....	14
E. <i>Staphylococcus aureus</i>	16
F. Antibakteri.....	17
1. Pengertian antibakteri.....	17
2. Mekanisme kerja.....	17
3. Metode pengujian aktivitas antibakteri.....	20
G. Monografi Bahan.....	22
1. Hidroksipropil Metil Selulosa.....	22
2. Propilen glikol.....	23
3. Metil Paraben.....	24
4. Polietilen glikol 400.....	25
H. Ekstraksi.....	26
1. Pengertian Ekstraksi.....	26
2. Metode Ekstraksi Simplisia.....	26
I. <i>Simplex Lattice Design</i>	27
J. Landasan Teori.....	28
K. Hipotesis.....	30
L. Kerangka Konseptual.....	31
BAB III. METODE PENELITIAN.....	32
A. Desain Penelitian.....	32
B. Alat dan Bahan.....	32
C. Variabel Penelitian.....	33
D. Definisi Operasional.....	33
E. Jalannya Penelitian.....	34
F. Analisis Data.....	45
G. Alur Penelitian.....	46
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
A. Determinasi Tanaman.....	47
B. Persiapan Sampel.....	47

C. Pembuatan Ekstrak.....	48
D. Skirining Fitokimia	49
E. Pembuatan <i>Patch</i> Ekstrak Etanol Biji Pepaya	52
F. Hasil Uji Sifat Fisik <i>Patch</i>	53
G. Penentuan Formula Optimum	64
H. Verifikasi Formula Optimum.....	65
I. Karakterisasi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	66
J. Uji Aktivitas Antibakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	71
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	76
A. Kesimpulan	76
B. Saran.....	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN.....	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Morfologi Buah dan Biji Pepaya.....	6
Gambar 2. Struktur Kulit.....	11
Gambar 3. Lapisan Kulit Epidermis.....	13
Gambar 4. <i>Staphylococcus aureus</i> makroskopis dan mikroskopis	16
Gambar 5. Struktur HPMC	22
Gambar 6. Struktur Propilen glikol.....	23
Gambar 7. Struktur Metil Paraben	24
Gambar 8. Struktur Polietilen glikol	25
Gambar 9. Kerangka Konsep Penelitian	31
Gambar 10. Alur Penelitian.....	46
Gambar 11. Reaksi Flavonoid.....	51
Gambar 12. Reaksi Tanin.....	51
Gambar 13. Reaksi Alkaloid.....	52
Gambar 14. <i>Countour Plot</i> Keseragaman Bobot	56
Gambar 15. <i>Contour Plot</i> Ketahanan Lipatan.....	58
Gambar 16. <i>Countour Plot</i> Ketebalan <i>Patch</i>	60
Gambar 17. <i>Countour Plot</i> pH.....	63
Gambar 18. Media BAP <i>Staphylococcus aureus</i>	67
Gambar 19. Hasil Pengecatan Gram Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	68
Gambar 20. Uji Katalase	69
Gambar 21. Uji Pigmentasi dan Media MSA	70

Gambar 22. Uji Koagulase	70
Gambar 23. Hasil Uji Antibakteri <i>Patch</i> Ekstrak Etanol Biji Pepaya.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula <i>Patch</i>	37
Tabel 2. Formula Optimasi Basis <i>Patch</i>	37
Tabel 3. Interpretasi Hasil Identifikasi <i>Staphylococcus aureus</i>	43
Tabel 4. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pepaya.....	50
Tabel 5. Hasil Uji Sifat Fisik <i>Patch</i> Ekstrak Etanol Biji Pepaya.....	53
Tabel 6. Hasil Uji Organoleptis	54
Tabel 7. Kriteria Uji Sifat Fisik <i>Patch</i>	64
Tabel 8. Nilai Prediksi dan Nilai Desirability	65
Tabel 9. Perbandingan Hasil Prediksi Formula Optimum dengan Hasil Percobaan	65
Tabel 10. Hasil Uji Aktivitas Sediaan <i>Patch</i> Ekstrak Etanol Biji Pepaya	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Determinasi tanaman biji pepaya	83
Lampiran 2. Analisis perhitungan formula	86
Lampiran 3. Perhitungan randemen	88
Lampiran 4. Preparasi sampel.....	89
Lampiran 5. Pembuatan sediaan <i>patch</i> dan uji sifat fisik.....	90
Lampiran 6. Hasil analisis data <i>Design Expert</i>	91
Lampiran 7. Hasil analisis statistic verifikasi formula optimum	92
Lampiran 8. Uji aktivitas antibakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	93
Lampiran 9. Hasil analisis statistic uji aktivitas antibakteri.....	94

INTISARI

Jerawat merupakan penyakit kulit yang diakibatkan karena adanya peradangan yang disertai dengan penyumbatan minyak kulit dan rambut (saluran pilosebacea) yang ditandai dengan adanya komedo, papule, pustule, dan nodul. Salah satu bakteri penyebab jerawat adalah *Staphylococcus aureus*. Biji pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan alkaloid yang telah diketahui memiliki aktivitas antibakteri. *Patch* adalah sediaan dengan perekat (lapisan adhesif) yang mengandung obat, yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis pengobatan tertentu melalui kulit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kombinasi HPMC dan PEG 400 yang dapat memberikan efek antibakteri yang baik dan mengetahui evaluasi sediaan *patch* yang baik secara fisik.

Ekstraksi biji pepaya menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%, dan dibuat 8 formula sediaan *patch*. Uji sifat fisik sediaan *patch* yang dilakukan meliputi keseragaman bobot, ketahanan lipatan, ketebalan, dan pH. Uji aktivitas antibakteri sediaan *patch* dilakukan dengan metode *Kirby bauer*. Data yang diperoleh diolah dengan statistic *Analysis of Variance* (ANOVA).

Hasil penelitian formula *patch* dengan kombinasi HPMC 5,09 gram dan PEG 400 4,91 gram memiliki karakteristik yang baik. Hasil uji aktivitas sediaan *patch* ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan daya hambat rata-rata sebesar 17,59 mm dengan kategori kuat.

Kata kunci: *Patch*, Biji pepaya, *Staphylococcus aureus*, HPMC, PEG 400

ABSTRAK

Acne is a skin disease caused by inflammation accompanied by blockage of skin and hair oil (pilosebaceous tract) which is characterized by the presence of comedo, papules, pustule, and nodule. One of the bacteria that cause acne is *Staphylococcus aureus*. Papaya seeds (*Carica papaya* L.) contain flavonoid compounds, alkaloid and terpenoid which have been known to have antibacterial activity. Patch are preparations with an adhesive (adhesive layer) containing a drug, which is placed on the skin to deliver a certain dose of medication through the skin. The purpose of this study was to determine the combination of HPMC and PEG 400 which can provide a good antibacterial effect and to determine the evaluation of a good physical patch preparation.

Extraction of papaya seeds using maceration method with 96% ethanol solvent, and made 8 patch formulation. The physical properties of the patch preparation included weight uniformity, folding endurance, thickness, and pH. The antibacterial activity test of the patch preparation was carried out using the Kirby Bauer method. The data obtained were processed by statistical Analysis of Variance (ANOVA).

The result of the research that the patch formula with a combination of HPMC 5,09 gram and PEG 4,91 gram had good characteristic. The result of the activity test for the etanol extract of papaya seeds (*Carica papaya* L.) against *Staphylococcus aureus* showed an average inhibition of 17,59 mm with a strong category.

Keywords: *Patch*, Papaya seeds, *Staphylococcus aureus*, HPMC, PEG 400

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Jerawat adalah penyakit kulit yang diakibatkan karena adanya peradangan yang disertai dengan penyumbatan minyak kulit dan rambut (saluran pilosebacea) yang ditandai dengan adanya komedo, papule, pustule, nodus yang biasanya ditemukan pada daerah wajah, leher, dada dan punggung (Lely *et al.*, 2016). Jerawat atau acne vulgaris merupakan masalah kulit yang sering dialami oleh para remaja baik perempuan ataupun laki-laki. Jerawat memang bukan termasuk masalah yang serius dan tidak memberikan dampak yang fatal, tetapi cukup merisaukan karena berhubungan dengan menurunnya kepercayaan diri pada penderita, terutama bagi mereka yang peduli terhadap penampilan (Meilina *et al.*, 2018).

Penyebab terjadinya jerawat antara lain faktor genetik, adanya peningkatan produksi sebum, iklim, alergi terhadap makanan, pertumbuhan bakteri, penggunaan kosmetik dan bahan kimia lainnya (Meilina *et al.*, 2018). Banyaknya kelenjar minyak yang dihasilkan dapat menyumbat pori-pori pada wajah, dan penyumbatan tersebut dipicu oleh salah satu bakteri penyebab jerawat yaitu *Staphylococcus aureus* sehingga dapat menyebabkan terjadinya peradangan (Sarlina, 2017). *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang dapat menghasilkan lipase yang memecah asam lemak bebas dari lipid kulit dan asam lemak tersebut dapat

menimbulkan peradangan jaringan yang berperan dalam timbulnya jerawat (Dewi *et al.*, 2015).

Menurut Klindangen *et al* (2018) peradangan dapat dipicu oleh bakteri *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif yang diperkirakan 20-75% ditemukan pada saluran pernafasan, tangan, rambut dan vagina. Infeksi bakteri ini dapat menimbulkan penyakit dengan tanda-tanda yang khas, yaitu peradangan, jerawat, infeksi folikel rambut, dan pembentukan abses (Razaq *et al.*, 2013). Salah satu pengobatan jerawat yang dinilai efektif adalah dengan menggunakan suatu antibiotik yang banyak beredar di pasaran seperti klindamisin, tetrasiklin, dan eritromisin, namun tidak sedikit yang memberikan efek samping seperti iritasi, resistensi jika penggunaan dalam jangka panjang dan bahkan sampai menimbulkan kerusakan organ dan imunohipersensitivitas (Klindangen *et al.*, 2018). Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif dari bahan herbal yang berpotensi tinggi sebagai antibakteri.

Salah satu tanaman yang mengandung bahan aktif yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal adalah pepaya (*Carica papaya* L.). Seluruh bagian pepaya mulai dari akar sampai ujung daunnya termasuk bunga, buah dan bijinya memiliki nilai medis yang tinggi (Torar *et al.*, 2017). Biji pepaya diketahui mengandung berbagai macam senyawa seperti terpenoid, flavonoid, alkaloid seperti karpain, dan berbagai enzim seperti enzim papain dan enzim lisozim. Kandungan terpenoid, karpain,

dan flavonoid dalam biji pepaya telah diteliti memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membunuh bakteri dengan cara merusak integritas membran sel bakteri tersebut (Martiasih *et al.*, 2012).

Torar *et al* (2017) menyatakan bahwa ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya L.*) memiliki aktivitas antibakteri pada setiap seri konsentrasi ekstrak yaitu 20%, 40%, 60%, 80% dengan zona hambat rata-rata 6–7 mm. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri pada seri konsentrasi 20%, 40%, 60%, 80% dan 100% dengan zona hambat sebesar 9,67 mm, 11,33 mm, 12,67 mm, 14,33 mm, 16,33 mm secara berturut-turut (Haryanto, 2019). Penggunaan bahan alam yang berbentuk ekstrak memiliki beberapa kekurangan, diantaranya adalah sulit dalam penggunaan, pemakaian yang tidak nyaman karena memiliki bau yang tidak sedap dan lengket, sehingga diperlukan inovasi dalam pembuatan sediaan. Aktivitas antibakteri dari biji pepaya tersebut berpotensi untuk digunakan sebagai antijerawat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch*. Pembuatan sediaan ekstrak dalam bentuk *patch* merupakan suatu inovasi dalam pembuatan sediaan serta modifikasi sediaan untuk meningkatkan kepatuhan, keamanan dan kenyamanan lebih bagi pasien, serta sediaan *patch* dapat menutupi infeksi jerawat sehingga menghindari terjadinya kontaminasi oleh bakteri (Santosh *et al.*, 2011).

Pemilihan polimer dalam pembuatan sediaan *patch* merupakan hal yang sangat penting, karena berpengaruh terhadap karakteristik sediaan

patch. HPMC mempunyai karakteristik pengembangan yang lebih baik dibanding polimer lain, karena memberikan waktu pengeringan yang cepat dan menghasilkan matriks *patch* yang kaku dan kuat (Laksmhi, 2012). Polietilen Glikol 400 merupakan salah satu polimer dari polietilen glikol yang berwujud cair dalam suhu ruangan dan memiliki keuntungan daya lekat yang baik, mudah dicuci, juga dapat digunakan pada bagian tubuh yang berambut, serta polietilen glikol 400 dapat menghasilkan matriks *patch* yang elastis (Fridayanti, 2010). Kedua polimer dibuat dalam sistem matrik kombinasi dengan bermacam-macam perbandingan konsentrasi sehingga didapatkan matriks *patch* yang kuat dan elastis (Suryani *et al.*, 2019).

Untuk mengetahui komposisi sediaan *patch* yang menghasilkan karakteristik fisik yang optimum, maka perlu dilakukan optimasi formula salah satunya menggunakan metode *simplex lattice design*. Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk optimasi bahan-bahan yang memiliki fungsi yang saling menggantikan pada berbagai jumlah komposisi bahan yang berbeda, dan metode ini memiliki keuntungan yaitu praktis dan cepat karena tidak merupakan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*) (Asriani, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang optimasi sediaan *patch* ekstrak biji pepaya dengan kombinasi matriks hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan Polietilen glikol 400 serta uji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

B. Perumusan Masalah

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

1. Berapakah proporsi optimum kombinasi HPMC dan Polietilen glikol 400 (PEG 400) dalam pembuatan *patch* ekstrak etanol biji pepaya dengan metode *Simplex Lattice Design*?
2. Apakah formula optimum *patch* ekstrak etanol biji pepaya dengan proporsi HPMC dan Polietilen glikol 400 yang optimum memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui proporsi optimum kombinasi HPMC dan Polietilen glikol 400 dalam pembuatan *patch* ekstrak etanol biji pepaya dengan metode *Simplex Lattice Design*.
2. Mengetahui aktivitas antibakteri dari formula optimum *patch* ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap *Staphylococcus aureus*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam optimasi formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) khususnya tentang khasiat biji pepaya untuk perawatan kulit wajah.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental. Tahapan yang dilakukan yaitu pembuatan ekstrak etanol biji pepaya, rancangan formula dengan menggunakan *simplex lattice design*, pembuatan *patch*, pengamatan sifat fisik sediaan *patch* (Organoleptis, ketebalan, pH, ketahanan lipatan, keseragaman bobot) dan uji aktivitas daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan adalah bejana maserasi, rotary evaporator, neraca analitik, timbangan digital, oven, autoklaf, incubator, cawan penguap, penangas air, pipet, erlenmeyer, batang pengaduk, waterbath, cawan petri, cawan porselen, mortir, stamfer, mikropipet, jarum ohse, jangka sorong, pembakar spirtus, pinset, anak timbang, mikroskop.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol biji pepaya, aquades, Polietilen glikol 400, HPMC, metil paraben, propilen glikol, etanol 96%, label, aluminium foil, bakteri *Staphylococcus aureus* yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.

C. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah :

a. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi HPMC dan PEG 400 dalam sediaan *patch* ekstrak etanol biji pepaya.

b. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah formula optimum *patch* ekstrak etanol biji pepaya berdasarkan sifat fisik sediaan *patch* (Keseragaman bobot, pH, ketahanan lipatan, ketebalan *patch* dan uji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*).

c. Variabel kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah proses pembuatan *patch*, media pertumbuhan bakteri, lama inkubasi, dan suhu inkubasi.

D. Definisi operasional

1. Biji pepaya yang diperoleh dari buah pepaya varietas California yang sudah matang diperoleh dari daerah Randusari, Teras Boyolali Jawa Tengah. .
2. Ekstrak biji pepaya diperoleh dari hasil ekstraksi dengan etanol 96% menggunakan metode maserasi.
3. Kombinasi matriks yang digunakan adalah HMPC dan Polietilen Glikol 400.

4. Uji sifat fisik sediaan *patch*, yaitu uji organoleptik, ketahanan lipatan, pH, dan keseragaman bobot.
5. Aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* diukur berdasarkan diameter zona bening yang terdapat di sekitar *patch* ekstrak etanol biji pepaya.
6. Formula optimum *patch* ekstrak etanol biji pepaya memiliki kemampuan antibakteri jika berbeda signifikan dengan kontrol negatif.

E. Jalannya Penelitian

1. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman pada penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi MIPA Universitas Muhamadiyah Surakarta. Determinasi tanaman bertujuan untuk mengetahui kebenaran tanaman yang diambil, menghindari terjadinya kesalahan dalam pengambilan bahan sampel dan menghindari tercampurnya bahan sampel dengan bahan tanaman lain serta mencocokkan ciri morfologi yang ada pada tanaman yang diteliti dengan pustaka.

2. Persiapan Bahan

Buah pepaya varietas California yang diperoleh dari daerah Randusari, Teras, Boyolali, Jawa Tengah. Buah pepaya yang sudah masak diambil bagian bijinya. Biji pepaya kemudian dibersihkan dari kulit arinya dan dicuci bersih menggunakan air bersih yang mengalir. Biji pepaya

dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C selama 24 jam. Kemudian biji dan batang dibuat serbuk menggunakan blender.

3. Pembuatan serbuk

Biji pepaya yang telah kering diserbukkan dengan menggunakan blender, serbuk yang dihasilkan diayak menggunakan ayakan mesh 40 hingga diperoleh serbuk yang halus dan seragam. Hasilnya dimasukkan ke dalam wadah gelas tertutup (Torar *et al.*, 2017).

4. Pembuatan ekstrak etanol biji pepaya

Sebanyak 350 gram simplisia biji pepaya diekstraksi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 3500 ml. Serbuk biji pepaya dimaserasi menggunakan pelarut sebanyak 2625 ml selama 5 hari, kemudian diremaserasi sebanyak 875 ml selama 2 hari. Ekstrak diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C sehingga menghasilkan ekstrak kental, kemudian menghitung rendemen ekstrak kental biji pepaya (Restyana *et al.*, 2019).

5. Skrining Fitokimia

a. Uji Flavonoid

0,5 g ekstrak kental dilarutkan dalam etanol, ditambahkan serbuk Mg dan ditambahkan 3 tetes HCl pekat. Keberadaan flavonoid ditandai dengan terbentuknya warna jingga kemerahan (Fitriyanti *et al.*, 2020).

b. Uji Tanin

1 g ekstrak kental dicampur dengan 10 ml aquadest dan dipanaskan kurang lebih 1 jam. Larutan kemudian didinginkan dan disaring dengan kertas saring. Sebanyak 5 ml larutan FeCl_3 ditambahkan, jika terjadi warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya tannin (Fitriyanti *et al.*, 2020).

c. Uji Alkaloid

0,5 g ekstrak kental ditambahkan 1 ml HCL 2 N dan 9 ml aquades panas. Larutan dipanaskan selama 2 menit kemudian didinginkan dan disaring. Filtrat dimasukkan dalam tabung reaksi dan ditambahkan pereaksi *Dragendorf*, reaksi positif jika terbentuk warna merah atau jingga.

7. Pembuatan Sediaan *Patch*

Ekstrak dilarutkan dengan etanol 3 mL (campuran 1). Basis HPMC dikembangkan dengan *aquadest* yang tersisa (campuran 2). Pada wadah yang berbeda metil paraben dilarutkan dalam PG (campuran 3). Campuran 1 kemudian ditambahkan ke dalam campuran 2, digerus hingga homogen. Kemudian tambahkan campuran 3 dan digerus hingga homogen tambahkan Polietilen Glikol 400, kemudian ditambahkan *aquadest* hingga 10 g. Selanjutnya didiamkan selama ± 24 jam pada suhu kamar, kemudian dituang ke cawan petri diameter 5,1 cm. Sediaan dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C hingga kering. *Patch* dilepas dari cetakan dengan bantuan spatel dan disimpan dalam wadah tertutup (Rahim, 2016).

8. Evaluasi Sediaan *Patch*

a. Pengamatan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptik merupakan cara pengujian dengan indra manusia sebagai alat utama untuk pengukuran penerimaan terhadap produk. Pemeriksaan organoleptik meliputi warna, bau dan tekstur (Nurmesa, 2019).

b. Evaluasi Keseragaman Bobot

Pengujian terhadap keseragaman bobot *patch* dilakukan dengan cara menimbang *patch* pada masing-masing batch tiap formula. Kemudian dihitung rata-rata berat *patch*. Penimbangan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi, keseragaman bobot yang baik jika nilai koefisien variasi tidak melebihi 5% (Rahim *et al.*, 2016).

c. Evaluasi Ketebalan *Patch*

Patch yang dihasilkan diukur ketebalannya dengan menggunakan alat Mikrometer Scrub dengan ketelitian 0,01 mm. pengukuran dilakukan pada 5 tempat berbeda (Rahim *et al.*, 2016). Ketebalan *patch* yang baik dan memenuhi standar jika nilai ketebalannya <1 mm (Wardani,2021).

d. Uji pH

Matriks *patch* dipotong menjadi ukuran 1x1 cm² kemudian dimasukkan ke dalam 1 mL air suling pada suhu ruangan. Pengukuran pH dilakukan dengan menempelkan universal pH pada permukaan matriks *patch* yang telah mengembang selama 1 menit, kemudian pH dicatat. pH *patch* yang baik yaitu 4 – 6 (Nurwaini, 2009).

e. Uji Ketahanan Lipatan / *Folding Endurance*

Uji ketahanan suatu *patch* dilakukan dengan cara dilipat berulang kali di tempat yang sama sampai pecah. Banyaknya lipatan yang dapat dilakukan dianggap sebagai nilai ketahanan. Ketahanan *patch* yang baik dan memenuhi standar jika nilainya >200 lipatan (Rani *et al.*, 2011).

9. Penentuan Formula Optimum

Optimasi untuk pemilihan formula optimum dilakukan dengan menggunakan program Design expert 11 (*Trial*) dengan uji fisisk meliputi uji keseragaman bobot, ketebalan *patch*, pH, dan ketahanan

lipatan sediaan *patch*. Semua formula *patch* yang diperoleh diformulasi berdasarkan urutan run 1 sampai 8 kemudian diuji sifat fisiknya, diolah menggunakan software Design Expert 11 (*Trial*). Berdasarkan analisis *simplex lattice design*, jika nilai *desirability* yang diperoleh mendekati 1,00 maka formula tersebut dapat dikatakan optimum.

10. Verifikasi Formula Optimum

Formulasi optimum yang dimunculkan oleh software *Design Expert 11*, diformulasikan dalam sediaan *patch*. *Patch* formula optimum kemudian diuji sifat fisiknya dan dibandingkan dengan nilai prediksi sifat fisik software *Design Expert 11 (Trial)*. Analisis statistik untuk verifikasi menggunakan one sample T-test dengan taraf kepercayaan 95 % yang bertujuan untuk mengetahui apakah prediksi yang dihasilkan software *Design Expert*, menghasilkan data yang berbeda signifikan atau tidak terhadap hasil percobaan (Sylvania, 2013).

11. Pengujian Mikrobiologi Sediaan *Patch*

a) Pembuatan Kontrol

- 1) Kontrol negatif. Kontrol negatif yang digunakan adalah sediaan *patch* yang tidak mengandung ekstrak etanol biji pepaya.
- 2) Kontrol positif. Kontrol positif yang digunakan adalah *patch* Oxy yang mengandung zat aktif Chlorhexidine diacetate.

3) Sampel. Sampel yang digunakan adalah sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol biji pepaya dengan konsentrasi 20%.

b) Pengambilan Sampel Bakteri

Biakan murni bakteri *Staphylococcus aureus* yang didapat dari Laboratorium Mikrobiologi STIKES Nasional diambil 1 ohse dari media NA miring, kemudian diinokulasi pada media BHI secara aseptis dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C.

c) Inokulasi ke Media BAP

Setelah inkubasi 24 jam, dibuat sediaan langsung dari media BHI, dilakukan pengecatan gram, kemudian periksa dibawah mikroskop dengan menggunakan lensa objektif 100 kali dan ditambah minyak emersi. Interpretasi hasil : Gram (+) ungu, coccus bergerombol. Tahap selanjutnya dilakukan inokulasi dari media BHI ke media BAP dengan ohse bulat secara aseptis, kemudian inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah 24 jam diamati pertumbuhan koloni tersangka pada media BAP. Selanjutnya dibuat sediaan langsung, dilakukan pengecatan gram dan periksa dibawah mikroskop dengan menggunakan lensa objektif 100 kali dan beri minyak emersi. Interpretasi hasil : Gram (+) ungu, coccus bergerombol (Qonita, 2013).

d) Sifat Fisiologis dan Biokimia

a. Uji Katalase

Diambil 2-3 ohse NaCl 0,9% dan diletakkan di atas objek glass steril, diambil 2-3 ohse koloni bakteri uji yang ditanam pada medium nutrient cair secara aseptis dan dicampurkan ke atas objek glass yang telah terdapat 2-3 ohse NaCl 0,9%, ditambahkan 1 tetes H₂O₂ 3%, dan amati perubahan yang terjadi dengan menggunakan latar belakang hitam. Interpretasi hasil (+) jika terjadi gelembung gas, dan (-) tidak terjadi gelembung gas.

b. Uji Koagulase

Diambil 2-3 ohse NaCl 0,9% dan diletakkan di atas objek glass yang telah disterilkan, diambil 2-3 ohse koloni kuman dari media NA miring menggunakan ohse lurus secara aseptis dan campurkan ke atas objek glass yang telah terdapat 2-3 ohse NaCl 0,9%. Ditambahkan 1 tetes plasma citrate, campur dan homogenkan kemudian diamati perubahan yang terjadi. Interpretasi hasil (+) terjadi aglutinasi, (-) tidak terjadi aglutinasi.

c. Uji Pigmentasi dan Media MSA

Koloni bakteri diinokulasikan ke media NA miring dan MSA menggunakan ohse lurus secara aseptis. Kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Pengamatan

pigmen koloni dari media NA miring dan peragian manitol dari media MSA. Interpretasi hasil (+) jika terdapat pigmen kuning emas pada koloni bakteri di media NA miring dan pada media MSA berubah warna menjadi kuning.

Tabel 3. Interpretasi hasil identifikasi *Staphylococcus aureus*

Uji	Hasil
Katalase	+
Koagulase	+
Manitol	+
Pigmentasi	Kuning emas

Setelah teridentifikasi sebagai *Staphylococcus aureus* maka biakan murni tersebut siap digunakan untuk uji aktivitas antibakteri.

e) Pembuatan Suspensi Bakteri Uji *Staphylococcus aureus*.

Pembuatan suspensi dengan mengambil biakan murni kurang lebih 1 ohse bakteri *Staphylococcus aureus*. Suspensi dibuat dalam tabung yang berisi media NaCl 0,9% sebanyak 5 mL. Kemudian kekeruhan hasil suspensi bakteri uji disesuaikan dengan kekeruhan standar Mc Farland 0,5 setara dengan jumlah $1,5 \times 10^8$ cfu/mL. Standar kekeruhan Mc Farland 0,5 ini bertujuan untuk menggantikan perhitungan bakteri satu persatu dan untuk memperkirakan kepadatan sel yang akan digunakan pada prosedur pengujian antimikroba (Sutton, 2011).

f) Uji Aktivitas Antibakteri

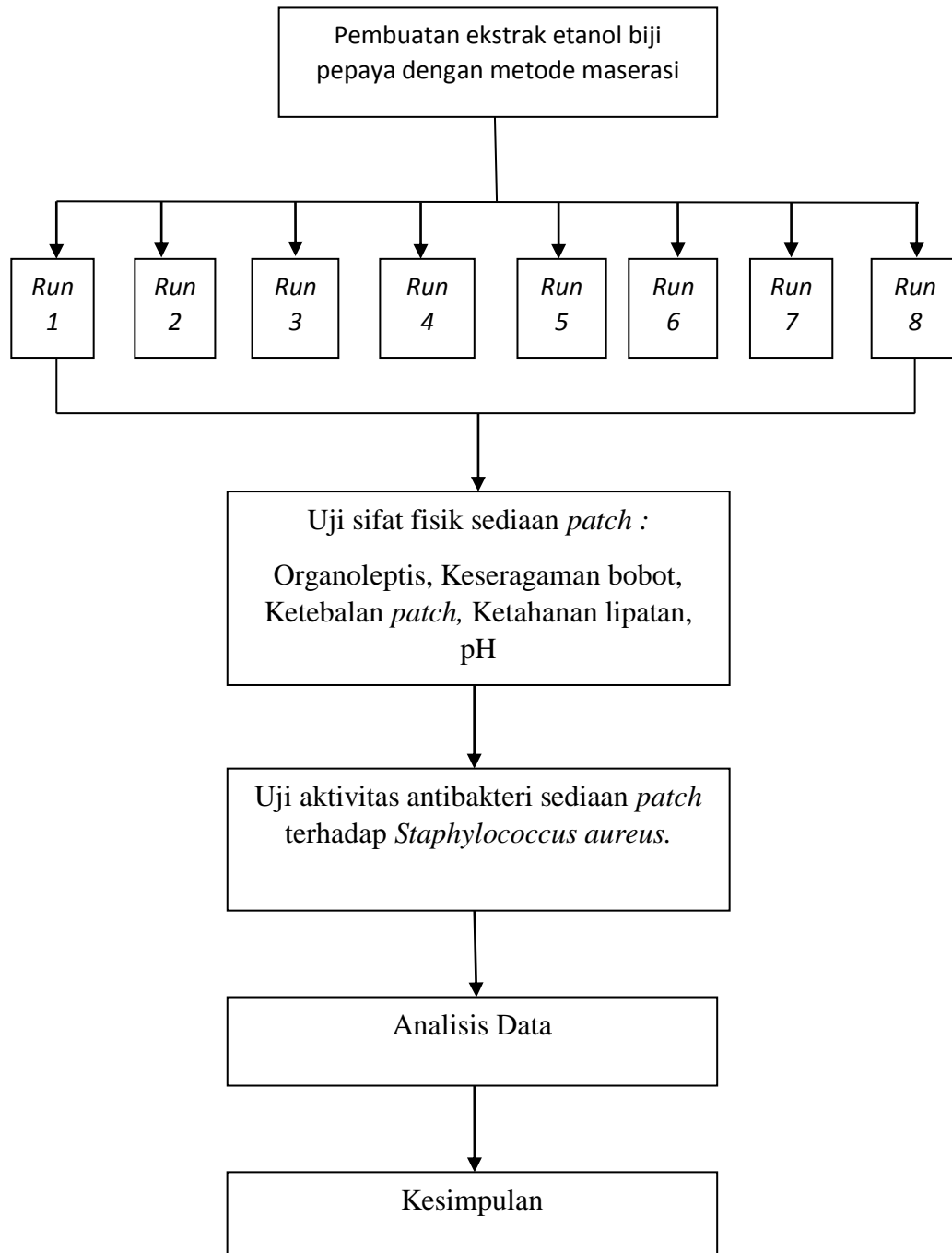
Tahap awal dari uji aktivitas antibakteri dengan metode difusi yakni kapas ulas steril dicelupkan kedalam suspensi *Staphylococcus aureus* yang telah disamakan kekeruhannya dengan standar MC Farland bakteri uji, kemudian diputar beberapa kali dan ditekan ke dinding untuk menghilangkan inokulum berlebihan di kapas bakteri. Kapas yang sudah berisi bakteri kemudian di oleskan pada media *MHA* hingga terdistribusi secara merata. Biarkan selama 3 – 5 menit agar media mengering. Kontrol positif (*patch oxy*), kontrol negative (*patch* yang tidak mengandung ekstrak etanol biji pepaya) dan sampel *patch* ekstrak etanol biji pepaya konsentrasi 20% b/v diletakan diatas media, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Aktivitas antibakteri ditunjukan dengan besarnya diameter hambatan pertumbuhan mikroba dengan mengukur zona jernih yang terbentuk disekitar *patch*.

F. Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan optimasi dengan metode *simplex lattice design* menggunakan program *Design expert 11 (Trial)*. Data yang diperoleh dimasukkan kedalam persamaan, berdasarkan persamaan dari masing – masing respon yang dikehendaki (Uji keseragaman bobot, pH, ketebalan, ketahanan lipatan) yang selanjutnya didapatkan formulasi sediaan *patch* kombinasi HPMC dan PEG 400 yang optimal. Selanjutnya dilakukan validasi formula yang optimal dengan mengevaluasi sifat fisik *patch* formula terpilih tersebut, hasilnya dibandingkan dengan hasil teoritis dengan uji t (T-test).

Data hasil penelitian efek *patch* ekstrak etanol biji pepaya terhadap *Staphylococcus aureus* dianalisis menggunakan program SPSS untuk melihat ada atau tidaknya efektivitas yang bermakna dari masing-masing pengujian antara kelompok sampel *patch* ekstrak etanol biji pepaya konsentrasi 20%, kontrol positif (*patch oxy*), dan kontrol negative (*patch* yang tidak mengandung ekstrak biji pepaya). Data diameter hambat dianalisis normalitasnya secara statistik menggunakan Metode *Shapiro Wilk*. Hasil yang diperoleh jika terdistribusi normal ($p > 0,05$) dilanjutkan dengan metode analysis of varian (ANOVA) One Way dengan taraf kepercayaan 95%, namun jika tidak terdistribusi normal maka menggunakan uji non parametric yaitu uji *Kruskall Wallis*.

G. Alur Penelitian



Gambar 10. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Formula *patch* ekstrak etanol biji pepaya yang optimum dilihat dari parameter uji sifat fisik meliputi uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipatan, uji ketebalan dan uji pH diperoleh dengan komposisi HPMC sebesar 5.09 gram dan PEG 400 4.91 gram.
2. Sediaan *patch* ekstrak etanol biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* terdapat perbedaan signifikan sebesar $p < 0,05$ dengan kontrol negatif, dengan rata-rata zona hambat sebesar 17,59 mm.

B. Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji aktivitas antibakteri *patch* ekstrak biji pepaya menggunakan jenis bakteri penyebab jerawat yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- A'iana L, Sari, R, dan Apridamayanty, P., 2018. Penentuan Nilai FICI Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Daun Lidah Buaya (*Aloe vera* (L) Burm.f) dan Gentamisin Sulfat Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Pharm Science.*, Vol. 4 (3), 132-142.
- Alonso, L dan Fuchs, E. 2003. *Stem Cells Of The Skin Ephilium*. USA. Proc Natl Acad Sci.
- Amalia, S., Wahdaningsih, S., Untari E.K., 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi n-Heksan Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus* Britton & Rose) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Trad. Med. J.*, Vol 19(2), 89-94.
- Anggraini O, 2018. Uji Aktivitas Anti Bakteri Sediaan *Gel Hand* Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Skripsi*. Universitas Setia Budi Surakarta.
- Aryantini, Dyah,. dkk, 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Aktif Terstandar Flavonoid Dari Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L), *Jurnal Wiyata*, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata.
- Asriani W. 2015, Formulasi Dan Evaluasi Karakteristik Fisik Matriks *Patch* Transdermal Nanopartikel Teofilin Dengan Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Etil Selulosa, *Skripsi*, Universitas Halu Oleo, Kendari.
- Astuti, DW., 2011, Hubungan Antara Menstruasi Dengan Angka Kejadian Acne Vulgaris Pada Remaja, Karya Tulis Ilmiah, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Bonang G,& Koeswardono ES. 1982. Mikrobiologi Kedokteran Untuk Laboratorium dan Klinik. PT Gramedia. Jakarta. Hlm 571-572.
- Dewi M.A., Ratnawati J., Sukmaningsih F, 2015, Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol dan Fraksi Pelepah Aren (*Arenga pinnata* Merr) Terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 43-48.
- Fatmawati, A., Nisa Michrun., Irmayani., Sunarti., 2017, Formula *Patch* Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon dan Etil Asetat, *Jurnal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences* 2(1), 17-20.

- Fitriyanti., Norhavid M. F. R., Ramadhan H, 2020, Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* Penyebab Jerawat, *Pharmacoscript* Vol. 3 No. 2, Hal 143-149.
- Fissy, O.N., Sarim R., dan Pratiwi, L., 2014, Efektivitas Gel Anti Jerawat Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 12 (2), 194-201.
- Fridayanti A., Hendradi E., Isnaeni., 2010, Pengaruh Kadar Polietilen Glikol (PEG) 400 Terhadap Pelepasan Natrium Diklofenak dari Sediaan Transdermal Patch Type Matriks, *J. Trop, Pharm. Chem*, 1(1), 17.
- Hartini., Sri. Fahrezi., Anand. G. Supomo., Joko., 2012, 10 Cara Paling Jitu Mengatasi Jerawat dan Komedo, Jogjakarta, *Maher Publishing*, 12 – 13, 19 – 20, 37 – 39.
- Haryanto, T. J. 2019. Optimasi Carbopol 940 dan Gliserin Pada Gel Antibakteri *Staphylococcus aureus* Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) Aplikasi Desain Faktorial. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Darma, Yogyakarta.
- Husnaini, Suhaimi, Puspasari H, Sari Y., 2020, Uji Daya Hambat Ekstrak Kental Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Sebagai Penyebab Jerawat, *Medical Sains*, 4(2), 95-100.
- Ikalinus, R., Widyastuti, K, S., dan Setiasih, E, L, N., 2015. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa Oleifera*). *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1)., 71-79.
- Jawetz, E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A., (1995). Review of Medical Microbiology. Los Altos, California: Lange Medical Publication.
- Jawetz E., Melnick, J. L., Adelberg, E. A., 2001. Mikrobiologi Kedokteran: Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universtas Airlangga. Surabaya: Penebar Swadaya.
- Kalangi, SJR., 2013, Histologi Kulit. *Jurnal Biomedik*. 5(3):12-20.
- Karimela, Ijong, Dien, 2017, Karakteristik *Staphylococcus aureus* yang di Isolasi dari Ikan Asap Pinekuhe Hasil Olahan Tradisional Kabupaten Sangehe, *Available online : jurnal.ipb.ac.id/index.php/jphpi*, 20 (1).
- Kharisma Y, 2017, Tinjauan Pemanfaatan Tanaman Pepaya Dalam Kesehatan, Universitas Islam Bandung, Bandung.

- Klindangen O.C, Yamlean P.V.Y, Wewengkang D.S, 2018, Formulasi Gel Antijerawat Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Pharmacon* 7 (3), 283-284.
- Kurniawan DW., Sulaiman, TNS., 2009, Teknologi sediaan farmasi, 1st ed, Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Lalamentik, G. J., Wewengkang, D. S. Rotinsulu, H. 2017. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Karang Lunak *Klyxum* Sp. Yang Diperoleh dari Teluk Manado. *J. Ilm. Farm.* 6, 46-56.
- Laksmhi. M.S., Nugroho, Y., Putri, DA., 2012. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Mucoadhesive Granules of Amoxicillin Trihydrate Against H.pylori. *Journal of Pharmacy Research*,5(6),36923705.
- Lely N., Firdiawan A., Martha S. 2016. Efektivitas Antibakteri Minyak Atsiri Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) Terhadap Bakteri Jerawat. *Scientia* 6 (1), 44.
- Lohidas, J., Manjusha, S., Jothi, G.G.G., 2015, *Antimicrobial Activities of Carica papaya L. Plant Archieves.*, 15(2),1179-1186.
- Madigan M. 2005. Brock Biology of Microorganism. London: Prentice-Hall.
- Martiasih, M., Sidharta, B, R., Atmojo, K, P., 2012, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap *Escherichia Coli* Dan *Streptococcus Pyogenes*, Yogyakarta.
- Maryam, S. (2017). Isolasi Senyawa Flavonoid Dari Biji Pepaya (*Carica papaya* L) dan Uji Aktivitasnya Sebagai Antimikroba, *Skripsi*, FMIPA Universitas Semarang, Semarang.
- Meilina N. E, Hasanah A. N, 2018, Review Artikel : Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat, *Farmaka* 16 (2), 322-326.
- Millind, P., Guardita. 2011. Basketful Benefits of Papaya. *IRJP*, 2 (7), 6-12.
- Mufidah, I. (2015). Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Polivinil Pirolidon K-30 Pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 7(2): 361 – 367.
- Mumpuni, Yekti., 2010, Cara Jitu Mengatasi Jerawat, CV. Andi Offset, Yogyakarta.
- Ngajow, M., Abidjulu, J., Kamu, V.S., 2013. Pengaruh Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro, *Jurnal MIPA Unsrat Online* 2(2), 128-132.

- Nisa A, 2016, Formulasi Sediaan *Gel Hand Sanitizer* Ekstrak Etanol Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*) Dengan Variasi Basis Carbopol 940 Dan CMC-Na, *Skripsi*, Universitas Setia Budi, Surakarta.
- Nurmesa A., Nurhabibah., Najihudin A. 2019, Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik *Patch* Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum Linn*) dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat, *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal* Vol.2 No. 1. Oktober 2019.
- Nurwaini,S., Erin, D, R, W., Febrin Chandika., 2009. PHARMACON,Vol. 10, No. 2, (57-63).
- Prabakhara, P., Koland, M., Vijaynarayana, K. Harris,N. M., Shankar, G., Ahmmed M. G., Charyulu, N., Satyanarayana, D. 2010. Preparation and Evaluation of Transdermal *Patches of Papaverin Hydrochloride*. *Int, J. Res. Pharm. Sci.* 1 (3), 259-266.
- Priani ES, Darusman F, Humanisya H. 2014. Formulasi Sediaan Emulgel Antioksidan Mengandung Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmani* Nees). Prosiding SnaPP 2014 Sains, Teknologi, dan Kesehatan.
- Putra, Nusa. 2015. *Research & Development Penelitian dan Pengembangan*. Jakarta : PT Raja Grafindo Persada.
- Qonita K, 2013. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jeruk Bali (*Citrus maxima* Merr.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Pada Jerawat, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Radji., M., 2011, *Mikrobiologi*, Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.
- Ray C., Trivedi P., Sharma V, 2013, Review Article: Acne and Its Treatment Lines, *Int J Res in Pharm Bios*, 3(1), 1-16.
- Rana, R., Saroha, K., Handa, U., Kumar, A., Nanda, S., 2016, Transdermal Patches As a Tool For Permeation Of Drug Through Skin, *JCPRC*, 8 (5), 471-481.
- Rani S., Kamal S., Navneet S., and Pooja M. 2011. Transdermal Patches a Successful Tool in Transdermal Drug Delivery System: An Overview. *Pelagia Research Library*. 2(5): 17-29.
- Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R, Ramadani, P., 2016, Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Rimpang Rumpun Teki (*Cyperus Rotundus L.*) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan., *Scientia*, 6 (1), 1- 6.

- Restuwati, A, F., 2020. Perbandingan Efektivitas Ekstrak Daun dan Biji Pepaya (*Carica papaya L*) Terhadap Bakteri *Methicillin Resisten Staphylococcus aureus* (MRSA) Secara In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Restyana A., Ihtiramidina U., Kristianingsih I. 2019, Formulasi dan Uji Antibakteri Topikal Mikroemulsi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) pada Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Wiyata*. Hal 73-78.
- Rifqiani, A., Desnita, R., Luliana, S. 2019. Pengaruh Penggunaan PEG 400 dan Gliserol Sebagai *Plasticizer* Terhadap Sifat Fisik Sediaan *Patch* Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica (L) Urban*). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, Vol 4 No (1).
- Roni, A., Maesaroh, dan L. Marliani. 2018. Aktivitas antibakteri biji, kulit, daun pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Bakteri *Eschericia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(1), 29-33.
- Rowe, R. C., Sheskey, Paul. J., Quinn, Marian. E., 2009, Handbook Pharmaceutical Exipients, sixth edition, *Pharmaceutical Press and American Pharm.*
- Saputri, O., Sri Atun., Anna Rakhmawati. 2018, Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Cardamonin dari Ekstrak Temu Kunci (*Boesenbergiae pandurata*) terhadap Bakteri *Eschericia coli* ATCC 11229 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Jurnal Prodi Biologi* Vol 7 No 7, 540-546.
- Sarlina, Razak A,R., Tandah M,R., 2017, Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Daun Sereh (*Cymbopogon nardus L*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Penyebab Jerawat, *Jurnal Farmasi Galenika*, 3(2), 143-149.
- Sarker S.D., Latif Z., dan Gray A.I., 2006, Nat-ural products isolation. In: Sarker SD.
- Santosh S., Sunita, S., dan Rupesh, R., 2011, A Novel Herbal Formulation In The Management Of Diabetes, *int J Pharma Investing*, 222-226.
- Sayogo W., Widodo A. D. W., Dachlan Y. P., 2017, Potensi Dalethyne Terhadap Epitelisasi Luka Pada Kulit Tikus Yang Diinfeksi Bakteri MRSA, *Jurnal Biosains Pascasarjana* Vol. 19.
- Setyawan, EL, I Gusti, NAD., I Made DDP., 2014, Optimation Mucoadhesive Matrix Patch Containing Betel Leaf Extract (Piper Betle L.) Using Menthol And Peg 400 As a Permeation Enhancer And Plasticizer, *Media Farmasi*, 11 (2), 120-132.

- Sujono, TA., Hidayah, UNW., Sulaiman, TNS., 2014, Efek Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* L.Urban) dengan Gelling Agent Hidroksipropil Methylcellulose Terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit Punggung Kelinci, *Biomedika*, 6(2): 9-17.
- Suryani., Musnina, W.O.S., Aisyah, S.A., 2013, Optimasi Formula Matriks *Patch* Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD), *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, ISSN 2442-9791, Pharmauho Volume 3, No. 1, Hal. 26-32.
- Susanto, R, C., & G A Made Ari M., 2013, Penyakit Kulit Dan Kelamin, Nuha Medika, Yogyakarta.
- Sutton, S. 2011. Determination of Inoculum for Microbiological Testing. *Summer* 15 (3).
- Stepi, KA., 2011, Optimasi Konsentrasi HPMC Sebagai Matriks Dan Konsentrasi Asam Oleat Sebagai Enhancer Dalam Matriks Patch Topical Natrum Diklofenak, Skripsi, Fakultas Farmasi, Unika Widya Mandala. Surabaya.
- Toelle, Neliyani, Novianti., Lenda, Viktor., 2014, Identifikasi dan Karakteristik *Staphylococcus* Sp. dan *Streptococcus* Sp. Dari Infeksi Ovarium Pada Ayam Petelur Komersial, Vol. 1, No. 7,32-37.
- Torar G.M.J., Astuty L., Citraningtyas G. 2017, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*, *Pharmacon* Vol.6 No.2, Hal 14-21.
- Tranggono, RI., dan Latifah, F., 2007, Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik, PT. Gramedia, Jakarta.
- Utami, P., 2008., Buku Pintar Tanaman Obat, Agromedia Pustaka, Jakarta, Hal. 186-187.
- Wasitaatmadja, SM., 2010. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi Kelima. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.