

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica papaya*  
*Linn*) TERHADAP PERTUMBUHAN *Streptococcus pneumoniae*  
SECARA INVITRO**

**SKRIPSI**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

Siti Eva Alviani

2008260248

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2025**

**UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica papaya*  
*Linn*) TERHADAP PERTUMBUHAN *Streptococcus pneumoniae*  
SECARA INVITRO**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

Siti Eva Alviani

2008260248

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2025**

## HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

### FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

#### LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Siti Eva Alviani  
NPM : 2008260248  
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN PAPAYA  
(*Carica papaya Linn*) TERHADAP PERTUMBUHAN  
*Streptococcus pneumoniae* SECARA IN VITRO

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian  
Medan, 4 Desember 2024

Pembimbing,

(dr. Annisa, M.K.T)

NIDN: 011309001

## HALAMAN PERNYATAAN ORSINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik, yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Siti Eva Alviani  
Npm : 2008260248  
Judul penelitian : uji efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*  
*Linn*) terhadap pertumbuhan *Streptococcus*  
*pneumoniae* secara in vitro.

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat digunakan sebagaimana semestinya.

Medan, .....2025



(Siti Eva Alviani)



### HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Siti Eva Alviani

NPM : 2008260248

Judul : Uji Efektivitas Ekstrak Daun Papaya (*Carica Papaya Linn*)  
Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus Pneumoniae* Secara In  
Vitro.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

#### DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Annisa M.K.T)

Penguji 1

(dr. Ance Roslina, M.Kes., Sp.KKLP)

Penguji 2

(dr. Cut Mourisa, M.Biomed)

Mengetahui,



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K))

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

## KATA PENGANTAR

*Assalammu'alaikum warrahmatulahi wabarakatuh*

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* secara in vitro”.

Allhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penulisan skripsi ini, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, arahan, dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan penulisan ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang diberikan dalam penyusunan skripsi kepada :

1. dr. Siti Maslina Siregar, Sp.THT-KL(K) Selaku Dekan Fakultas Kedokteran.
2. dr. Desi Isnayati, M.Pd.Ked Selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
3. dr. Annisa, M.K.T yang telah bersedia menjadi dosen penguji saya yang telah menyempatkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan serta membrikan bimbingan selama penyusunan skripsi sehingga skripsi dapat terselesaikan.
4. dr. Ance Roslina, M.Kes.,Sp.KKLP yang bersedia menjadi penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. dr. Cut Mourisa, M.Biomed yang bersedia menjadi penguji dua dan memberikan banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
6. Kepada kedua orang tuaku tercinta, ayah Taufik Supardi dan ibunda Suriani yang selalu dan terus memberikan kasih sayang serta do'a yang tak pernah

putus, materi, motivasi, perhatian, dan juga pengorbanan sehingga skripsi ini dapat di selesaikan.

7. Kak Triana Neli Putri selaku laboran biokimia dan kak Endah Sri Muliani selaku laboran mikrobiologi yang turut membantu dalam pengerjaan penelitian.
8. Teman seperjuangan saya sekaligus sahabat di rumah kontrakan bahagia till Jannah Venia Dwi Ardhita, Rizky Fauziatul Hidayah, Mutiara Pratiwi Putri, Afriani Eka Mulyana yang selalu membantu, dan mendo'akan saya dalam pengerjaan skripsi ini.
9. Untuk teman sejawat Febri Anggraini, Zakia Himmiliyani, Anggi Aulia, Nabila calulla, Jihan Afifah, Putri Ridha dan seluruh teman seperjuangan dan angkatan 2020 yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah saling mendukung.
10. Yang tak kalah pentingnya yaitu diri sendiri yang sudah berjuang sampai skripsi ini selesai.

Demikian skripsi ini dibuat, Penulis menyadari bahwa masih ada kekurangan dalam skripsi ini, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran demi kesempurnaan sehingga skripsi ini dapat membrikan manfaat kepada penulis maupun pembaca, serta dapat menjadi refrensi untuk selanjutnya.

Medan, 2025

(Siti Eva Alviani)

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Siti Eva Alviani

NPM : 2008260248

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul : “Uji efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) terhadap pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* secara in vitro ”.

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 23 Januari 2025

Yang Menyatakan,



(Siti Eva Alviani)

## ABSTRAK

**Latar belakang :** *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) adalah bakteri gram positif yang memiliki lebih dari 90 serotipe, dengan 92 di antaranya telah diidentifikasi hingga saat ini. Bakteri ini dikenal sebagai penyebab utama pneumonia komunitas *Community Acquired Pneumoniae* (CAP) dan penyakit pneumokokus lainnya, seperti otitis media, meningitis, dan bakteremia. Tanaman digunakan dalam obat-obatan herbal untuk mencegah infeksi bakteri, terutama jika mengandung senyawa seperti flavonoid dan tanin. Salah satu contoh tanaman yang mengandung senyawa tersebut adalah daun pepaya (*Carica papaya* Linn). **Tujuan :** Penelitian ini untuk membuktikan efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* Linn) dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* secara in vitro. **Metodologi :** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Teknik pengukuran aktivitas antibiotik dilakukan dengan metode difusi cakram dengan menggunakan kelompok perlakuan yang mana masing-masing kelompok perlakuan terdapat 4 kali pengulangan yang terdiri dari kelompok positif, negatif, konsentrasi ekstrak 25%, 50%, 75%, dan 100%. Dilanjutkan dengan uji *shapiro wilk*, uji *kruskal wallis*, dan uji *man whitney*. **Hasil :** Daun pepaya (*Carica papaya* Linn) konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, eritromisin, aquabidest menghasilkan diameter rata-rata tertinggi pada konsentrasi 50% dengan nilai diameter zona hambat 10,15 mm. **Kesimpulan :** Dari penelitian yang dilakukan, konsentrasi ekstrak daun pepaya yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* ditemukan pada konsentrasi 50% menunjukkan bahan potensi senyawa ini sebagai agen antimikroba **Kata kunci :** Daun pepaya (*Carica papaya* Linn), *Streptococcus pneumoniae*.

## ABSTRACT

**Background:** *Streptococcus pneumoniae* (S. pneumoniae) is a gram-positive bacterium that has more than 90 serotypes, with 92 of them having been identified to date. This bacterium is known as the main cause of *community acquired pneumonia* (CAP) and other pneumococcal diseases, such as otitis media, meningitis, and bacteremia. Plants are used in herbal medicines to prevent bacterial infections, especially if they contain compounds such as flavonoids and tannins. One example of a plant that contains these compounds is papaya leaves (*Carica papaya* Linn). **Objective:** This study was to prove the effectiveness of papaya leaf extract (*Carica papaya* Linn) in inhibiting the growth of *Streptococcus pneumoniae* in vitro. **Methodology:** This study used an experimental method. The technique of measuring antibiotic activity was carried out using the disc diffusion method using treatment groups where each treatment group had 4 repetitions consisting of positive, negative groups, extract concentrations of 25%, 50%, 75%, and 100%. Continued with the *Shapiro Wilk* test, *Kruskal Wallis* test, and *Man Whitney* test. **Results:** Papaya leaves (*Carica papaya* Linn) concentrations of 25%, 50%, 75%, 100%, erythromycin, aquabidest produced the highest average diameter at a concentration of 50% with an inhibition zone diameter value of 10.15 mm. **Conclusion:** From the research conducted, the most effective concentration of papaya leaf extract in inhibiting the growth of *Streptococcus pneumoniae* was found at a concentration of 50% indicating the potential of this compound as an antimicrobial agent. **Keywords:** Papaya leaves (*Carica papaya* Linn), *Streptococcus pneumoniae*.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORSINALITAS .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	vi
Abstrak.....	viii
<i>Abstract</i> .....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tanaman Pepaya.....	4
2.2 Streptococcus Pneumoniae .....	6
a. Pneumonia .....	8
a) Patogenesis pneumonia.....	8
b) Manifestasi klinis pneumonia .....	9
b. Meningitis .....	10
a) Patogenesis meningitis.....	10
b) Manifestasi klinis .....	10
c. Otitis media.....	11
a) Patogenesis otitis media.....	11
b) Manifestasi klinis .....	11
a) $\beta$ -Laktam (sefalosporin) .....	12

2.5	Kerangka Teori.....	15
2.6	Kerangka Konsep .....	16
2.7	Hipotesis .....	16
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>17</b>
3.1	Definisi Operasional .....	17
3.2	Jenis Penelitian .....	18
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian .....	19
3.4	Jumlah Pengulangan .....	19
3.5	Teknik Pengumpulan Data .....	20
3.6	Alat dan Bahan Penelitian .....	21
3.6	Cara Kerja .....	22
3.7	Teknik Analisis Data .....	24
3.8	Alur Penelitian .....	25
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>26</b>
4.1	Hasil Pembahasan .....	26
4.1.1	Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Papaya ( <i>Carica papaya</i> Linn) ..	26
4.1.2	Hasil Uji Efektivitas Antibiotik Pada Ekstrak Daun Papaya ( <i>Carica</i> <i>Papaya</i> Linn) Terhadap Pertumbuhan <i>Streptococcus pneumoniae</i> Secara In Vitro.....	27
4.2	Analisis Data .....	28
4.2.1	Uji Normalitas Dan Homogenitas .....	28
4.2.2	Ujian Kruskal Wallis .....	28
4.2.3	Uji Normalitas One Way Annova.....	29
4.3	Pembahasan .....	29
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>32</b>
5.1	Kesimpulan .....	32
5.2	Saran.....	32
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>33</b>
<b>Lampiran .....</b>		<b>36</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	17
Tabel 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	19

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) adalah bakteri gram positif yang memiliki lebih dari 90 serotipe, dengan 92 di antaranya telah diidentifikasi hingga saat ini. Bakteri ini dikenal sebagai penyebab utama pneumonia komunitas *Community Acquired Pneumoniae* (CAP) dan penyakit pneumokokus lainnya, seperti otitis media, meningitis, dan bakteremia. Meskipun *S. pneumoniae* dapat berkolonisasi di nasofaring tanpa menimbulkan gejala, bakteri ini merupakan salah satu penyebab utama tingginya angka kematian dan morbiditas pada bayi, orang tua, dan individu dengan gangguan kekebalan tubuh.<sup>1</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO) Pneumonia adalah penyebab kematian menular terbesar pada anak-anak di seluruh dunia. Pneumonia menewaskan 740.180 anak di bawah usia 5 tahun pada tahun 2019, menyumbang 14% dari seluruh kematian anak di bawah 5 tahun tetapi 22% dari seluruh kematian pada anak berusia 1 hingga 5 tahun. Pneumonia menyerang anak-anak dan keluarga di mana pun, namun kematian tertinggi terjadi di Asia Selatan dan Afrika Sub-Sahara.<sup>2</sup> Menurut data kemenkes (kementerian kesehatan RI) pada tahun 2021 jumlah kasus pneumonia pada anak-anak dibedakan berdasarkan jenis kelamin dan rentang usia. Pada laki-laki usia 0-11 bulan tercatat 68.660 kasus, sedangkan pada perempuan usia 0-11 bulan didapatkan 60.740 kasus. Sementara itu pada laki-laki usia 12-59 bulan mencapai 148,401 dan pada perempuan usia 12-59 bulan mencapai 129,840 kasus.<sup>3</sup> Kasus pneumonia pada provinsi Sumatera Utara pada tahun 2022 dapat diketahui sebanyak 5.085 kasus atau 12,63% meningkat pesat dibandingkan dengan kasus pada tahun 2021 ditemukan sebanyak 1.858 kasus atau sekitar 4,60%, menurun dibandingkan dengan kasus pada tahun 2020 yaitu sebanyak 5.561 kasus atau sekitar 12,52%.<sup>4</sup>

Ada banyak tanaman yang dapat dijadikan obat-obatan herbal, tanaman yang digunakan merupakan daun, batang, buah, dan bijinya. Tanaman digunakan dalam obat-obatan herbal untuk mencegah infeksi bakteri, terutama jika mengandung senyawa seperti flavonoid dan tanin. Salah satu contoh tanaman yang mengandung senyawa tersebut adalah pepaya (*Carica papaya Linn*). Pepaya merupakan tanaman yang tergolong dalam famili *Caricaceae* ini hampir seluruh bagiannya dapat dimanfaatkan manusia untuk dijadikan makanan atau untuk keperluan pengobatan tradisional seperti buah, akar, bunga, dan salah satunya daunnya. Tanaman pepaya mengandung berbagai macam senyawa kimia yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antiseptic, antijamur, dan antibakteri dimana golongan senyawa yang terkandung antara lain yaitu alkaloid, saponin, flavonoid, terpenoid, dan tanin.<sup>5</sup> Untuk itu peneliti ingin membuktikan kebenaran efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian ringkas dalam latar belakang di atas memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan berikut :

Apakah pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae*?

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini untuk membuktikan efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* secara in vitro.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi konsentrasi ekstrak daun papaya yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae*.
2. Membandingkan efektivitas ekstrak daun papaya dengan antibiotik yang sudah ada untuk menentukan apakah ekstrak tersebut memiliki potensi sebagai alternatif terapeutik.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Bagi Peneliti

Mengetahui efektivitas ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) dalam menghambat *Streptococcus pneumoniae*.

### 1.4.2 Bagi Pembaca

Penelitian ini dapat dijadikan wawasan tentang potensi daun papaya sebagai agen antibakteri. Jika ekstrak daun papaya efektif, ini dapat membuka peluang baru untuk menggunakan bahan alami dalam pengobatan infeksi bakteri.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tanaman Papaya (*Carica papaya Linn*)**

Tanaman papaya (*Carica papaya Linn*) merupakan tanaman yang memiliki pohon yang berbatang basah, tumbuh tegak, umumnya tidak bercabang atau jika ada hanya sedikit. Memiliki daun tunggal yang menyirip lima dengan enam tangkai yang panjang dan berlubang pada bagian tengah. Tinggi pada pohonnya sekitar 5-10 meter, bentuk buah bulat hingga memanjang, dengan ujung biasanya meruncing, warna buah ketika muda hijau gelap, dan setelah masak berwarna kuning.<sup>5</sup>

##### **2.1.1 Taksonomi Daun Papaya (*Carica papaya Linn*)**

Kingdom : *Plantae*  
Genus : *Carica*  
Ordo : *Brassicales*  
Famili : *Caricacea*  
Spesies : *Carica papaya Linnaeus*.<sup>6</sup>

##### **2.1.2 Kandungan Senyawa Daun Papaya (*Carica papaya Linn*)**

###### **a. Flavonoid**

Senyawa flavonoid hanya ditemukan pada buah-buahan dan sayuran yang memiliki manfaat sebagai biokimia dan antioksidan. Senyawa banyak digunakan sebagai antibakteri yang baik dikarenakan memiliki senyawa kompleks terhadap protein ekstra seluler yang dapat merusak membran sel pada bakteri.<sup>7</sup>

Flavonoid bertindak sebagai agen bakterisida dan bakteristatik dengan merusak membran sitoplasma melalui mekanisme perforasi dan mengurangi fluiditas membran, menghambat metabolisme energi, serta sintesis asam nukleat terhadap berbagai mikroorganisme.<sup>7</sup>

Selain itu, mekanisme aksi flavonoid melibatkan efek penghambatan pada proses sintesis membran sel dan sintesis dinding sel. Protein sel jamur akan mengalami denaturasi akibat flavonoid, yang mengakibatkan kerusakan pada dinding sel, dan lapisan lipid akan terganggu karena aktivitas flavonoid.<sup>6</sup>

**b. Alkaloid**

Mekanisme dasar dari aktivitas antibakteri alkaloid secara bertahap telah ditemukan terkait dengan struktur kimianya yang unik. Alkaloid menghambat pertumbuhan bakteri melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan sintesis asam nukleat dan protein bakteri, modifikasi permeabilitas membran sel bakteri, kerusakan pada membran sel dan dinding sel, penghambatan metabolisme bakteri, serta penghambatan pompa efflux.<sup>8</sup>

**c. Saponin**

Saponin merupakan senyawa aktif dan kuat, saponin bekerja sebagai antibakteri dengan mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri lisis. Mekanisme kerja dari saponin sebagai antibakteri termasuk dalam kelompok antibakteri yang mengganggu permeabilitas membran sel bakteri, yang mana nantinya akan mengakibatkan kerusakan membran sel dan akan menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri yaitu protein, asam nukleat, dan nukleotida. Hal inilah yang akhirnya akan mengakibatkan sel bakteri mengalami lisis. Saponin juga diduga memiliki aktivitas antibakteri dengan cara berinteraksi dengan kolesterol membran sel sehingga nantinya akan menciptakan pori-pori dan akhirnya akan memaksa membran sel pecah.<sup>9</sup>

**d. Tanin**

Senyawa tannin merupakan salah satu senyawa fenol yang berupa senyawa kompleks dalam membentuk campuran polifenol yang sukar untuk dipisahkan. Senyawa ini memiliki sifat yang sama dengan flavonoid sebagai antibakteri yang dapat merusak membran

sel pada bakteri. Senyawa ini banyak ditemukan pada bagian tanaman sebagai alat perlindungan dan juga banyak dimanfaatkan sebagai bahan peptisida.<sup>7</sup>

## **2.2 *Streptococcus Pneumoniae***

### **2.2.1 Definisi *Streptococcus pneumoniae***

*Streptococcus pneumoniae* atau biasanya disebut dengan pneumokokus adalah bakteri dengan kokus gram positif yang mana bakteri ini biasanya sering ditemukan secara berpasangan namun, dapat juga ditemukan dalam keadaansatuan atau dengan rantai pendek. Bakteri ini merupakan salah satu bakteri non motil yang tidak berspora dengan kapsul polisakarida. *Streptococcus pneumoniae* memiliki beberapa kesamaan dengan bakteri spesies *streptococcus* lainnya. Yaitu tidak memiliki enzim katalase dan biasanya dapat memfermentasi glukosa menjadi asam laktat. Namun pada bakteri *streptococcus pneumoniae* tidak memiliki protein M, kemudian tidak dapat menghidrolisis inulin, dan dinding selnya terdiri dari peptidoglikan dan asam teichoic.<sup>10</sup>

*Streptococcus pneumoniae* diselubungi oleh kapsul polisakarida yang mana nantinya akan menghasilkan beberapa serotipe antigen. Strain *Streptococcus pneumoniae* yang terdapat kapsul biasanya bersifat patogen pada manusia dan hewan coba, sedangkan strain *streptococcus pneumoniae* yang tidak memiliki kapsul umumnya bersifat *avirulent*, yang mana kapsul yang dimaksud merupakan salah satu faktor virulensi yang nantinya akan berperan penting dalam invasi bakteri. Pada proses fagositosis bakteri, kapsul akan menghambat terjadinya opsonisasi bakteri oleh komplemen C3b. Hingga saat ini, sudah di temukan adanya sekitar 90 jenis kapsul pada *streptococcus pneumoniae*.<sup>10</sup>

### 2.2.2 Taksonomi *Streptococcus pneumoniae*

Salah satu bakteri yang menyebabkan infeksi adalah *Streptococcus pneumoniae*. Berikut klasifikasi bakteri *Streptococcus pneumoniae* :

Phylum	: <i>Firmicutes</i>
Class	: <i>Bacilli</i>
Order	: <i>Lactobacillales</i>
Family	: <i>Streptococcaceae</i>
Genus	: <i>Streptococcus</i>
Species	: <i>Streptococcus pneumoniae</i> . <sup>11</sup>

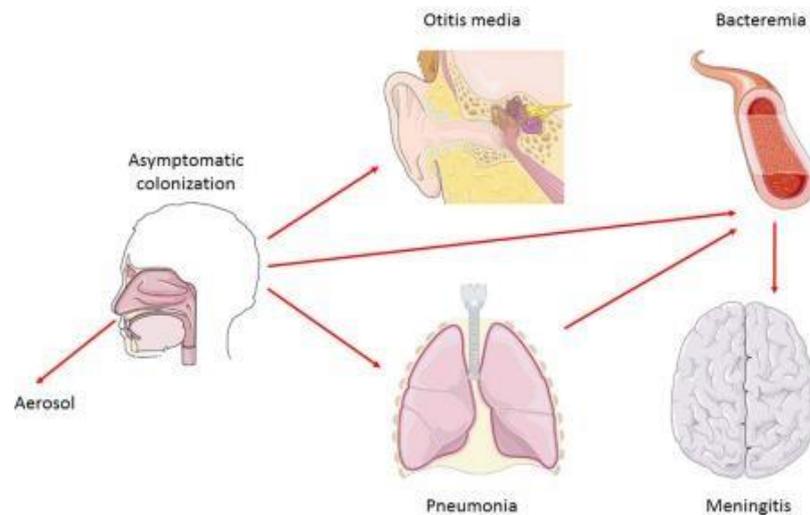
### 2.2.3 Patogenesis *Streptococcus pneumoniae*

Patogenesis pneumokokus melibatkan penyebaran bakteri ke paru-paru, darah, telinga tengah, sistem saraf pusat, atau lokasi lainnya. Proses ini dipengaruhi oleh kerentanan inang, pengaturan ekspresi gen bakteri, serta peluang untuk interaksi antara *S. pneumoniae* dan komponen inang. Pada pneumonia pneumokokus, neuraminidase (NanA) berperan penting dalam pemecahan asam sialat dari reseptor glikoprotein pada sel inang, yang memfasilitasi perlekatan *S. pneumoniae* pada sel epitel saluran pernapasan. Pneumonia pneumokokus ditandai dengan peradangan paru-paru akibat faktor-faktor bakteri yang memicu respons sitokin proinflamasi dan perekrutan sel imun. Selain itu, sitolisin yang bergantung pada kolesterol, pneumolysin, turut berkontribusi pada efek inflamasi ini serta berfungsi membentuk pori-pori di membran sel eukariotik.<sup>12</sup>

### 2.2.4 Penyakit Akibat *Streptococcus pneumoniae*

Penyebaran dan perkembangan infeksi *S. pneumoniae* terjadi ketika pneumokokus berada di nasofaring dan seringkali tidak menimbulkan gejala pada orang yang sehat. Bakteri ini menyebar melalui aerosol dari nasofaring orang yang terinfeksi. Pneumokokus dapat berpindah dari nasofaring ke berbagai jenis jaringan tubuh. Pada anak-anak, infeksi ini biasanya menyebabkan otitis media. Penyakit invasif sering kali dimulai di paru-paru dan kemudian menyebar ke aliran darah, dengan komplikasi paling serius berupa meningitis. Perubahan dari kolonisasi tanpa

gejala menjadi penyakit invasif pada individu sehat umumnya terjadi ketika pertahanan kekebalan bawaan mengalami gangguan.<sup>13</sup>



Gambar 1.1 Penyakit Akibat *Streptococcus pneumoniae*.<sup>13</sup>

#### a. Pneumonia

Pneumonia dapat didefinisikan sebagai infeksi paru-paru yang secara khas melibatkan rongga alveolus. Keberadaan mikroorganisme di rongga alveolus tanpa disertai respons peradangan merupakan kolonisasi dan bukan merupakan pneumonia. Berbagai jenis infeksi lain juga dapat memengaruhi paru-paru dan dapat diklasifikasikan menurut lokasi infeksi utamanya. Pada pasien dengan penyakit paru kronis (misalnya, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK)), infeksi bronkus sering kali mengakibatkan eksaserbasi penyakit paru yang mendasarinya.<sup>14</sup>

##### a) Patogenesis pneumonia

Paru-paru tidak bersifat steril dan mengandung mikrobioma normal, termasuk bakteri seperti *Streptococcus* spp dan *Mycoplasma* spp, yang biasanya dikendalikan oleh sistem pertahanan paru. Gangguan pada sistem pertahanan ini dapat menyebabkan pertumbuhan mikroorganisme patogen, baik dengan menggantikan flora normal atau menyebabkan pertumbuhan berlebihan flora residen, yang berpotensi menimbulkan infeksi. Infeksi virus sebelumnya pada saluran pernapasan

dapat memicu ketidakseimbangan mikrobioma paru, memberikan peluang bagi patogen bakteri untuk berkembang.<sup>14</sup>

Peradangan akut yang disebabkan oleh respons imun terhadap infeksi mengakibatkan infiltrasi sel-sel inflamasi ke dalam ruang alveolar, yang dapat terdeteksi sebagai konsolidasi pada pemeriksaan radiologis. Jenis sel inflamasi yang dominan biasanya sesuai dengan patogen penyebab: neutrofil untuk infeksi bakteri, limfosit untuk infeksi virus, dan peradangan granulomatosa untuk infeksi mikobakteri serta jamur. Respons sitokin sistemik mengakibatkan gejala khas infeksi seperti demam, mialgia, dan peningkatan kadar protein C-reaktif. Mikroorganisme biasanya masuk ke paru-paru melalui mikroaspirasi. Penyebaran melalui darah dari bagian tubuh lain dan penyebaran langsung dari sumber yang berdekatan lebih jarang terjadi. Berbagai faktor inang yang meningkatkan risiko pneumonia telah diidentifikasi, umumnya dengan mengurangi pertahanan tubuh. Beberapa obat non-imunosupresif juga terkait dengan pneumonia, meskipun mekanisme pastinya belum sepenuhnya dipahami. Pasien dengan sistem imun yang terganggu tidak hanya berisiko lebih tinggi terkena pneumonia, tetapi juga menghadapi kemungkinan patogen yang lebih beragam. Dengan berkembangnya terapi yang memodifikasi sistem imun (seperti antibodi monoklonal dan penghambat tirosin kinase), pasien dengan berbagai tingkat integritas imun semakin banyak dijumpai.<sup>14</sup>

#### **b) Manifestasi klinis pneumonia**

Tanda dan gejala dari pneumonia secara umum dapat dibagi menjadi beberapayaitu :

- Manifestasi non spesifik infeksi dan adanya toksisitas yaitu berupa demam, sakit kepala, iritabel, gelisah, malaise, penurunan nafsu makan, dan adanyakeluhan gastro intestinal
- Adapaun gejala umum yang dapat dirasakan penderita yaitu berupa demam, sesak nafas, nadi dapat berdenyut lebih cepat atau biasanya terjadi peningkatan denyut nadi
- Tanda terjadinya pneumonia berupa retraksi (terjadinya penarikan

dinding dada bagian bawah ke dalam saat bernafas bersamaan dengan peningkatan frekuensi nafas), perkusi pekak, fremitus melemah, dan suara nafas melemah.<sup>15</sup>

## **b. Meningitis**

Meningitis bakterial merupakan peradangan pada meningen, terutama pada araknoid dan piamater, yang disebabkan oleh invasi bakteri ke ruang subaraknoid. Pada kondisi ini, leukosit direkrut ke dalam cairan serebrospinal.<sup>16</sup>

### **a) Patogenesis meningitis**

Penularan virus ke tubuh manusia dapat terjadi melalui dari berbagai jalur, dengan sejumlah mekanisme pertahanan yang berfungsi untuk menghambat penyebaran lebih lanjut. Replikasi virus sering dimulai di jaringan limfoid padat tempat terjadinya infeksi, yang dapat bertindak sebagai reservoir dan menyebabkan viremia sekunder. Viremia sekunder umumnya dapat menyebabkan penyebaran virus ke sistem saraf pusat. Virus dapat memasuki sistem saraf pusat dengan melewati sawar darah otak melalui sel endotel kapiler serebral, yang dilindungi oleh leukosit, dengan penyebaran langsung melalui saraf olfaktorius, epitel pleksus koroid, atau sepanjang saraf perifer. Proses ini dapat memicu proliferasi sel mononuklear, penyajian antigen virus oleh sel mononuklear kemudian mendorong masuknya sel imun, yang menyebabkan pelepasan sitokin, perubahan permeabilitas, dan masuknya imunoglobulin serum. Imunitas humoral dan imunitas seluler sama-sama berperan dalam melindungi inang dan menghilangkan virus dari sistem saraf perifer. Proses inflamasi ini menyebabkan tanda-tanda klinis seperti iritasi akar saraf yang sering terlihat pada meningitis, termasuk kekakuan leher dan temuan pada pemeriksaan fisik. Respons inflamasi yang berkembang dapat mengakibatkan vaskulitis, nekrosis sel, dan edema serebral.<sup>17</sup>

### **b) Manifestasi klinis**

Meningitis bakterial akut ditandai oleh triad klinis berupa demam, nyeri kepala yang parah, dan kekakuan leher, sering kali juga disertai

dengan kejangumum dan gangguan kesadaran. Tanda-tanda brudzinski dan kernig juga mungkin terlihat dan memiliki makna klinis yang serupa dengan kekakuan leher, tetapi tidak selalu mudah ditemukan secara konsisten.<sup>16</sup>

### **c. Otitis media**

Otitis media (OM), atau radang telinga tengah yang melibatkan rongga telinga tengah dan tulang-tulang pendengaran, istilah umum yang mencakup beberapa kondisi seperti otitis media akut (OMA), dan otitis media supuratif kronis (OMSK). Kedua kondisi ini sangat terkait dan dapat saling tumpang tindih. OM adalah salah satu penyakit yang paling umum terjadi pada anak-anak.<sup>18</sup>

#### **a) Patogenesis otitis media**

Patofisiologi OM (otitis media) bersifat multifaktorial, melibatkan disfungsi tuba eustachius, reaksi alergi, dan gangguan kekebalan lokal yang disebabkan oleh bakteri patogen atau komponen bakteri yang persisten. Dalam setahun terakhir, beberapa studi telah menyoroti peran neurotransmitter inflamasi, yaitu sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-8. Sitokin-sitokin ini berperan dalam mengatur proses molekuler yang menyebabkan perubahan patologis di telinga tengah pada tahap awal penyakit, seperti infiltrasi sel-sel inflamasi ke jaringan, sekresi mucus yang berlebihan, dan akumulasi cairan di telinga tengah.<sup>19</sup>

#### **b) Manifestasi klinis**

Pasien akan mengeluhkan penurunan pendengaran, yang umumnya ringan dan dapat dideteksi melalui audiogram. Selain itu, mungkin juga merasakan telinga terasa tersumbat atau mendengar suara sendiri dengan lebih keras atau berbeda (diplacusia binauralis) pada telinga yang terkena. Rasa nyeri di telinga (otalgia) sering kali juga ringan.<sup>18</sup>

## **2.2.5 Antibiotik**

Hampir semua orang akan mengkonsumsi antibiotik paling tidak satu kali dalam hidupnya. Mulai dari nyeri menelan akibat infeksi tenggorokan, demam dengan kenaikan tanda infeksi pada pemeriksaan darah, hingga penyakit berat seperti sepsis, semua memerlukan antibiotik untuk penanganannya. Untuk melindungi tubuh manusia dari bakteri patogen, sejumlah besar senyawa antimikroba telah dikembangkan yang menargetkan titik kerentanan pada bakteri. Antibiotik ini dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori besar berdasarkan yaitu: (1) antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri, (2) antibiotik yang menghalangi produksi protein baru, dan (3) antibiotik yang menargetkan DNA atau replikasi DNA.<sup>20</sup>

**a)  $\beta$ -Laktam (sefalosporin)**

Antibiotik  $\beta$ -laktam dapat dianggap sebagai inhibitor PBP (penicillin-binding proteins) yang biasanya bertanggung jawab merakit lapisan peptidoglikan di sekitar sebagian besar bakteri. Cincin  $\beta$ -laktam diduga meniru bagian D-alanil-D-alanin dari rantai samping peptida yang biasanya diikat oleh PBP, sehingga PBP berinteraksi dengan cincin  $\beta$ -laktam dan menghambat sintesis peptidoglikan baru. Gangguan pada lapisan peptidoglikan ini akhirnya menyebabkan lisis bakteri.<sup>20</sup>

Sefalosporin adalah kelas antibiotik  $\beta$ -laktam yang digunakan untuk mengobati berbagai infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif dan gram negatif. Terdapat lima generasi sefalosporin, masing-masing dengan kemampuan berbeda dalam mengatasi infeksi seperti infeksi kulit, pneumonia, meningitis, dan lain-lain. Kategorisasi sefalosporin menjadi lima generasi didasarkan pada spektrum cakupannya terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Berikut adalah rincian tiap generasi:<sup>21</sup>

1. **Generasi pertama** meliputi sefazolin, sefalotin, sefapirin, sefradin, sefadroksil, dan sefalexin. Sefalosporin generasi ini efektif terhadap sebagian besar bakteri gram positif, seperti stafilokokus spp dan streptokokus spp, tetapi kurang efektif terhadap bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif yang sensitif meliputi *P. mirabilis*, *E. coli*, dan *K. pneumoniae*. Umumnya,

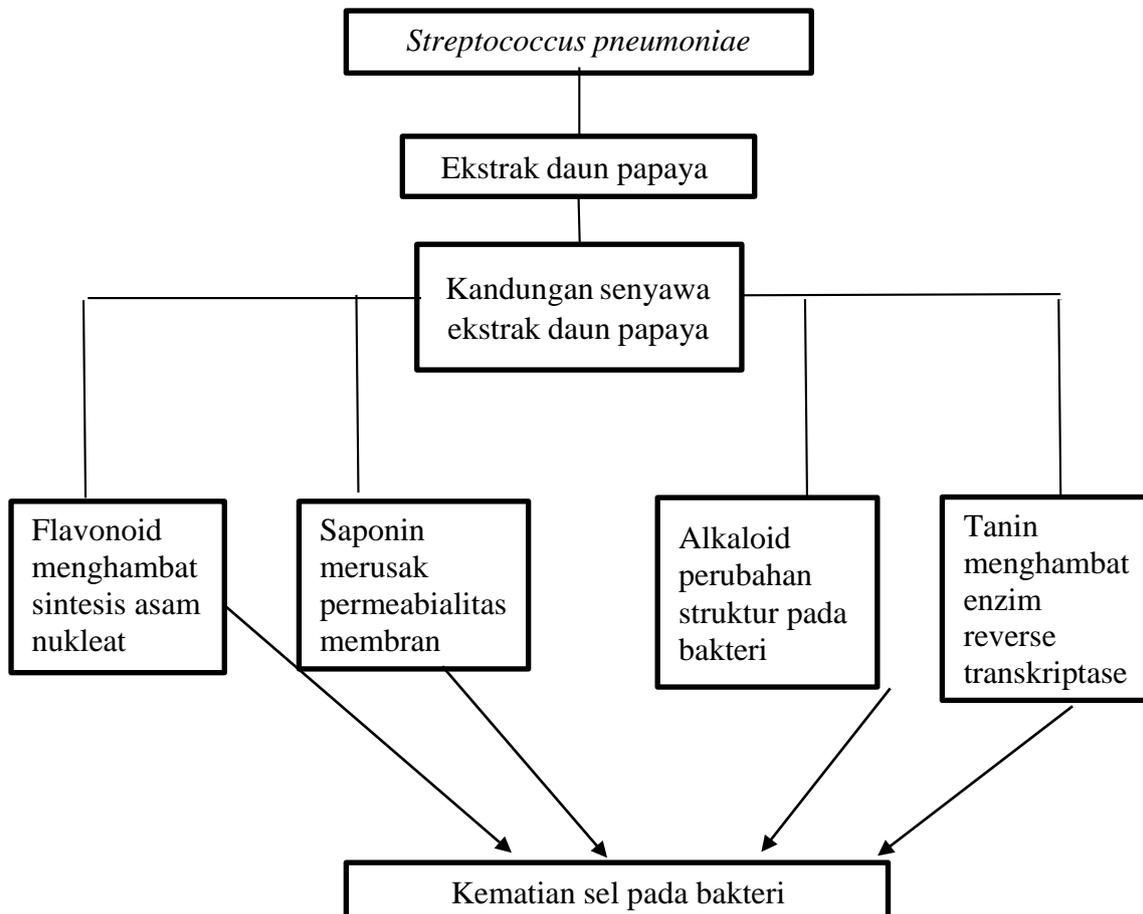
sefalosporin generasi pertama yang diberikan secara oral digunakan untuk infeksi kulit dan jaringan lunak yang tidak rumit.<sup>21</sup>

2. **Generasi kedua** terdiri dari dua subkelompok-subkelompok generasi kedua dan subkelompok sefamisin. Contoh dari subkelompok generasi kedua adalah sefuroksim dan sefprozil, sementara subkelompok sefamisin mencakup sefmetazol, sefotetan, dan sefoksitin. Sefuroksim memiliki cakupan lebih luas terhadap *H. influenzae* dan juga digunakan untuk penyakit Lyme pada wanita hamil dan anak-anak. Sefamisin lebih efektif terhadap spesies *Bacteroides*. Sefalosporin generasi kedua memiliki aktivitas yang lebih rendah terhadap kokus gram positif dibandingkan generasi pertama tetapi lebih efektif terhadap basil gram negatif. Sefalosporin ini sering diresepkan untuk infeksi pernapasan serta infeksi lain mirip dengan generasi pertama, termasuk infeksi saluran pernapasan, saluran genitourinari, dan profilaksis bedah. Selain bakteri gram negatif yang dicakup oleh generasi pertama, generasi kedua juga efektif terhadap *H. influenzae*, *E. aerogenes*, *N. spp*, dan *S. marcescens*.<sup>21</sup>
3. **Generasi ketiga** meliputi sefotaksim, seftazidim, sefdinir, seftriakson, sefpodoksim, sefooperazon, dan sefiksim. Generasi ini memiliki cakupan yang lebih luas terhadap bakteri gram negatif dan sering digunakan untuk infeksi gram negatif yang resistan terhadap sefalosporin generasi pertama dan kedua. Sefalosporin generasi ketiga, terutama seftriakson dan sefotaksim, dapat menembus sawar darah-otak dan efektif terhadap bakteri dalam cairan serebrospinal. Seftriakson digunakan untuk mengobati meningitis yang disebabkan oleh *H. influenzae*, *N. meningitidis*, atau *S. pneumoniae*, serta gonore dan penyakit Lyme. Sefalosporin ini juga sangat efektif terhadap *P. aeruginosa*.<sup>21</sup>
4. **Generasi keempat** hanya mencakup sefepim. Sefepim adalah

antimikroba dengan spektrum luas dan mampu menembus cairan serebrospinal. Dengan tambahan gugus amonium kuarterner, sefepim dapat lebih baik menembus membran luar bakteri gram negatif. Sefepim memiliki cakupan serupa dengan sefotaksim dan seftriakson, termasuk *S. pneumoniae* dan MSSA, serta cakupan penting terhadap *P. aeruginosa*. Selain itu, sefepim juga efektif terhadap basil gram negatif yang menghasilkan  $\beta$ -laktamase.<sup>21</sup>

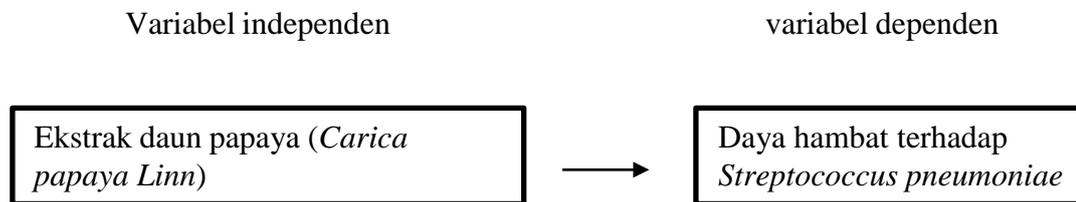
5. **Generasi kelima** terdiri dari seftarolin dan seftobiprol. Seftarolin adalah antimikroba dengan spektrum luas yang mencakup bakteri gram positif dan gram negatif, serta memiliki keunggulan khusus dalam melawan *S. aureus* yang resistan terhadap methicillin (MRSA). Seftarolin juga efektif terhadap *L. monocytogenes* dan *E. faecalis*, meskipun tidak mencakup *P. aeruginosa*.<sup>21</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *streptococcus pneumoniae* secara in vitro.

**BAB III**  
**METODE PENELITIAN**

**3.1 Definisi Operasional**

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara ukur	Hasil ukur	Skala ukur
<i>Variabel independent :</i>	Ekstrak kental dari daun papaya ( <i>Carica papaya</i> Linn) yang diperoleh melalui proses maserasi. Berbagai konsentrasi ekstrak daun papaya ( <i>Carica papaya</i> Linn) didapatkan dengan proses maserasi dengan menggunakan etanol 96% serta dinyatakan dalam persen (%) masing-masing.	Membuat ekstrak daun papaya ( <i>Carica papaya</i> Linn) dengan cara melakukan perhitungan untuk mengatur konsentrasi menggunakan rumus :	Didapatkan ekstrak daun papaya ( <i>Carica papaya</i> Linn) dengan konsenrasi :	Ordinal
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25%</li> <li>• 50%</li> <li>• 75%</li> <li>• 100%</li> </ul>		
	Konsentrasi dibuat dengan cara pengenceran dan	$M1 \times V1 = M2 \times V2.$		

---

dibentuk sediaan cair.

Pada penelitian ini dipakai konsentrasi : 25%, 50%, 75%, dan 100%.

<i>Variabel</i>	Daya hambat dari	Menghitung	Diameter	Ratio
<i>dependent :</i>	bakteri	diameter zona	zona jernih	
Daya hambat pertumbuhan bakteri	<i>Streptococcus pneumoniae</i> adalah diameter zona jernih yang terlihat di sekitar pada media pertumbuhan bakteri.	adalah media pertumbuhan bakteri dengan menggunakan jangka sorong.	pada media pertumbuhan bakteri. Dalam ukuran satuan milimeter (mm).	

---

### 3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan rancangan penelitian yang dipilih adalah menggunakan enam kelompok sebagai objek di antaranya kelompok perlakuan yaitu ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100% dan kelompok kontrol yaitu ceftriaxone sebagai kontrol positif dan aquades sebagai kontrol negatif. Pada kelompok perlakuan dilakukan pengukuran setelah hasil pengukuran tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil kelompok kontrol.

### 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Tabel 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Kegiatan	Juni	Juli	Agustus	September	Oktober	November
Penyusunan Proposal						
Sidang Proposal						
Penelitian						
Analisis dan Evaluasi						
Menyusun hasil dan kesimpulan						

#### 3.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium mikrobiologi, laboratorium biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan laboratorium herbarium Universitas Sumatera Utara pada bulan September 2024.

#### 3.4 Jumlah Pengulangan

Pengulangan jumlah sampel penelitian adalah 4 plate yang terdiri dari 6 kelompok-kelompok perlakuan yaitu 4 konsentrasi ekstrak daun pepaya, yaitu 25%, 50%, 75%, dan 100%. Kelompok kontrol positif (ceftriaxone) dan kontrol negatif (aquades) untuk pengulangan sampel rumus yang akan digunakan adalah rumus Federer.

Rumus Federer :

$(n-1)(t-1) \geq 15$	keterangan
$(n-1)(t-1) \geq 15$	n : banyak pengulangan
$(n-1)(6-1) \geq 15$	t : perlakuan
$(n-1)(5) \geq 15$	
$(5n-5) \geq 15$	
$(5n) \geq 20$	
$n \geq 4$	

penelitian ini menggunakan 4 kali pengulangan. Maka total sampel pada penelitian adalah 24 sampel.

Kelompok 1 : Ceftriaxone sebagai kontrol positif = 4 pengulangan

Kelompok 2 : Aquadest sebagai kontrol negatif = 4 pengulangan

Kelompok 3 : Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) konsentrasi 25% = 4 pengulangan

Kelompok 4 : Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) konsentrasi 50% = 4 pengulangan

Kelompok 5 : Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) konsentrasi 75% = 4 pengulangan

Kelompok 6 : Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) konsentrasi 100% = 4 pengulangan

### 3.5 Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data berdasarkan hasil ukur dari diameter zona hambat pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* dengan menggunakan jangka sorong. Data yang diambil adalah data primer. Kategori kekuatan zat antibakteri berdasarkan diameter zona hambat. Diameter dan Kekuatan Daya Hambat :<sup>22</sup>

- $\geq 27$  mm : Sensitif
- 25 - 26 mm : Intermediate
- $\leq 24$  mm : Resistensi

### 3.6 Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang di gunakan :

- a. Autoklaf
- b. Cawan petri
- c. Gelas ukur
- d. Beker glass
- e. Labu Erlenmeyer
- f. Jangka sorong
- g. Waterbath
- h. Kain flannel
- i. Spritus
- j. Ose/ lidi pengaduk
- k. Pipet tetes mikro
- l. Timbangan analitik
- m. Kaca arloji
- n. Magnetic stirrer
- o. Labu ukur
- p. Kertas whatman
- q. Inkubator
- r. Spatula
- s. Kertas saring
- t. Oven
- u. Cotton swab
- v. Pinset steril
- w. Laminar flow Bahan yang digunakan :
  - a. Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%.
  - b. Koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae*
  - c. Larutan fisiologi NaCl 0,9%
  - d. Aquades

- e. Ceftriaxone
- f. Muller hinton agar (MHA)

### 3.6 Cara Kerja

#### 3.6.1 Pembuatan Ekstrak

Daun papaya (*Carica papaya Linn*) diperoleh di halaman rumah di Jl. Sempurna ujung Medan, kemudian daun akan diidentifikasi terlebih dahulu di laboratorium herbarium Universitas Sumatera Utara setelah dilakukan identifikasi maka selanjutnya daun tersebut dibuat ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*). Metode yang digunakan dalam mengekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) adalah metode maserasi. Dalam metode maserasi menggunakan pelarut etanol sebanyak 96%. Sebanyak 100 gr daun papaya (*Carica papaya Linn*) di kumpulkan terlebih dahulu lalu di bersihkan dengan air mengalir dan kemudian di potong tipis-tipis. Dikeringkan hingga benar-benar kering di udara terbuka dan kemudian dihaluskan (simplisia) menggunakan blender. Serbuk kemudian dimaserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter dalam bejana tertutup rapat selama 3 hari sambil sesekali diaduk atau digoyangkan. Selanjutnya dilakukan penyaringan dengan saringan untuk memisahkan filtrat dari ampas. Ampas daun papaya (*Carica papaya Linn*) dimaserasi kembali dan diulang sebanyak 3 kali dengan 2 liter etanol 96% agar dapat dipastikan zat aktif daun papaya (*Carica papaya Linn*) terekstraksi secara sempurna.

Hasil yang di peroleh disaring dengan kertas saring. Filtrat dipekatkan dengan menguapkan pada suhu 50°C menggunakan rotary evaporator sampai didapatkan ekstrak kental yang bebas dari pelarut. Ekstrak yang dihasilkan selanjutnya diencerkan, pengenceran dilakukan dengan menggunakan rumus  $M1 \times V1 = M2 \times V2$ .

### 3.6.2 Uji Fitokimia

- a. Uji Flavonoid sampel uji dilarutkan dalam pelarut yang dilakukan dalam ekstraksi (metanol) sebanyak 2 ml. Kemudian ditetesi FeCl<sub>3</sub>, dan dikatakan positif apabila terdapat perubahan menjadi merah, hijau atau biru.
- b. Uji alkaloid sampel dilarutkan dalam 10 mL HCl, kemudian dipanaskan sambil terus diaduk. Kemudian dilakukan pendinginan dan dimasukkan serbuk NaCl sebanyak 1 sendok spatula, kemudian dihomogenkan dan disaring. Uji dikatakan positif apabila terdapat endapan.
- c. Uji saponin sampel dilarutkan dalam aquades sebanyak 5 ml kemudian dikocok. Uji dikatakan positif apabila terdapat busa yang tidak hilang dalam pengocokan.
- d. Uji Tanin sebanyak 1 ml sampel ditambahkan dengan 5 ml aquadest kemudian dipanaskan pada suhu 50°C selama 5 menit. Larutan kemudian disaring dan filtratnya ditambahkan 5 tetes FeCl<sub>3</sub> 1%. Adanya warna birutua atau hijau kehitaman yang terjadi menunjukkan adanya tanin.

### 3.6.3 Uji Daya Hambat (Difusi)

Pada penelitian ini digunakan uji daya hambat dengan menggunakan metode difusi atau *dith-plate techniqie*. Menyiapkan kertas cakram berdiameter 6,28 mm yang dibuat dari kertas *Whatman*. Tiap-tiap cakram sebelumnya dipanaskan dalam oven pada suhu 70°C selama 15 menit agar steril, selanjutnya kertas cakram kosong yang steril dimasukan kedalam masing-masing konsentrasi daun pepaya (*Carica papaya Linn*) 25%, 50%, 75%, 100% selama 15 menit agar ekstrak dapat terserap kedalam cakram dengan baik. Buat suspensi koloni bakteri *Streptococcus pneumoniae*, kemudian dimasukan kedalam medium cair dalam tabung reaksi, kemudian didiamkan selama 2-3 jam pada suhu 37°C dan disesuaikan kekeruhan bakteri pada tabung reaksi dengan kekeruhan *Mc Farland*.

Dengan menggunakan *cotton swab* steril dan mencelupkan ke dalam media cair yang berisi bakteri, kemudian diusapkan ke permukaan Muller Hinton Agar. Sebarkan secara merata pada permukaan agar, selanjutnya didiamkan 3-5 menit. Meletakkan kertas cakram ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) 25%, 50%, 75%, 100%, antibiotik ceftriaxone dan aquadest pada permukaan agar yang sudah disebarkan koloni *Streptococcus pneumoniae* dengan menggunakan pinset steril dan menekan sedikit agar melekat dengan baik, kemudian inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Selanjutnya ukur diameter zona hambat disekitar kertas cakram dengan menggunakan jangka sorong dalam satuan milimeter.<sup>20</sup>

### 3.7 Teknik Analisis Data

#### a. Uji One Way Annova

Uji ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan dalam setiap konsentrasi ekstrak. Syarat agar dapat dilakukan pengujian ini adalah data terdistribusi normal atau data-data terdistribusi normal setelah dilakukan transformasi data dan bervarians normal. Jika ternyata data tidak normal, maka selanjutnya dilakukan uji Kruskal Wallis.

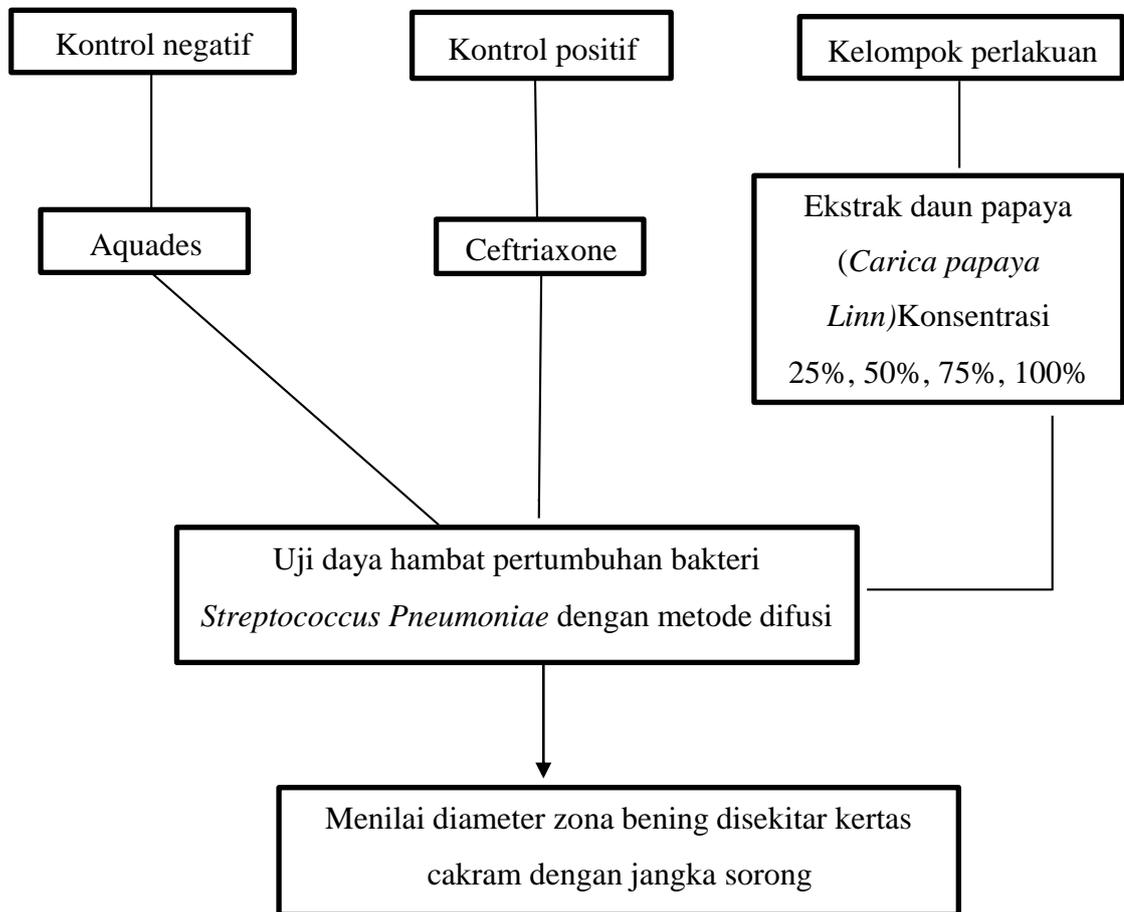
#### b. Uji Kruskal Wallis

Uji ini dilakukan jika data yang ditemukan tidak normal baik berdistribusi atau variannya. Uji ini bertujuan untuk membandingkan mean lebih dari 2 kelompok.

#### c. Uji Mann Whitney

Uji ini dilakukan untuk mengetahui mean antara 2 kelompok merupakan *post-hoc* dari Uji Kruskal Wallis.

### 3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara serta telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan nomor 1294/KEPK/FKUMSU/2024.

Penelitian ini menggunakan sampel bakteri *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 yang didapatkan dari Laboratorium Kesehatan Jalan Bioteknologi Medan. Pada penelitian ini dilakukan dengan 4 kali pengulangan dan masing-masing pengulangan terdapat 6 kelompok perlakuan yaitu, kontrol positif (ceftriaxone), kontrol negatif (aquadest), ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100% yang didiamkan selama 1 kali 24 jam. Perlakuan tersebut didapatkan diameter daya hambat kelompok perlakuan terhadap bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

#### 4.1.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Papaya (*Carica papaya Linn*)

Uji fitokimia pada penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk melihat kandungan metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*). Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada tabel berikut .

Tabel 4.1 Skrining Fitokimia Daun Papaya (*Carica papaya Linn*)

Senyawa	+/-	Keterangan
Alkaloid	+	Terdapat Endapan
Flavonoid	+	Terdapat Perubahan Warna Hijau
Saponin	+	Terdapat Busa Yang Tidak Hilang Dalam Pengocokkan
Tanin	+	Terdapat Perubahan Warna Hijau Kehitaman

Dari hasil uji skrining fitokimia senyawa daun pepaya (*Carica papaya Linn*) yang dipakai didapatkan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin.

#### 4.1.2 Hasil Uji Efektivitas Antibiotik Pada Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya Linn*) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* Secara In Vitro.

Uji efektivitas dengan menggunakan pengukuran daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) terhadap bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

Tabel 4.2 Hasil Pengukuran Daya Hambat

Pengulangan	Diameter zona hambat (mm)					
	Ekstrak 25%	Ekstrak 50%	Ekstrak 75%	Ekstrak 100%	Kontrol positif	Kontrol negatif
1	10,3 mm	9,8 mm	0 mm	0 mm	33,2 mm	0
2	6,65 mm	9,2 mm	0 mm	0 mm	32,1 mm	0
3	6,35 mm	10,15 mm	0 mm	0 mm	25,75 mm	0
4	8,35 mm	9,9 mm	9,3 mm	5,85 mm	29,7 mm	0

Pada tabel didapati hasil bahwa pemberian berbagai konsentrasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) menunjukkan zona jernih yang dihasilkan. Pada konsentrasi ekstrak daun pepaya 50% pengulangan 3 diperoleh hasil tertinggi yaitu 10,15 mm. Pada konsentrasi ekstrak 25% pengulangan 1 diperoleh hasil 10,3 mm. Pada konsentrasi ekstrak 50% pengulangan 4 diperoleh hasil 9,9 mm. Pada konsentrasi ekstrak 25% pengulangan 4 diperoleh hasil 8,35 mm.

## 4.2 Analisis Data

### 4.2.1 Uji Normalitas Dan Homogenitas

Tabel 4.3 Analisis Uji Normalitas Shapiro Wilk dan Uji Homogenitas

Konsentrasi daya hambat	Uji shapiro wilk	Uji homogenitas
Konsentrasi 25%	0,905	0,049
Konsentrasi 50%	0,921	0,777
Konsentrasi 75%	0,630	0,780
Konsentrasi 100%	0,630	0,096

Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas yang ditampilkan pada tabel, dilakukan analisis untuk memeriksa apakah data berdistribusi normal dan memiliki hasil yang homogen. Uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk Test* menunjukkan bahwa semua konsentrasi ekstrak daun papaya memiliki nilai signifikan (Sig) > 0.05. Uji homogenitas dilakukan untuk melihat apakah antar kelompok konsentrasi bersifat homogen dari nilai-nilai tersebut, ditemukan bahwa salah satu hasil uji memiliki (Sig) = 0.049, hal ini menunjukkan bahwa pada uji tersebut, tidak homogen. Sementara itu, tiga nilai lainnya dapat dikatakan sebagian besar kelompok homogen.

### 4.2.2 Uji Kruskal Wallis

Tabel 4.4 Hasil Analisis Uji Kruskal Wallis

	Konsentrasi	N	Mean Rank
Diameter	25%	4	10.75
	50%	4	13.25
	75%	4	5.63
	100%	4	4.38
	Total	16	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis yang ditampilkan pada tabel diatas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam diameter pada berbagai tingkat konsentrasi, dengan nilai Kruskal-Wallis  $H = 9.843$ , derajat kebebasan (df) = 3, dan nilai signifikansi (Asymp. Sig.) = 0.020 (< 0.05). Hal ini

berarti hipotesis nol ( $H_0$ ), yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan diameter di antara kelompok konsentrasi, ditolak pada tingkat kepercayaan 95%. Dari tabel Mean Rank, konsentrasi 50% memiliki peringkat rata-rata tertinggi (13.25), diikuti oleh 25% (10.75), sementara konsentrasi 75% (5.63) dan 100% (4.38) memiliki peringkat yang lebih rendah. Ini menunjukkan bahwa diameter cenderung lebih besar pada konsentrasi 50%, sementara konsentrasi lebih tinggi justru menghasilkan diameter yang lebih kecil.

#### 4.2.3 Uji Man Whitney

Tabel 4.5 Hasil Uji Man Whitney

	Konsentrasi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Diameter	25%	4	3.50	14.00
	50%	4	5.50	22.00
	Total	8		

Berdasarkan hasil uji Man Whitney yang ditampilkan pada tabel diatas menunjukkan Asymp. Sig. (2-tailed) = 0.248 → Karena nilai ini lebih besar dari 0.05, maka tidak ada perbedaan signifikan antara kedua konsentrasi. Konsentrasi 50% memiliki rata-rata peringkat lebih tinggi dibandingkan 25%, uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ( $p > 0.05$ ). Artinya, meskipun ada kecenderungan bahwa konsentrasi lebih tinggi lebih efektif, namun dalam uji ini tidak cukup bukti statistik untuk menyatakan perbedaan tersebut nyata.

#### 4.3 Pembahasan

Dari hasil penelitian yang dilakukan maka diperoleh bahwa adanya perbedaan yang nyata antara konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, aquadest dan ceftriaxone. Pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun papaya dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* pada konsentrasi yang paling tinggi yaitu konsentrasi ekstrak daun papaya 50%.

Beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi luasnya zona hambat dalam uji aktivitas antibakteri yaitu, kekeruhan suspensi bakteri, kepekatan inokulum, waktu pemasangan cakram, waktu inkubasi, dan temperatur inkubasi. Pada

temperatur inkubasi untuk memperoleh pertumbuhan yang optimal inkubasi dilakukan pada suhu 35°C kurang dari itu menyebabkan diameter zona hambat lebih besar jika inkubasi lebih dari 35°C kadang-kadang ada bakteri yang kurang subur pertumbuhannya.<sup>24</sup>

Menurut penelitian terdahulu disebutkan pada uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol 96% daun pepaya tidak terbentuk zona bening, hal ini tidak sejalan dengan penelitian Maria yang menyatakan bahwa ekstrak etanol 96% daun pepaya dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Tidak adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak etanol 96% daun pepaya diduga karena kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak berbeda dengan penelitian sebelumnya, sehingga tidak mampu merusak membran sel bakteri dan tidak mampu mengganggu proses fisiologis sel yang menyebabkan tidak terbentuknya zona bening. Hal ini juga dapat disebabkan oleh perbedaan varietas bahan uji serta perbedaan metode uji yang digunakan. Adanya perbedaan kemampuan daya hambat pada masing-masing ekstrak daun pepaya disebabkan oleh perbedaan kepekaan bakteri terhadap senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tiap ekstrak bahan uji. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hasil diameter zona bening seperti kecepatan difusi agar, stabilitas bahan antimikroba, jumlah mikroorganisme yang diinokulasikan, dan kondisi inkubasi.<sup>25</sup>

Menurut penelitian terdahulu terjadi perbedayaan daya hambat ekstrak daun pepaya terhadap bakteri *Escherhia coli* yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pertama, terdapat berbagai varietas pepaya yang memiliki karakteristik berbeda-beda. Beberapa varietas pepaya mungkin mengandung senyawa-senyawa enggan aktivitas antimikroba yang lebih tinggi, sementara varietas lain mungkin memiliki kandungan senyawa yang kurang efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherhia coli*. Komposisi kimia ekstrak pepaya juga berperan penting.<sup>26</sup>

Menurut penelitian terdahulu *Streptococcus pneumoniae* bersifat *fastidious* sehingga diperlukan media yang sesuai dengan pertumbuhannya. *Streptococcus pneumoniae* tumbuh dengan baik pada media agar darah karena dalam pertumbuhannya membutuhkan sumber katalase yaitu darah dan dikondisikan dalam 5% CO<sub>2</sub>. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan agar darah sebagai media

pertumbuhan tidak lah cukup untuk mempertahankan pertumbuhan *S.pneumoniae* dengan optimal. Kemudian faktor kontaminasi sangat mungkin terjadi pada penyimpanan waktu yang lama mengingat *S.pneumoniae* bersifat *fastidious*.<sup>27</sup>

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil pembahasan, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) dengan konsentrasi 25%, dan 50%, efektif terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* pada konsentrasi 75% dan 100% tidak efektif terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae*.
2. Konsentrasi ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) 50% paling efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

#### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengkaji efek antibiotik dari ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) secara in vitro dengan metode yang berbeda, misalnya menggunakan pendekatan in vivo.
2. Selain itu, Penelitian lanjutan diperlukan untuk membandingkan kemampuan daya hambat ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) terhadap bakteri gram positif dan gram negatif lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kim GL, Seon SH, Rhee DK. Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. *Arch Pharm Res.* 2019;40(8):885-893.
2. World Health Organization (WHO). Pneumonia in children. Published online 2022.
3. Kemenkes RI. Rencana Aksi Nasional Penanggulangan Pneumonia Dan Diare 2023-2030.; 2023. <https://p2p.kemkes>.
4. Dinas Kesehatan Sumatera Utara. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Utara 2022. *Dinas Kesehat Sumatera Utara.* 2022;2:1-466.
5. Budiyaniti T. Mengenal Morfologi Bunga Untuk Meningkatkan Kualitas Benih Pepaya. *Iptek Hortik.* 2018;9(12):70-74.
6. Ana Medawati, Ika Andriani, Atiek Driana Rahmawati, Nanik Hidayati. The Activity of Active Compounds of Papaya Leaf (*Carica Papaya L.*) in Inhibiting the Growth of Fungus *Candida Albicans* in the Oral Cavity. *Formosa J Sustain Res.* 2023;2(7):1717-1728.
7. Waruwu NS, Sandhika IMGS, Lestari NKD. Perbandingan Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) di Daratan Rendah dan Daratan Tinggi. *J Media Sains.* 2021;5(2):29-36.
8. Karunakaran T, Ngew KZ, Zailan AAD, Mian Jong VY, Abu Bakar MH. The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.805986
9. Anggraeni Putri P, Chatri M, Advinda L. Characteristics of Saponin Secondary Metabolite Compounds in Plants Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan. *Serambi Biol.* 2023;8(2):251-258.
10. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019;21(11):1-10.
11. Yesilkaya H, Oggioni MR, Andrew PW. *Streptococcus pneumoniae*: ‘captain of the men of death’ and financial burden. *Microbiol (United*

- Kingdom*). 2022;168(12):1-3.
12. Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. *Virulence*. 2021;12(1):766-787.
  13. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae* : Invasion and Inflammation. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0004- 2018. Correspondence
  14. Wei Shen Lim. Pneumonia-Overview. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 2nd Edition, vol 4.2022.
  15. Damayanti Karina, Ryusuke Oyagi. Pneumonia. *Fakultas Kedokteran Universitas Udayana*. 2019.
  16. Meisadona G, Soebroto AD, Estiasari R. Diagnosis dan Tatalaksana Meningitis Bakterialis. *Cermin dunia kedokteran-224*. 2019;42(1):15-19.
  17. Rotbart HA. Viral meningitis and the antiseptic meningitis syndrome. In: Scheld M, Whitley R, Durack D, editors. *Infection of the central nervous system*. 2nd edition. 2019.
  18. Dewi BS, Christy AP, Sagia NA, Sangging PRA, Himayani R. Otitis Media Efusi: Etiologi, Patofisiologi, Patogenesis, Epidemiologi, Diagnosis, Tatalaksana, Komplikasi. *Medula*. 2023;13(4.1):87-93.
  19. Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, Cooke JM, Van Harrison R, Passamani PP. Otitis media: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;88(7):435-440.
  20. Anggita D, Nurisyah S, Wiriansya EP. Mekanisme Kerja Antibiotik: Review Article. *UMI Medical Journal*. 2022;7(1):46-58.
  21. Bui T, Patel P, Preuss CV. Cephalosporins. [Updated 2024 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
  22. CLSI. 2023. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

23. CLSI. 2020. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
24. Nor TA, Indriarini D, Koamesah SMJK. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya(*Carica papaya L*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* Secara IN VITRO. *Cendana Med J*. 2018;15(3)(5):327-337.
25. Gangga Dewanti Gita Maharani A, Sukiman, Sukenti K, Hidayati E, Sarkono. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Samota J Biol Sci*. 2022;1(1):39-47.
26. Daya U, Ekstrak H, Pepaya D, Saprida A, Aina GQ. Inhibitory Test of Papaya Leaf Extract ( *Carica papaya L* ) Against the Growth *Escherichia coli* Bacteria In Vitro. *J Anal Farmas*. 2024;9(1):1-10.
27. Supriatin YS, Fadhilah FF, Sumirat VA. Penyimpanan Bakteri *Escherichia coli* Dan *Streptococcus pneumonie* Pada Media Cryoprotective Dengan Metode Freeze Drying. *Quagga J Pendidik dan Biol*. 2020;12(1):24. doi:10.25134/quagga.v12i1.2148

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Ethical Clearence



**UMSU**  
Berprestasi | Berkeadilan | Berkeadilan

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
"ETHICAL APPROVAL"  
No : 1294/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

Peneliti Utama : Siti Eva Alviani  
*Principal in investigator*

Nama Institusi : Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara*

Dengan Judul  
*Title*

"UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica papaya* Linn) TERHADAP PERTUMBUHAN *Streptococcus pneumoniae* SECARA IN VITRO"

"EFFECTIVENESS TEST OF PAPAYA LEAF EXTRACT (*Carica papaya* Linn) ON THE GROWTH OF *Streptococcus pneumoniae* IN VITRO"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 20 September 2024 sampai dengan tanggal 20 September 2025  
*The declaration of ethics applies during the periode September 20, 2024 until September 20, 2025*



Medan, 20 September 2024  
Ketua

Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfady, MKT

## Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH

# UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

## FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 1913/SK/BAN-PTIAK KP/PTXU/2022  
 Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488  
<https://fk.umsu.ac.id> [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id) [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#)

Nomor : 1409 /II.3.AU/UMSU-08/F/2024  
 Lampiran : -  
 Perihal : Peminjaman Tempat Penelitian

Medan, 18 Rabi'ul Awal 1446 H  
 21 September 2024 M

Kepada Yth.

1. Kepala Bagian Biokimia
2. Kepala Bagian Mikrobiologi

Fakultas Kedokteran UMSU  
 di-  
 Tempat

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu:

Nama : Siti Eva Alviani  
 NPM : 2008260248  
 Judul Penelitian : Uji Efektivitas Ekstrak Daun Papaya (*Carica papaya Linn*) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus pneumoniae* Secara In Vitro

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggung jawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.  
*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*





**dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)**  
 NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :

1. Ad hoc KTI Mahasiswa FK UMSU
2. Pertinggal



Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

### Lampiran 3. Surat Identifikasi Tumbuhan



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN  
HERBARIUM MEDANENSE  
(MEDA)**

**UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

JL. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155

Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail [nursaharapasaribu@yahoo.com](mailto:nursaharapasaribu@yahoo.com)

Medan, 9 Januari 2025

No. : 2984/MEDA/2025  
Lamp. : -  
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,

Sdr/i : Siti Eva Alviani

NIM : 2008260248

Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Dicotyledoneae  
Ordo : Caricales  
Famili : Caricaceae  
Genus : Carica  
Spesies : *Carica papaya* L.  
Nama Lokal: Papaya

Demikian, semoga berguna bagi saudara.



Herbarium Medanense

Prof. Dr. Etti Sartina Siregar S.Si., M.Si.  
NIP. 197211211998022001

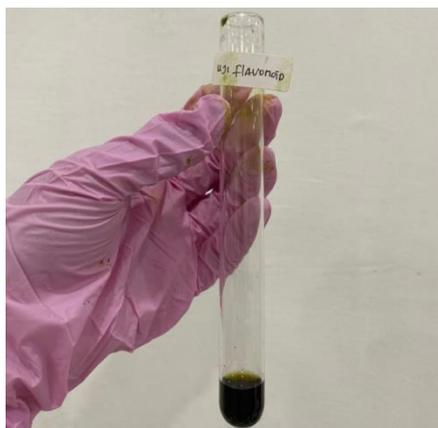
### Lampiran 4. uji fitokimia



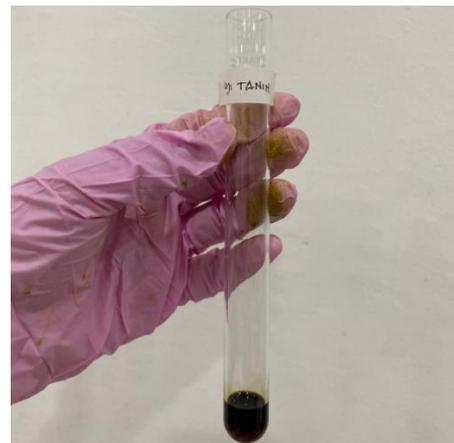
Uji Flavonoid



Uji Tanin



uji saponin



uji alkaloid



## Lampiran 5. dokumentasi penelitian

### Proses pencucian dan Penjemuran Daun



### Proses Pengilingan Daun



## Perendaman Daun Papaya Menggunakan Etanol 96%



## penyaringan



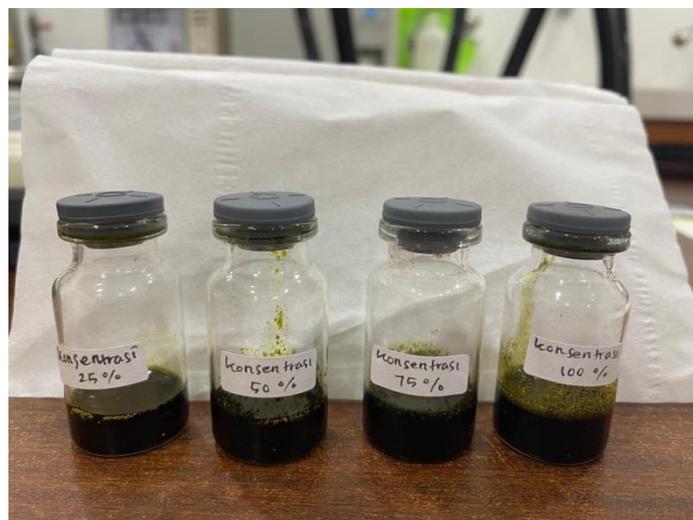
## Proses Pengesktrakan Menggunakan Rotary Evaporator dan pengentalan



## Pembuatan Konsentrasi Ekstrak



## Hasil Konsentrasi Ekstrak Daun Papaya



Uji efektivitas ekstrak daun pepaya terhadap Bakteri *Streptococcus pneumoniae*



## Lampiran 6. hasil pengolahan data statistic

### Uji normalitas

**Tests of Normality**

	Konsentrasi	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter	25%	.256	4	.	.905	4	.457
	50%	.267	4	.	.921	4	.541
	75%	.441	4	.	.630	4	.001
	100%	.441	4	.	.630	4	.001

a. Lilliefors Significance Correction

### Uji Kruskal Wallis

#### Kruskal-Wallis Test

**Ranks**

	Konsentrasi	N	Mean Rank
Diameter	25%	4	10.75
	50%	4	13.25
	75%	4	5.63
	100%	4	4.38
Total		16	

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

Diameter	
Kruskal-Wallis H	9.843
df	3
Asymp. Sig.	.020

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Konsentrasi

### Uji Man whitney

#### Mann-Whitney Test

**Ranks**

	Konsentrasi	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Diameter	25%	4	3.50	14.00
	50%	4	5.50	22.00
Total		8		

#### Test Statistics<sup>a</sup>

Diameter	
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	14.000
Z	-1.155
Asymp. Sig. (2-tailed)	.248
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.343 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable:  
Konsentrasi

b. Not corrected for ties.

## Lampiran 8. Artikel Publikasi

### UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN PAPAYA (*Carica papaya* Linn) TERHADAP PERTUMBUHAN *Streptococcus pneumoniae* SECARA IN VITRO

Siti eva Alviani 1, Annisa 2, Ance Roslina 3, Cut mourisa 4

1Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

2Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

3Departemen Mikrobiologi Universitas Muhammadiyah Sumatera

4Departemen Mikrobiologi Universitas Muhammadiyah Sumatera

Alvianisitieva7@gmail.com, annisa@umsu.ac.id, anceroslina@umsu.ac.id,

Cutmourisa@umsu.ac.id,

**Background:** *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) is a gram-positive bacterium that has more than 90 serotypes, with 92 of them having been identified to date. This bacterium is known as the main cause of *community acquired pneumonia* (CAP) and other pneumococcal diseases, such as otitis media, meningitis, and bacteremia. Plants are used in herbal medicines to prevent bacterial infections, especially if they contain compounds such as flavonoids and tannins. One example of a plant that contains these compounds is papaya leaves (*Carica papaya* Linn). **Objective:** This study was to prove the effectiveness of papaya leaf extract (*Carica papaya* Linn) in inhibiting the growth of *Streptococcus pneumoniae* in vitro. **Methodology:** This study used an experimental method. The technique of measuring antibiotic activity was carried out using the disc diffusion method using treatment groups where each treatment group had 4 repetitions consisting of positive, negative groups, extract concentrations of 25%, 50%, 75%, and 100%. Continued with the *Shapiro Wilk* test, *Kruskal Wallis* test, and *Man Whitney* test. **Results:** Papaya leaves (*Carica papaya* Linn) concentrations of 25%, 50%, 75%, 100%, erythromycin, aquabidest produced the highest average diameter at a concentration of 50% with an inhibition zone diameter value of 10.15 mm. **Conclusion:** From the research conducted, the most effective concentration of papaya leaf extract in inhibiting the growth of *Streptococcus pneumoniae* was found at a concentration of 50% indicating the potential of this compound as an antimicrobial agent.

## PENDAHULUAN

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) adalah bakteri gram positif yang memiliki lebih dari 90 serotipe, dengan 92 di antaranya telah diidentifikasi hingga saat ini. Bakteri ini dikenal sebagai penyebab utama pneumonia komunitas *Community Acquired Pneumoniae* (CAP) dan penyakit pneumokokus lainnya, seperti otitis media, meningitis, dan bakteremia. Meskipun *S. pneumoniae* dapat berkolonisasi di nasofaring tanpa menimbulkan gejala, bakteri ini merupakan salahsatu penyebab utama tingginya angka kematian dan morbiditas pada bayi, orang tua, dan individu dengan gangguan kekebalan tubuh.<sup>1</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO) Pneumonia adalah penyebab kematian menular terbesar pada anak-anak di seluruh dunia. Pneumonia menewaskan 740.180 anak di bawah usia 5 tahun pada tahun 2019, menyumbang 14% dari seluruh kematian anak di bawah 5 tahun tetapi 22% dari seluruh kematian pada anak berusia 1 hingga 5 tahun. Pneumonia menyerang anak-

anak dan keluarga di mana pun, namun kematian tertinggi terjadi di Asia Selatan dan Afrika Sub- Sahara.<sup>2</sup> Menurut data kemenkes (kementerian kesehatan RI) pada tahun 2021 jumlah kasus pneumonia pada anak-anak dibedakan berdasarkan jenis kelamin dan rentang usia. Pada laki-laki usia 0-11 bulan tercatat 68.660 kasus, sedangkan pada perempuan usia 0-11 bulan didapatkan 60.740 kasus. Sementara itu pada laki-laki usia 12-59 bulan mencapai 148,401 dan pada perempuan usia 12-59 bulan mencapai 129,840 kasus.<sup>3</sup> Kasus pneumonia pada provinsi Sumatera Utara pada tahun 2022 dapat diketahui sebanyak 5.085 kasus atau 12,63% meningkat pesat dibandingkan dengan kasus pada tahun 2021 ditemukan sebanyak 1.858 kasus atau sekitar 4,60%, menurun dibandingkan dengan kasus pada tahun 2020 yaitu sebanyak 5.561 kasus atau sekitar 12,52%.<sup>4</sup>

Ada banyak tanaman yang dapat dijadikan obat-obatan herbal,

tanaman yang digunakan merupakan daun, batang, buah, dan bijinya. Tanaman digunakan dalam obat-obatan herbal untuk mencegah infeksi bakteri, terutama jika mengandung senyawa seperti flavonoid dan tanin. Salah satu contoh tanaman yang mengandung senyawa tersebut adalah pepaya (*Carica papaya Linn*). Pepaya merupakan tanaman yang tergolong dalam famili *Caricaceae* ini hampir seluruh bagiannya dapat dimanfaatkan manusia untuk dijadikan makanan atau untuk keperluan pengobatan tradisional seperti buah, akar, bunga, dan salah satunya daunnya. Tanaman pepaya mengandung berbagai macam senyawa kimia yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antiseptic, antijamur, dan antibakteri dimana golongan senyawa yang terkandung antara lain yaitu alkaloid, saponin, flavonoid, terpenoid, dan tanin.<sup>5</sup> Untuk itu peneliti ingin membuktikan kebenaran efektivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae*.

## METODE PENELITIAN

Bersifat eksperimental dengan rancangan penelitian yang dipilih adalah menggunakan enam kelompok. Pengulangan jumlah sampel penelitian adalah 4 plate yang terdiri dari 6 kelompok-kelompok perlakuan yaitu 4 konsentrasi ekstrak daun pepaya, yaitu 25%, 50%, 75%, dan 100%. Kelompok kontrol positif (ceftriaxone) dan kontrol negatif (aquades) untuk pengulangan sampel rumus yang akan digunakan adalah rumus Federer.

Rumus Federer :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

keterangan

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

n : banyak pengulangan

$$(n-1)(6-1) \geq 15$$

t : perlakuan

$$(n-1)(5) \geq 15$$

$$(5n-5) \geq 15$$

$$(5n) \geq 20 \quad n \geq 4$$

## ANALISIS DATA

Data hasil penelitian pengaruh ekstrak daun Pepaya terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* yang dilakukan dengan mengukur lebar zona jernih dianalisis dengan menggunakan program statistik komputer, untuk melihat efektivitas yang bermakna dari masing-masing cakram uji, yaitu cakram ceftriaxone (kontrol positif), cakram aquadest (kontrol negatif), dan cakram yang mengandung ekstrak daun Pepaya dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%. Data pada penelitian ini diuji apakah berdistribusi normal atau tidak. Didapatkan data tidak berdistribusi normal dan homogen. Maka data dianalisis dengan uji parametrik yaitu uji kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Pos HOC uji man withney .

## HASIL PENGUKURAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Untuk melakukan pengukuran dilakukan menggunakan alat jangka sorong dalam satuan millimeter. Hasil pengukuran efek antibiotik ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* dapat dilihat pada tabel.

Pengulangan	Diameter zona hambat (mm)					
	Ekstrak 25%	Ekstrak 50%	Ekstrak 75%	Ekstrak 100%	Kontrol positif	Kontrol negatif
1	10,3 mm	9,8 mm	0 mm	0 mm	33,2 mm	0
2	6,65 mm	9,2 mm	0 mm	0 mm	32,1 mm	0
3	6,35 mm	10,15 mm	0 mm	0 mm	25,75 mm	0
4	8,35 mm	9,9 mm	9,3 mm	5,85 mm	29,7 mm	0

Pada tabel didapati hasil bahwa pemberian berbagai konsentrasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) menunjukkan zona jernih yang dihasilkan. Pada konsentrasi ekstrak daun pepaya 50% pengulangan 3 diperoleh hasil tertinggi yaitu 10,15 mm. Pada konsentrasi ekstrak 25% pengulangan 1 diperoleh hasil 10,3 mm. Pada konsentrasi ekstrak 50% pengulangan 4 diperoleh hasil 9,9 mm. Pada konsentrasi ekstrak 25% pengulangan 4 diperoleh hasil 8,35 mm.

## PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan maka diperoleh bahwa adanya

perbedaan yang nyata antara konsentrasi 25%, 50%, 75%, 100%, aquadest dan ceftriaxone. Pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun pepaya dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* pada konsentrasi yang paling tinggi yaitu konsentrasi ekstrak daun pepaya 50%.

Beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi luasnya zona hambat dalam uji aktivitas antibakteri yaitu, kekeruhan suspensi bakteri, kepekatan inokulum, waktu pemasangan cakram, waktu inkubasi, dan temperatur inkubasi. Pada temperatur inkubasi untuk memperoleh pertumbuhan yang optimal inkubasi dilakukan pada suhu 35°C kurang dari itu menyebabkan diameter zona hambat lebih besar jika inkubasi lebih dari 35°C kadang-kadang ada bakteri yang kurang subur pertumbuhannya.<sup>24</sup>

Menurut penelitian terdahulu disebutkan pada uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol 96% daun pepaya tidak terbentuk zona bening, hal ini tidak sejalan dengan penelitian

Maria yang menyatakan bahwa ekstrak etanol 96% daun pepaya dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Tidak adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak etanol 96% daun pepaya diduga karena kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak berbeda dengan penelitian sebelumnya, sehingga tidak mampu merusak membran sel bakteri dan tidak mampu mengganggu proses fisiologis sel yang menyebabkan tidak terbentuknya zona bening. Hal ini juga dapat disebabkan oleh perbedaan varietas bahan uji serta perbedaan metode uji yang digunakan. Adanya perbedaan kemampuan daya hambat pada masing-masing ekstrak daun pepaya disebabkan oleh perbedaan kepekaan bakteri terhadap senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tiap ekstrak bahan uji. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hasil diameter zona bening seperti kecepatan difusi agar, stabilitas bahan antimikroba, jumlah mikroorganisme yang diinokulasikan, dan kondisi inkubasi.<sup>25</sup>

Menurut penelitian terdahulu

terjadi perbedayaan daya hambat ekstrak daun papaya terhadap bakteri *Escherhia coli* yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pertama, terdapat berbagai varietas papaya yang memiliki karakteristik berbeda-beda. Beberapa varietas papaya mungkin mengandung senyawa-senyawa enggan aktivitas antimikroba yang lebih tinggi, sementara varietas lain mungkin memiliki kandungan senyawa yang kurang efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherhia coli*. Komposisi kimia ekstrak papaya juga berperan penting.<sup>26</sup>

Menurut penelitian terdahulu *Streptococcus pneumoniae* bersifat *fastidious* sehingga diperlukan media yang sesuai dengan pertumbuhannya. *Streptococcus pneumoniae* tumbuh dengan baik pada media agar darah karena dalam pertumbuhannya membutuhkan sumber katalase yaitu darah dan dikondisikan dalam 5% CO<sub>2</sub>. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan agar darah sebagai media pertumbuhan tidak lah cukup untuk mempertahankan pertumbuhan *S.pnemoniae* dengan optimal.

Kemudian faktor kontaminasi sangat mungkin terjadi pada penyimpanan waktu yang lama mengingat *S.pnemoniae* bersifat *fastidious*.<sup>27</sup>

## KESIMPULAN

Ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) dengan konsentrasi 25%, dan 50%, memiliki efek daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* dan konsentrasi 75% dan 100% tidak memiliki efek daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae*. Konsentrasi ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) paling tinggi dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus pneumoniae* adalah pada konsentrasi 50%.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengkaji efek antibiotik dari ekstrak daun papaya (*Carica papaya Linn*) secara in vitro dengan metode yang berbeda, misalnya menggunakan pendekatan in vivo.

Selain itu, Penelitian lanjutan diperlukan untuk membandingkan

kemampuan daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) terhadap bakteri gram positif dan gram negatif lainnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kim GL, Seon SH, Rhee DK. Pneumonia and Streptococcus pneumoniaevaccine. *Arch Pharm Res.* 2019;40(8):885-893.
2. World Health Organization (WHO). Pneumonia in children. Publishedonline 2022.
3. Kemenkes RI. Rencana Aksi Nasional Penanggulangan Pneumonia Dan Diare 2023-2030.; 2023. <https://p2p.kemkes>.
4. Dinas Kesehatan Sumatera Utara. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Utara 2022. *Dinas Kesehat Sumatera Utara.* 2022;2:1-466.
5. Budiyanti T. Mengetahui Morfologi Bunga Untuk Meningkatkan Kualitas Benih Pepaya. *Iptek Hortik.* 2018;9(12):70-74.
6. Ana Medawati, Ika Andriani, Atiek Driana Rahmawati, Nanik Hidayati. TheActivity of Active Compounds of Papaya Leaf (*Carica Papaya L.*) in Inhibiting the Growth of Fungus *Candida Albicans* in the Oral Cavity. *Formosa J Sustain Res.* 2023;2(7):1717-1728.
7. Waruwu NS, Sandhika IMGS, Lestari NKD. Perbandingan Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) di Daratan Rendah dan Daratan Tinggi. *J Media Sains.* 2021;5(2):29-36.
8. Karunakaran T, Ngew KZ, Zailan AAD, Mian Jong VY, Abu Bakar MH. The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.805986
9. Anggraeni Putri P, Chatri M, Advinda L. Characteristics of Saponin Secondary Metabolite Compounds in Plants Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada

- Tumbuhan. *Serambi Biol.* 2023;8(2):251-258.
10. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019;21(11):1-10.
  11. Yesilkaya H, Oggioni MR, Andrew PW. *Streptococcus pneumoniae*: ‘captain of the men of death’ and financial burden. *Microbiol (United Kingdom).* 2022;168(12):1-3.
  12. Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. *Virulence.* 2021;12(1):766-787.
  13. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation.
  14. Wei Shen Lim. Pneumonia-Overview. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 2nd Edition, vol 4.2022.
  15. Damayanti Karina, Ryusuke Oyagi. Pneumonia. *Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.* 2019.
  16. Meisadona G, Soebroto AD, Estiasari R. Diagnosis dan Tatalaksana Meningitis Bakterialis. *Cermin dunia kedokteran-224.* 2019;42(1):15-19.
  17. Rotbart HA. Viral meningitis and the antiseptic meningitis syndrome. In: Scheld M, Whitley R, Durack D, editors. *Infection of the central nervous system.* 2nd edition. 2019.
  18. Dewi BS, Christy AP, Sagia NA, Sangging PRA, Himayani R. Otitis Media Efusi: Etiologi, Patofisiologi, Patogenesis, Epidemiologi, Diagnosis, Tatalaksana, Komplikasi. *Medula.* 2023;13(4.1):87-93.
  19. Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, Cooke JM, Van Harrison R, Passamani PP. Otitis media: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2021;88(7):435-440.

20. Anggita D, Nurisyah S, Wiriansya EP. Mekanisme Kerja Antibiotik: Review Article. *UMI Medical Journal*. 2022;7(1):46-58.
21. Bui T, Patel P, Preuss CV. Cephalosporins. [Updated 2024 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
22. CLSI. 2023. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
23. CLSI. 2020. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
24. Nor TA, Indriarini D, Koamesah SMJK. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* Secara IN VITRO. *Cendana Med J*. 2018;15(3)(5):327-337.
25. Gangga Dewanti Gita Maharani A, Sukiman, Sukenti K, Hidayati E, Sarkono. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Samota J Biol Sci*. 2022;1(1):39-47.
26. Daya U, Ekstrak H, Pepaya D, Saprida A, Aina GQ. Inhibitory Test of Papaya Leaf Extract (*Carica papaya* L ) Against the Growth *Escherichia coli* Bacteria In Vitro. *J Anal Farmas*. 2024;9(1):1-10.