

FORMULASI DAN UJI ANTIBAKTERI TOPIKAL MIKROEMULSI EKSTRAK BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) PADA BAKTERI *Staphylococcus aureus*

FORMULATION AND ANTIBACTERIAL TEST OF TOPICAL MICROEMULSION OF PAPAYA SEED EXTRACT (*Carica papaya* L.) ON *Staphylococcus aureus*

¹ Anggi Restyana*, ¹Utrujjah Ihtiramidina, ²Ida Kristianingsih

¹ Fakultas Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

² Program Studi Farmasi, Universitas Kadiri, Kediri

Info Artikel

Sejarah Artikel :

Diterima 11 Desember
2017

Disetujui 05 Desember
2019

Dipublikasikan 16
Desember 2019

Kata Kunci:

Antibakteri,
Biji Pepaya,
Mikroemulsi,
Staphylococcus aureus

Keywords:

Antibacterial,
Microemulsion,
Papaya Seed,
Staphylococcus aureus

Abstrak

Latar belakang: Biji pepaya mengandung senyawa alkaloid karpain dan flavonoid quersetin yang berperan sebagai antibakteri. Dalam penelitian ini, mikroemulsi digunakan sebagai sistem penghantaran secara topikal, karena ukuran partikelnya kecil, dapat meningkatkan penetrasi obat, dan bersifat stabil secara termodinamika. Tujuan: mengetahui formula terbaik untuk menghasilkan aktivitas antibakteri pada *staphylococcus aureus* Metode: Mikroemulsi ekstrak biji pepaya dengan sistem M/A dibuat dengan perbandingan konsentrasi surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) yaitu 7:1, 8:1 dan 9:1. Hasil: Berdasarkan hasil penelitian, mikroemulsi ekstrak biji pepaya dengan perbandingan surfaktan dan kosurfaktan 8:1 merupakan formula yang terbaik dilihat dari karakteristiknya. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi cakram. Data aktivitas antibakteri dianalisis dengan One Way ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% dan jika signifikansi $p < 0,05$ dilanjutkan dengan LSD. Simpulan dan saran : Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mikroemulsi ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri dengan rata-rata daya hambat formula 7:1 mm (7,87 mm), 8:1 (8,80 mm), dan 9:1 (6,80 mm), kontrol positif (22,00 mm), dan kontrol negatif (0 mm).

Abstract

Background : Papaya seeds contain compounds of alkaloid and flavonoid that act as antibacterials. **Objectives :** having the best formulas that had an antibacterial activity especially to *staphylococcus aureus* **Methods :** microemulsion is used as a topical delivery system, because of its small particle size, can increase the penetration of the drug, and thermodynamically stable. O/W microemulsion with the concentration ratio surfactant (Span80-Tween80) cosurfactant (Propilenglikol) 7:1, 8:1, 9:1 were investigated. The characteristics testing of microemulsion includes organoleptic, pH, viscosity and particle size determination. The best papaya seed extract microemulsions are brownish yellow, distinctive odor, viscous clear, pH 4.7, viscosity 0.35 dPa.s and particle size 611 nm. **Result :** Based on the result of research known that microemulsion of papaya seed extract had formula 8:1 had the best character as microemulsion. The antibacterial activity test was performed by disc diffusion method. Analysis of the data used One Way ANOVA and if significance $p < 0,05$ followed by LSD. **Conclusion and suggestion :** Study results showed that microemulsion of papaya seed extract had antibacterial activities with an average resistability zone diameter of 7:1 (7,87 mm) formulation, 8:1 (8,33 mm) formulation, 9:1 (6,80 mm) formulation, positive control (22,00 mm), and negative control (0 mm).

PENDAHULUAN

Mikroemulsi banyak digunakan sebagai sistem penghantaran obat secara topikal dalam bidang farmasi dan kosmetik (Akujobi, Ofodeme and Enweani, 2010). Kelebihan mikroemulsi jika dibandingkan dengan emulsi yaitu mempunyai kestabilan dalam jangka waktu lama secara termodinamika, meningkatkan kapasitas solubilisasi, jernih, transparan, viskositas rendah, serta pembuatannya sederhana (Lakshmi, Kumar and Gupta, 2013). Mikroemulsi yang dibuat dalam penelitian ini ialah tipe M/A. Mikroemulsi tipe M/A memiliki daya sebar yang baik dan mudah dicuci atau dibersihkan sehingga nyaman untuk digunakan.

Jumlah orang dewasa yang menderita jerawat sekitar 75% - 80%. Jerawat dapat menyebabkan penderita merasa kurang nyaman, bahkan dapat mengakibatkan depresi dan kegelisahan. Peradangan yang terjadi pada jerawat dapat dipicu oleh bakteri *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus* (Ismiati, Nur dan Trilestari, 2014).

Pengobatan jerawat biasanya dilakukan dengan pemberian antibiotik. Penggunaan antibiotik sebagai antijerawat memiliki efek samping antara lain iritasi kulit, penggunaan antibiotik jangka panjang dapat menimbulkan resistensi, kerusakan organ dan *imunohipersensitivitas* (Kumesan, Yuni Arista N, Paulina et al. 2013). Penggunaan antibiotika saat ini bersifat resisten sehingga perlu memanfaatkan potensi tumbuhan obat yang memiliki aktivitas antibakteri sebagai antibiotika alami (Caesar, Rahma Yuanita, Indri Hapsari, dan Binar Asrinng Dhiani, 2014). Biji pepaya mengandung papain, flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida, dan senyawa fenol yang memiliki aktivitas antibakteri (Akujobi, Ofodeme and Enweani, 2010). Biji pepaya dalam dunia kesehatan memiliki aktivitas sebagai antiulkus peptikum, gastroprotektif, antidiabetes, demam berdarah, antikanker, antiinflamasi, penyembuhan luka serta antibakteri (Aravind et al., 2013).

TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk mengetahui Mengetahui formulasi mikroemulsi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L) yang memiliki karakteristik terbaik berdasarkan rasio surfaktan dan kosurfaktan 7: 1, 8:1, dan 9:1.
2. Mengetahui adanya aktivitas antibakteri dari sediaan mikroemulsi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap bacteria *Staphylococcus aureus*.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri. Waktu penelitian dilaksanakan mulai Bulan Februari - Agustus 2017. Bahan yang digunakan adalah simplisia biji pepaya, etanol 96%, VCO, Span 80, Tween 80, Propilenglikol, aquadest, serbuk Mg, peraksi Dragendroff, pereaksi Mayer, Klindamisin, media MHA, dan NaCl. Peralatan yang digunakan adalah oven, *Rotary Evaporator*, desiccator, timbangan analytic, LAF (*Laminar air flow*), Inkubator, pH meter, magnetic stirrer, lamp, UV, Viskometer, cawan porcelain, alat-alat gelas, cawan petri (*plate*), plat, pipa kapiler, *cotton swap*, disk blank, pin set, aluminium foil, plastic wrap, kertas sharing, masker, *hands-on*, Kapas, Dan label.

a. Ekstraksi

Sebanyak 250 gram simplisia biji pepaya diekstraksi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 2500 ml. Serbuk biji pepaya dimaserasi menggunakan pelarut sebanyak 75 bagian selama 5 hari, kemudian diremaserasi sebanyak 25 bagian selama 2 hari. Ekstrak diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C sehingga menghasilkan ekstrak kental, kemudian menghitung rendemen ekstrak kental biji pepaya.

b. Uji Alkaloid

Dua tabung reaksi dimasukkan 1 mL ekstrak biji pepaya. Masing-masing ditambahkan sepuluh tetes H₂SO₄ 2 N dan dikocok. Tabung pertama ditambahkan reagen Meyer, dan tabung kedua ditambahkan reagen Wagner. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih pada reagen Meyer dan endapan coklat pada reagen Wagner.

c. Uji Flavonoid

1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi, kemudian ditambahkan asam klorida pekat (HCl) sebanyak dua tetes dan dikocok. Serbuk magnesium (Mg) ditambahkan kedalam tabung reaksi dan

dikocok. Sampel mengandung flavonoid bila terdapat buih dengan intensitas yang banyak dan larutan akan mengalami perubahan warna menjadi jingga (Mailuhu dkk, 2017).

d. Uji Terpenoid

Ekstrak kental biji pepaya dilarutkan dalam 2 mL kloroform dalam tabung reaksi lalu ditambahkan 10 tetes asam asetat anhidrat dan 3 tetes asam sulfat pekat. Reaksi positif ditunjukkan dengan terbentuknya larutan berwarna merah hijau atau violet biru

e. Uji KLT

Fase diam yang digunakan yaitu silica gel GF₂₅₄. Identifikasi alkaloid menggunakan eluen metanol : amonia (100:1,5), sedangkan flavonoid menggunakan eluen etil asetat : metanol : air (100:12:18). Perbandingan yang digunakan untuk identifikasi alkaloid yaitu quinin, sedangkan perbandingan untuk flavonoid yaitu kuersetin. Bercak-bercak dideteksi pada UV₂₅₄ nm, UV₃₆₆ nm, dan pereaksi semprot. Pereaksi semprot Dragendrof untuk mendeteksi adanya alkaloid yang ditandai warna merah/jingga. Uap Amonia untuk mendeteksi adanya flavonoid yang ditandai dengan warna kuning.

f. Pembuatan Formula Mikroemulsi

Mikroemulsi dibuat dengan perbandingan konsentrasi surfaktan (Tween 80-Span 80) dan kosurfaktan (butanol) 7:1, 8:1, 9:1. Komposisi mikroemulsi ekstrak biji pepaya dapat dilihat pada Tabel 1. Awalnya, Fase minyak dicampurkan dengan surfaktan dan kosurfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan. Campuran diaduk sampai homogen dengan selama 30 menit dengan kecepatan rendah. Setelah homogen, ditambahkan ekstrak biji pepaya dan air sedikit demi sedikit selama 30 menit sampai terbentuk sistem mikroemulsi (tampilan jernih). Kecepatan pengadukan mikroemulsi ditingkatkan selama 60 menit.

g. Evaluasi Sediaan Mikroemulsi

Pemeriksaan meliputi pemeriksaan organoleptis (bau, warna dan bentuk), pH, viskositas dan ukuran partikel.

h. Pembuatan Suspensi Bakteri

Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* dibuat dengan cara mengambil 1-3 ose biakan murni bakteri tersebut, dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi 10 ml media cair NaCl, dikocok sampai homogen. Kekeruhannya dibandingkan dengan standar Mc Farland 0,5 yang setara dengan $1,5 \times 10^8$ CFU/ml.

i. Uji Antibakteri

Sterilisasi media dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit, alat gelas disterilisasi dengan oven 180°C selama 1 jam, dan Ose disterilisasi dengan cara dibakar di atas lampu bunsen sampai pijar. Pengujian aktivitas antibakteri mikroemulsi ekstrak biji pepaya dilakukan menggunakan metode difusi cakram. Media MHA disediakan sebanyak 3 cawan petri untuk uji antibakteri *Staphylococcus aureus*. Setiap media Mueller Hinton Agar (MHA) dibagi menjadi 5 juring. Bakteri diinokulasi ke media MHA dengan cara mencelupkan cotton swab hingga basah ke dalam tabung reaksi yang berisi suspensi bakteri uji. Cotton swab diperas dengan cara menekan pada dinding tabung reaksi bagian dalam, kemudian digores (*Streak*) merata pada media MHA sebanyak tiga kali dengan putaran 90°. Cakram yang telah direndam dalam sampel diletakkan pada media menggunakan pinset steril. Semua proses dilakukan dalam LAF (*Laminar Air Flow* untuk mencegah terjadinya kontaminasi. Cawan petri dibungkus dengan aluminium foil dan diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 1x24 jam. Pengukuran daya hambat dilakukan dengan cara diameter zona bening dikurangi dengan diameter cakram 6 mm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Determinasi Tumbuhan Biji Pepaya

Determinasi tanaman dilakukan untuk memastikan bahwa biji pepaya yang digunakan pada penelitian ini telah sesuai dengan spesies tanaman yang diinginkan. Determinasi tanaman biji pepaya dilakukan di UPT Materi Medica Batu. Hasil determinasi menunjukkan bahwa sampel yang digunakan benar-benar biji pepaya (*Carica papaya* L.) yang berasal dari tanaman jenis *Carica papaya* L. dan famili *Caricae*.

Ekstraksi Biji Pepaya (*Carica papaya* L.)

Serbuk biji pepaya yang diperoleh sebanyak 250 g diekstraksi menggunakan metode maserasi. Proses maserasi dilakukan selama 5 hari dan remaserasi selama 2 hari. Hasil maserat (filtrat I+filtrat II) kemudian diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kental 27,04 gram dengan rendemen 10,82%.

Tabel 1. Hasil Identifikasi Senyawa Kimia

No.	Identifikasi	Hasil	Keterangan
1	Alkaloid	+	Terdapat endapan putih
		+	Terdapat endapan coklat
2	Flavonoid	+	Terjadi perubahan warna menjadi jingga
3	Terpenoid	-	Tidak terjadi perubahan warna

Tabel 2. Hasil Uji KLT

Identifikasi	Pembanding	Hasil
Alkaloid	Kuinin	Positif dengan nilai Rf 0,53
Flavonoid	Kuersetin	Positif dengan nilai Rf 0,58

Tabel 3. Komponen Sistem Mikroemulsi Ekstrak Biji pepaya

No	Nama Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)*		
			I	II	III
1	Ekstrak Biji Pepaya	Zat Aktif	5	5	5
2	VCO	Fase minyak	5	5	5
3	Tween 80	Surfaktan	31,72	32,23	32,63
4	Span 80	Surfaktan	3,27	3,32	3,36
5	Propilenglikol	Kosurfaktan	5	4,44	4
6	Aquades	Fase air	50	50	50

Keterangan :

FI = Perbandingan surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan(Propilenglikol) 7:1

FII = Perbandingan surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) 8:1

FIII = Perbandingan surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) 9:1

Penelitian ini dilakukan percobaan pendahuluan dengan tujuan menentukan kondisi dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil, meliputi kecepatan pengadukan dan lama pengadukan. Konsentrasi fase minyak, surfaktan, kosurfaktan dan fase air juga harus diperhatikan. Formula mikroemulsi dibuat dengan perbandingan surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) yaitu 7:1, 8:1 dan 9:1. Perbandingan komposisi dari perbandingan surfaktan dan kosurfaktan bertujuan untuk mengetahui karakteristiknya dan kemampuan sebagai antibakteri.

Hasil uji organoleptis didapatkan bahwa semua formula mikroemulsi ekstrak biji pepaya memiliki organoleptis yang sama yaitu memiliki bau yang khas, berwarna kuning kecoklatan, dan berbentuk cairan kental jernih. Hasil pengamatan organoleptis sesuai dengan spesifikasi mikroemulsi.

Hasil uji pH menunjukkan sediaan sesuai dengan persyaratan untuk sediaan penghantaran transdermal yaitu 4,0 – 6,8 (Hendradi *et al*, 2012). Nilai pH tidak boleh terlalu asam karena dapat menyebabkan iritasi kulit dan pH tidak boleh terlalu basa karena dapat membuat kulit bersisik. Nilai pH Formula 7:1 (4,6), 8:1 (4,7) dan 9:1 (4,8). Hasil uji statistik *One Way Anova* pada uji pH menunjukkan bahwa nilai sig 0,125 > 0,05 sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna antara ketiga formula berdasarkan konsentrasi surfaktan (Span 80-Tween 80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) 7:1, 8:1, dan 9:1 terhadap pH dalam sediaan mikroemulsi.

Hasil pengukuran viskositas F1 dan F2 yaitu 0,35 dPa.s, sedangkan F3 memiliki viskositas sebesar 0,40 dPa.s. Viskositas mikroemulsi sesuai dengan persyaratan yakni antara 0,1 – 10 dPas (Rosano, 1984).

Ukuran partikel merupakan karakteristik yang paling penting dari suatu sistem mikroemulsi. Berdasarkan hasil pengukuran ukuran partikel, dapat diketahui F1 memiliki rerata ukuran partikel sebesar 766±133,3 nm, F2 memiliki rerata ukuran partikel 611±75,3 nm dan F3 memiliki rerata ukuran partikel 1293,3±314,8 nm. F1 dan F2 memenuhi persyaratan ukuran partikel mikroemulsi yaitu 10-1000 nm (Hendradi *et al*, 2012; Yati *et al*, 2011), sedangkan F3 tidak memenuhi persyaratan ukuran partikel karena memiliki ukuran partikel >1000 nm. Ukuran partikel yang dihasilkan semakin menurun pada peningkatan konsentrasi surfaktan formula 7:1 dan 8:1. Hal tersebut sesuai teori bahwa semakin besar konsentrasi surfaktan dapat menyebabkan jumlah misel semakin banyak sehingga ukuran partikel menurun (Yang *et al*, 2017). Selain itu, kecepatan dan lama pengadukan juga mempengaruhi ukuran partikel.

Berdasarkan klasifikasi daya hambat antibakteri menurut Guranda dan Hady (2016), mikroemulsi ekstrak biji pepaya formula 7:1, 8:1, dan 9:1 memiliki efektivitas antibakteri golongan sedang (6 - 10 mm), kontrol positif memiliki efektivitas golongan antibakteri golongan sangat kuat (>20 mm), dan kontrol negatif memiliki efektivitas golongan antibakteri golongan lemah (<5mm). Hal tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak biji pepaya belum bisa memenuhi kriteria daya hambat yang baik terhadap *Staphylococcus aureus*, namun dalam pengembangannya memiliki potensi yang tinggi sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Aktivitas antibakteri sediaan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu konsentrasi zat aktif, kandungan senyawa antibakteri, daya difusi sediaan dan jenis bakteri yang dihambat (Permatasari, 2015).

Senyawa aktif yang berperan sebagai antibakteri dalam ekstrak biji pepaya adalah alkaloid dan flavonoid. Mekanisme alkaloid dalam menghambat pertumbuhan bakteri yaitu dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel (Robinson, 1995). Selain itu, senyawa alkaloid memiliki gugus basa yang mengandung nitrogen dan akan bereaksi dengan senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri dan DNA bakteri. Reaksi ini mengakibatkan terjadinya perubahan struktur dan susunan asam amino sehingga akan menimbulkan perubahan keseimbangan genetik pada rantai DNA. Hal ini akan menyebabkan terjadinya lisis sel bakteri yang akan menyebabkan kematian sel pada bakteri (Wahdaningsih *et al*, 2014).

Menurut Robinson (1995), flavonoid dapat menginaktivkan DNA polimerase bakteri sehingga sintesis protein akan terhambat. Mekanisme kerja flavonoid kuersetin yaitu dengan menghambat kerja DNA-gyrase dari bakteri. Kuersetin juga dapat meningkatkan permeabilitas dari membran sel bakteri dan menghilangkan potensial membran ATP, transpor membran dan motilitas terganggu (Murtiningsih *et al*, 2014).

KESIMPULAN DAN SARAN

a. Kesimpulan

1. Formula mikroemulsi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) perbandingan konsentrasi surfaktan (Span80-Tween80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) 8:1 memiliki karakteristik terbaik karena memiliki viskositas 0,35 dPa.s dan ukuran partikel 611 nm.
2. Mikroemulsi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* L.) dengan perbandingan konsentrasi surfaktan (Span80-Tween80) dan kosurfaktan (Propilenglikol) 7:1, 8:1 dan 9:1 memiliki aktivitas antibakteri golongan sedang dengan diameter zona hambat antara 5 – 10 mm terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

b. Saran

1. Perlu dilakukan peningkatan konsentrasi ekstrak biji pepaya agar dapat menghambat pertumbuhan bakteri secara optimal.
2. Perlu dilakukan analisa kandungan senyawa utama dan total senyawa kimia pada ekstrak biji pepaya yang berperan sebagai antibakteri.
3. Perlu dilakukan pengujian lebih lanjut stabilitas sediaan mikroemulsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Akujobi, CN, CN Ofodeme, dan CA Enweani. 2010. Determination of Antibacterial Activity of *Carica papaya* (Paw-Paw) Extracts. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 12(1), 55-57.
- Aravind, G, Debjit Bhowmik, Duraivel S., dan Harish G. 2013. Traditional and Medicinal Uses of *Carica papaya*. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 1(1).
- Caesar, Rahma Yuanita, Indri Hapsari, dan Binar Asrinng Dhiani. 2014. Formulasi dan Aktivitas Antibakteri Lotion Minyak Atsiri Buah Adas (*Foeniculum vulgare* Mill). *Media Farmasi*, 11(1), 41-54.
- Fauzi, Aceng Ridwan dan Rina Nurmalina. 2012. *Merawat Kulit & Wajah*. Jakarta: Kompas Gramedia.
- Hendrati, E., Purwanti, T., Suryanto, A.A. 2012. Karakterisasi Sediaan dan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dengan Sistem Mikroemulsi dalam Basis Gel HPMC. *PharmaScientia* I.
- Ismiati, Nur dan Trilestari. 2014. Pengembangan Formulasi Masker Ekstrak Air Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus* untuk Pengobatan Jerawat. *Pharmaciana*, 4(1), 45-52.
- Jawetz E, Melnick, Aldelberg EA. 2005. *Mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: Salemba Medika.
- Jufri, Mahdi, Asisnmar Binu, dan Julia Rahmawati. 2004. Formulasi Gameksan dalam Bentuk Mikroemulsi. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), 160-174.
- Kasenda, J.C., Pulina V. Y. Y, dan Widya Astuty L. 2016. Formulasi dan penggunaan Antibakteri Sabun Cair Ekstrak Etanol Daun Ekor Kucing (*Acalypha hispida* Burm. F) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSTRAT*, 5(3).
- Kumesan, Yuni Arista N, Paulina V.Y, Yamlean, dan Hamidah S. Supriati. 2013. Formulasi dan Uji Aktivitas Gel Antijerawat Ekstrak Umbi Bakung (*Crinum Asiaticum* L.) terhadap Bakteri

Staphylococcus aureus secara *in Vitro*. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(02), 18–27.

Lakshmi J, Kumar BA, Gupta S. 2013. Investigation of Microemulsion as a Potential Carrier for Advanced Transdermal Delivery: An Overview. *Int. J. Pharm. Sci*, 20 (2), 51-59.

Mailuhu, Marlyne, Max R.J. Runtuwene dan Harry S.J. Koleangan. 2017. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Kulit Batang Soyogik (*Saurauia Bracteosa* Dc). *Chem. Prog.*, 10(1).

Nirosha, N dan R. Mangalanayaki. 2013. Antibacterial Activity of Leaves and Stem Extract of *Carica papaya* L. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 2(3).

Robinson, T. 1995. *Kandungan Bahan Organik Tinggi*. Bandung: ITB.

Sulastri, Evi, Cristadeolia Oktaviana, dan Yusriadi. 2015. Formulasi Mikroemulsi Ekstrak Bawang Hutan dan Uji Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Pharmascience*, 2(2), 1-14.

Syarifah F., Dina Mulyanti, dan Sani Ega Priani. 2015. Formula *Edible Film* Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Uji Aktivitasnya terhadap Bakteri *Klebsiella Pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, 404 - 414.

Yati, Kori, Henny Lucida, dan Elfi Sahlan Ben. 2011. Evaluasi Stabilitas Fisik Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (*Virgin Coconut Oil*). *FARMASA INS*, 1(3).