



Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn.) Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

Nasri Nasri^{1*}, Vera Estefania Kaban², Kasta Gurning³, Hariyadi Dharmawan Syahputra⁴, Denny Satria⁵

^{1*,2,3,4} Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Senior Medan, Sumatera Utara, Indonesia

⁵ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email: ^{1*}nasri32.xb@gmail.com, ²erakaban20@gmail.com, ³kastagurning@gmail.com,

⁴dharmawanhariyadi@gmail.com, ⁵denny.satria.dennysatria@gmail.com

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative bacterium that can cause nosocomial infections. The use of antibiotics in the treatment of non-adherent *P. aeruginosa* infections increases the risk of antibiotic resistance. Efforts to find new antibiotic compounds from plants continue to be carried out. Papaya leaves are widely spread among the public, which are often used as vegetables ingredients which have antibacterial potential because they contain papain enzymes and a class of flavonoid compounds. The purpose of this study was to analyze the antibacterial activity of the ethanolic extract of papaya leaves (*Carica papaya* Linn.) against *P. aeruginosa* by finding the value of the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and calculating the index activity value against the positive control. The Kirby-Bauer method (agar diffusion) with several variations of the test concentration was used in this study. The results showed that the inhibition zone at a concentration of 500 mg/mL was 10.87 ± 0.06 mm (Strong category). MIC at a concentration of 3.125 mg/mL and the index activity value at a concentration of 500 mg/mL with a value of 0.668. Ethanol extract of papaya leaves (*Carica papaya* Linn.) has inhibitory activity against *P. aeruginosa*.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antibacterial, papaya leaves, ethanol, nosocomial infection

Abstrak

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri Gram-negatif yang dapat menyebabkan infeksi nosokomial. Penggunaan antibiotik dalam terapi infeksi *P. aeruginosa* yang tidak patuh meningkatkan risiko resistensi antibiotik. Upaya dalam menemukan senyawa antibiotik baru dari tumbuhan terus dilakukan, salah satunya daun pepaya yang sering digunakan sebagai bahan sayuran memiliki potensi antibakteri karena mengandung enzim papain dan golongan senyawa flavonoid. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) terhadap *P. aeruginosa* dengan mencari nilai Kadar Hambat Minimum (KHM) dan menghitung nilai aktivitas indeks terhadap kontrol positif. Metode Kirby-Bauer (difusi agar) dengan beberapa variasi konsentrasi uji digunakan dalam penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan zona hambat pada konsentrasi 500 mg/mL sebesar $10,87 \pm 0,06$ mm (kategori kuat). KHM pada konsentrasi 3,125 mg/mL dan nilai aktivitas indeks pada konsentrasi 500 mg/mL dengan nilai 0,668. Ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) memiliki aktivitas penghambatan terhadap *P. aeruginosa*.

Kata Kunci: *Pseudomonas aeruginosa*, antibakteri, daun pepaya, etanol, infeksi nosokomial

1. PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) rentan terjadi di lingkungan rumah sakit yang disebabkan oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dengan jumlah kasus di dunia sebesar 10 – 15% (Strateva & Yordanov, 2009). Pada pasien yang mengalami penurunan sistem imun tubuh akan mudah terinfeksi oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang

dapat mengancam jiwa. Bakteri ini kerap kali menginfeksi pasien rawat inap di rumah sakit dengan lama rawat lebih dari 1 minggu. *Pseudomonas aeruginosa* mampu mengakibatkan infeksi lainnya meliputi seperti pneumonia, otitis media, otitis eksterna, diare, enterocolitis nekrotikans dan penyakit lainnya (Moore & Flaws, 2011).

P. aeruginosa memiliki kapasitas luar biasa dalam penyebaran resistensi antimikroba secara *in-vivo* dengan risiko tinggi dan menimbulkan ancaman bagi kesehatan masyarakat (Horcajada dkk., 2019). Kurangnya alternatif terapi yang disebabkan oleh bakteri ini menimbulkan ancaman yang cukup besar terkait dengan morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. World Health Organization (WHO) pada tahun 2017 melaporkan bakteri *P. aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem, bakteri ini terdaftar pada kelompok “kritis” yang mana berperan untuk mendapatkan senyawa antibiotik baru sangat diupayakan (Tacconelli dkk., 2018).

Perkembangan resistensi antibiotik mungkin dapat terjadi secara intrinsik melalui mutasi gen spontan (*de novo*), atau adanya transfer gen dari bakteri donor atau DNA bebas ke inangnya (Sharma dkk., 2016). Antibiotik golongan beta lactam, aminoglikosida, makrolida, tetrasiklin dan antibiotik glikopeptida melisiskan pertumbuhan sel bakteri yang rentan terhadap antibiotik dengan mengganggu sintesis daripada peptidoglikan (Haddad Kashani dkk., 2018).

Pepaya (*Carica papaya* Linn.) termasuk dalam famili Caricaceae yang memiliki khasiat terapeutik dan nutrisi yang kaya akan manfaat. Bagian yang berbeda dari tanaman pepaya telah banyak digunakan sejak zaman kuno untuk aplikasi pengobatan atau terapi. Singh dkk., (2020) telah mengulas aktivitas terapeutik sebagai antikanker, antiinflamasi, antidiabetes dari daun pepaya. Selain itu, daun pepaya telah terbukti mengandung komponen senyawa bioaktif yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan (Baskaran dkk., 2012).

Pemanfaatan buah pepaya digunakan sebagai jus dalam pengobatan dyspepsia (Ahmad dkk., 2011), sedangkan biji dari tanaman pepaya dimanfaatkan sebagai obat cacingan dengan cara dikunyah. Akarnya dapat dimanfaatkan sebagai obat batuk, buah yang masih mentah dapat dimanfaatkan sebagai obat maag berdasarkan kebiasaan masyarakat setempat (Aiyeloja & Bello, 2006). Daun pepaya umumnya dikonsumsi oleh masyarakat sebagai sayuran dan lalapan dalam kehidupan sehari-hari.

Daun pepaya diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder seperti *kaempferol* dan *myricetin* (golongan flavonoida), *carpine*, *pseudocarpin*, *dehydrocarpine I* dan *dihydrocarpine II* (golongan alkaloid), *ferulic acid*, *caffeic acid*, *chlorogenic acid* (senyawa-senyawa fenolik), dan senyawa *cynogenetic* yang dapat bermanfaat bagi kesehatan (Agustina, 2019; Yogiraj dkk., 2014). Luasnya pemanfaatan daun pepaya sebagai bahan obat, peneliti tertarik untuk menguji aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Harapannya dapat menambah informasi penggunaan dan manfaat daun pepaya di masyarakat.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Metode penelitian eksperimental dengan melihat pengaruh variasi konsentrasi terhadap diameter zona hambat bakteri *P. aeruginosa*. Sampel yang digunakan adalah daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) yang diperoleh dari kebun pepaya di desa Namorambe.

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat terdiri dari alat gelas seperti gelas beker (Pyrex), Erlenmeyer (Pyrex), gelas ukur (Pyrex), tabung reaksi (Pyrex), cawan petri, cakram kertas, pinset, spatula, oven (Memmert), autoklaf (Tomy), *laminar air flow cabinet*, incubator (Memmert), vortex, dan *hot plate*. Bahan-bahan terdiri dari media Muller Hinton Agar (MHA : Himedia), Muller Hinton Broth (MHB: Himedia), *dimethylsulfoxide* (DMSO), ekstrak etanol daun pepaya, bakteri *Pseudomonas aeruginosa* stok kultur koleksi Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.

2.2 Persiapan Sampel

Daun pepaya tua dipanen dari kebun pepaya di desa Namorambe. Daun pepaya dikumpulkan dan di dibersihkan dengan air mengalir. Kemudian dikeringkan dilemari pengering, dan dihaluskan dengan blender sehingga didapatkan serbuk simplisia daun pepaya.

2.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pepaya

Ekstrak etanol daun pepaya didapatkan dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% (pa), sebanyak 500 g serbuk simplisia direndam dengan 3,5 L pelarut dimaserasi selama 5 hari dengan sesekali di aduk. Kemudian disaring dan ampas dimaserasi kembali dengan 1,5 L pelarut selama 2 hari. Disaring dan filtrat kemudian dilakukan pemekatan ekstrak dengan *rotary vaccum evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental (Nasri dkk., 2022).

2.3 Sterilisasi Alat dan Bahan

Alat-alat gelas (beker glas, erlenmeyer, cawan petri) disterilkan pada oven dengan suhu 170°C selama 1 jam. Bahan seperti media Muller Hinton Agar dan Muller Hinton Broth disterilkan dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit (Lay, 1994)

2.4 Pembuatan Konsentrasi Larutan Uji

Sebanyak 500 mg ekstrak kental ditimbang kemudian dilarutkan dengan 1 mL DMSO sehingga diperoleh konsentrasi uji 500 mg/mL, untuk mendapatkan variasi konsentrasi dilakukan pengenceran dengan rumus $V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$, hingga didapatkan variasi konsentrasi 250; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; dan 3,125 (mg/mL).

2.5 Pembuatan Suspensi Bakteri Uji

Diambil 1 ose dari bakteri uji ke tabung berisi 10 mL media MHB kemudian dihomogenkan dengan cara di vortex. Selanjutnya diukur nilai %T pada spektrofotometer hingga didapatkan nilai %T = 25% (setara dengan 10^8 CFU/mL) (Haro, 2019).

2.6 Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian untuk penentuan kadar hambat minimum dengan menggunakan metode difusi agar (Kirby-Bauer). Sebanyak 100 µL suspensi bakteri uji dipipet dan dimasukkan kedalam cawan petri steril. Diukur sebanyak 15 mL media MHA kemudian dituangkan kedalam cawan petri berisi suspensi bakteri lalu dihomogenkan. Didiamkan hingga benar-benar memadat. *Blac disc* yang telah berisi variasi konsentrasi diletakkan di atas permukaan media. *Amoxicillin discs antibiotik* sebagai kontrol positif dan DMSO sebagai kontrol negatif. Selanjutnya, diinkubasi selama 1 × 24 jam pada suhu 37°C. Perlakuan dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan (Haro dkk., 2020).

Nilai aktivitas indeks dihitung dengan rumus : (Kuspradini dkk., 2019).

$$\text{Aktivitas Indeks} = \frac{\text{diameter zona hambat ekstrak}}{\text{diameter zona hambat kontrol}+}$$

2.7 Analisis Data

Seluruh data hasil pengujian disajikan dalam nilai rata-rata 3 kali pengulangan dengan nilai standar deviasi (SD) dan data dianalisis dengan SPSS v.22.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengujian aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) menunjukkan aktivitas antibakteri dengan pembentukan zona hambat pada sekeliling kertas cakram yang berisi variasi konsentrasi ekstrak etanol daun pepaya mulai dari 500 mg/mL sampai dengan 3,125 mg/mL. Hasil pengukuran diameter zona hambat ekstrak etanol daun pepaya dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya Terhadap *P. aeruginosa*

Konsentrasi	Diameter Zona Hambat (mm)	Aktivitas Indeks
500 mg/mL	10,87 ± 0,06*	0,668
250 mg/mL	10,53 ± 0,06*	0,647
100 mg/mL	9,73 ± 0,12*	0,598
50 mg/mL	9,10 ± 0,10*	0,559
25 mg/mL	8,23 ± 0,12*	0,505
12,5 mg/mL	7,90 ± 0,10*	0,485
6,25 mg/mL	7,53 ± 0,15*	0,462
3,125 mg/mL	6,77 ± 0,21*	0,416
**Kontrol -	0,00 ± 0,00	0,000
***Kontrol +	16,27 ± 0,21*	1,000

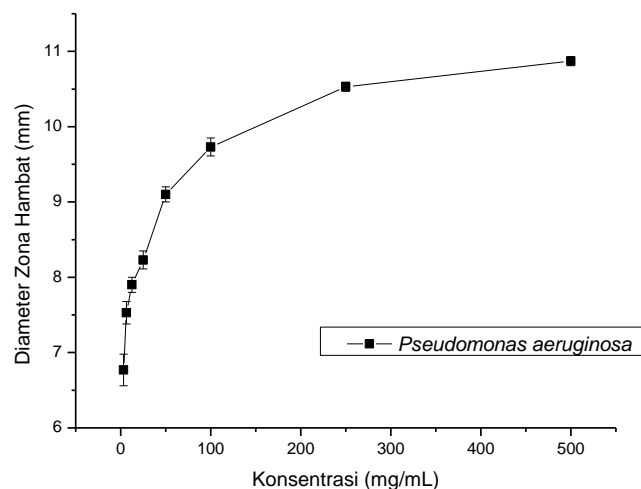
*sig. $p < 0.05$: terdapat perbedaan signifikan antara perlakuan terhadap kontrol negatif dan kontrol positif (sig. 0,000)

*Kontrol - : *dimethylsulfoxide*

**Kontrol + : *amoxicillin disc antibiotiks*

Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa pada konsentrasi 500 mg/mL, diameter zona hambat yang terbentuk sebesar 10,87 ± 0,06 mm yang memiliki nilai paling besar dan semakin menurun konsentrasi diameter zona hambat yang terbentuk semakin kecil. Diameter zona hambat terbentuk karena terdapat senyawa bersifat antibakteri pada ekstrak daun pepaya seperti golongan flavonoid (*kaemferol* dan *miryctin*) dan terdapat golongan fenolik (Agustina, 2019). Zona hambat dapat terbentuk dikarenakan adanya kemampuan ekstrak untuk berdifusi pada media agar sehingga menghambat pertumbuhan bakteri *P. aeruginosa* (Afifi, 2018).

Adanya perbedaan konsentrasi mengakibatkan tingkat penghambatan pertumbuhan bakteri juga berbeda-beda. Pada gambar 1, grafik diameter zona hambat semakin besar seiring dengan besarnya konsentrasi. Zona hambat yang terbentuk menunjukkan pada media tidak lagi ditumbuhi oleh bakteri *P. aeruginosa* karena pada sekeliling cakram telah menyebar senyawa aktif metabolit sekunder dari ekstrak daun pepaya. Kandungan senyawa latex yang terdapat pada ekstrak daun pepaya di dalamnya terdapat enzim papain, alkaloid karpain, dan polifenol yang memiliki efek antibakteri (Afifi, 2018; Muamar, 2011).



Gambar 1. Grafik Diameter Zona Hambat Pertumbuhan Bakteri *P. aeruginosa*

Berdasarkan hasil analisis varian diperoleh diameter zona hambat dari setiap konsentrasi terdapat perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif dan positif (sig. 0.000). Hal ini menunjukkan pada konsentrasi uji memberikan aktivitas dibandingkan dengan kontrol negatif. Sementara terhadap kontrol positif memberikan aktivitas yang lebih baik dalam penghambatannya. Hal ini disebabkan oleh ekstrak daun pepaya dalam ekstrak kasar (*crude extract*) sementara kontrol positif yang digunakan (*amoxicillin*) merupakan antibiotik sintetis (Setyaningsih dkk., 2017).

Hasil pengujian kadar hambat minimum pada ekstrak etanol daun pepaya terhadap bakteri *P. aeruginosa* pada konsentrasi 3,125 mg/mL dengan diameter zona hambat sebesar $6,77 \pm 0,21$ mm (mendekati diameter pencadangan kertas yakni 6 mm). Kadar hambat minimum (KHM) merupakan kadar pada variasi konsentrasi terkecil yang tidak mampu menghambat pertumbuhan bakteri (Balouiri dkk., 2016). *P. aeruginosa* merupakan bakteri Gram-negatif yang memiliki lapisan peptidoglikan sekitar 5-10 mm yang memiliki penghambatan dengan cara merusak mekanisme sintesis dinding sel (Sidauruk dkk., 2021; Sukmiwati dkk., 2018).

Davis & Stout, (1971) mengelompokkan 3 klasifikasi aktivitas antibakteri berdasarkan diameter zona hambatnya. Pada konsentrasi 500 mg/mL dan 250 mg/mL termasuk pada kategori kuat karena berada pada rentang zona hambat antara 10 – 20 mm. Konsentrasi 100 mg/mL hingga 3,125 mg/mL menunjukkan kategori sedang karena diameter zona hambat yang terbentuk di bawah 10 mm (Nasri dkk., 2021).

Nilai aktivitas indeks adalah nilai perbandingan anatar diameter zona hambat yang terbentuk dari variasi konsentrasi terhadap kontrol positif. Apabila nilai aktivitas indeks mendekati 1, maka dapat disimpulkan bahwa aktivitas senyawa antibakteri dari ekstrak daun pepaya menyerupai dengan aktivitas kontrol positif (Kuspradini dkk., 2019; Nasri dkk., 2022). Pada tabel 1 nilai aktivitas indeks dari konsentrasi 500 mg/mL sebesar 0,668 artinya aktivitas dari ekstrak daun pepaya 66,8% mendekati kontrol positif *amoxicillin*. Demikian dengan nilai aktivitas indeks pada konsentrasi 25 mg/mL sebesar 0,505 yakni 50% dari kontrol positif.

Berdasarkan penelitian Mahatrinny dkk., (2014), hasil skrining fitokimia menunjukkan adanya senyawa positif alkaloid, flavonoid, tanin dan glikosida. Sejalan dengan penelitian Jati dkk., (2019) yang melakukan isolasi dan identifikasi serta uji

aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dari senyawa alkaloid pada ekstrak daun pepaya memiliki potensi aktivitas antibakteri dengan zona hambat pada bakteri *S. aureus* sebesar 14,3 mm dan *E. coli* sebesar 16,1 mm dengan senyawa aktif yang terkandung meliputi alkaloid, tanin, flavonoid, steroid dan saponin.

Mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder flavonoid sebagai antibakteri dengan cara menghambat sintesis asam nukleat pada sel bakteri (Yahya, 2016). Saponin dapat bersifat antibakteri dengan menurunkan tegangan permukaan yang menyebabkan terjadinya kebocoran sel bakteri (Nuria & Faizatun, 2009). Selanjutnya Tanin bekerja sebagai antibakteri dengan mengendapkan protein yang mengakibatkan terjadinya denaturasi protein pada sel bakteri (Desmiaty dkk., 2008; Gurning dkk., 2019).

4. KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dengan nilai diameter zona hambat paling besar pada konsentrasi 500 mg/mL dengan nilai aktivitas indeks sebesar 0,668. Kadar hambat minimum didapatkan pada konsentrasi 3,125 mg/mL dengan nilai diameter zona hambat sebesar $6,77 \pm 0,21$ mm. Disarankan untuk penelitian berikutnya dapat melakukan isolasi dari senyawa bioaktif yang terdapat pada daun pepaya untuk kajian lebih lanjut terhadap efek kesehatan yang diberikan. Penggunaan daun pepaya dikalangan masyarakat tidak perlu dikhawatirkan karena daun pepaya memiliki efek terapi sebagai antibakteri dalam hal ini penghambatan pertumbuhan bakteri *P. aeruginosa*.

REFERENCES

- Afifi, R. (2018). Uji Anti Bakteri Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L) Terhadap Zona Hambat Bakteri Jerawat *Propionibacterium acnes* Secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 17(2), 321–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.36465/jkbth.v17i2.259>
- Agustina, A. (2019). Pengaruh Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Peningkatan Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Dunia Farmasi*, 4(1), 34–44. DOI: <https://doi.org/10.33085/jdf.v4i1.4573>
- Ahmad, N., Fazal, H., Ayaz, M., Abbasi, B. H., Mohammad, I., & Fazal, L. (2011). Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 1(4), 330–333. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60055-5](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60055-5)
- Aiyelaja, A. A., & Bello, O. A. (2006). Ethnobotanical potentials of common herbs in Nigeria: A case study of Enugu state. *Educational Research and Reviews*, 1(1), 16–22. DOI: <https://doi.org/10.5897/ERR.9000145>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 6(2), 71–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Baskaran, C., Velu, S., & Kumaran, K. (2012). The efficacy of *Carica papaya* leaf extract on some bacterial and a fungal strain by well diffusion method. *Asian pacific journal of Tropical Disease*, 2, S658–S662. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60239-4](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60239-4)
- Davis, W. W., & Stout, T. R. (1971). Disc plate method of microbiological antibiotic assay: I. Factors influencing variability and error. *Applied microbiology*, 22(4), 659–665.
- Desmiaty, Y., Ratih, H., Dewi, M. A., & Agustín, R. (2008). Penentuan jumlah tanin total pada daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk) dan daun sambang darah (*Excoecaria bicolor* Hassk.) secara kolorimetri dengan pereaksi biru prusia. *Ortocarpus*, 8, 106–109.
- Gurning, K., Siahan, D., & Iksen, I. (2019). Antibacterial Activity Test of Extract Ethanol of Jackfruit Leaves (*Artocarpus heterophyllus*. Lamk.) of Bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* and *Salmonella typhi*. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 2(2), 49–54. DOI: <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v2i2.28>
- Haddad Kashani, H., Schmelcher, M., Sabzalipoor, H., Seyed Hosseini, E., & Moniri, R. (2018). Recombinant endolysins as potential therapeutics against antibiotic-resistant *Staphylococcus*

- aureus: Current status of research and novel delivery strategies. *Clinical microbiology reviews*, 31(1), e00071-17.
- Haro, G. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Probiotik dari Ikan Naniura Hasil Fermentasi Ikan Mas (*Cyprinus carpio L.*) Terhadap *Salmonella typhi*.
- Haro, G., Iksen, I., & Nasri, N. (2020). Identification, characterization and antibacterial potential of probiotic lactic acid bacteria isolated from naniura (A traditional batak fermented food from carp) against *Salmonella typhi*. *Rasayan Journal of Chemistry*, 13(1), 464–468. DOI: <http://dx.doi.org/10.31788/RJC.2020.1315530>
- Horcajada, J. P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Gómez-Zorrilla, S., Benito, N., & Grau, S. (2019). Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical microbiology reviews*, 32(4), e00031-19.
- Jati, N. K., Prasetya, A. T., & Mursiti, S. (2019). Isolasi, identifikasi, dan uji aktivitas antibakteri senyawa alkaloid pada daun pepaya. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 42(1), 1–6. DOI: <https://doi.org/10.15294/ijmns.v42i1.22633>
- Kuspradini, H., Putri, A. S., Egra, S., & YANTI, Y. (2019). *In vitro* antibacterial activity of essential oils from twelve aromatic plants from East Kalimantan, Indonesia. DOI: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d200733>
- Lay, W. B. (1994). *Analisis mikroba di laboratorium (Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada) Go to reference in article.*
- Mahatrinny, N. N., Payani, N. P. S., Oka, I. B. M., & Astuti, K. W. (2014). Skrining fitokimia ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali. *Jurnal Farmasi Udayana*, 3(1), 279863.
- Moore, N. M., & Flaws, M. L. (2011). Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical laboratory science*, 24(1), 43.
- Muamar, M. (2011). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap *Streptococcus Mutans Secara In Vitro*.
- Nasri, N., Harahap, U., Silalahi, J., & Satria, D. (2021). Antibacterial activity of lactic acid bacteria isolated from Dengke Naniura of Carp (*Cyprinus carpio*) against diarrhea-causing pathogenic bacteria. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 22(8). DOI: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d220802>
- Nasri, N., Kaban, V. E., Syahputra, H. D., & Satria, D. (2022). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana Mill*) Terhadap *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Herbal Medicine Journal*, 5(1), 13–19.
- Nuria, M. C., & Faizatun, A. (2009). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, dan *Salmonella typhi* ATCC 1408. *Mediagro: Jurnal Ilmu-Ilmu Pertanian*, 5(2).
- Setyaningsih, I., Hardjito, L., Monintja, D. R., Sondita, M. F. A., Bintang, M., Lailati, N., & Panggabean, L. (2017). Ekstrasi Senyawa Antibakteri Dari Diatom *Chaetoceros gracilis* dengan Berbagai Metode. *Jurnal Biologi Indonesia*, 5(1).
- Sharma, V. K., Johnson, N., Cizmas, L., McDonald, T. J., & Kim, H. (2016). A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere*, 150, 702–714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.084>
- Sidauruk, S. W., Sari, N. I., Diharmi, A., & Arif, I. (2021). Aktivitas antibakteri ekstrak *Sargassum plagyophyllum* terhadap bakteri *Listeria monocytogenes* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 27–37. DOI: <https://doi.org/10.17844/jphpi.v24i1.33417>
- Singh, S. P., Kumar, S., Mathan, S. V., Tomar, M. S., Singh, R. K., Verma, P. K., Kumar, A., Kumar, S., Singh, R. P., & Acharya, A. (2020). Therapeutic application of *Carica papaya* leaf extract in the management of human diseases. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(2), 735–744. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00348-7>
- Strateva, T., & Yordanov, D. (2009). *Pseudomonas aeruginosa*—a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of medical microbiology*, 58(9), 1133–1148.
- Sukmiwati, M., Diharmi, A., Mora, E., & Susanti, E. (2018). Aktivitas antimikroba teripang kasur (*Stichopus vastus* Sluiter) dari Perairan Natuna Kepulauan Riau. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 21(2), 328–335.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., & Carmeli, Y. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

- Yahya, H. (2016). *Pengaruh Air Perasan Buah Jeruk Nipis (Citrus Aurantifolia Swingle) Terhadap Hambatan Pertumbuhan Bakteri Enterococcus Faecalis Dominan Pada Saluran Akar Secara In Vitro* [PhD Thesis]. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Yogiraj, V., Goyal, P. K., Chauhan, C. S., Goyal, A., & Vyas, B. (2014). Carica papaya Linn: An overview. *International journal of herbal medicine*, 2(5), 01–08.