

**POTENSI GEL EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)  
SEBAGAI PENYEMBUH LUKA SAYAT PADA KELINCI****POTENTIAL OF PAPAYA LEAF (*Carica papaya* L.) EXTRACT GEL  
TOWARD INCISED WOUND HEALING PROCESS IN RABBITS****Ika Buana Januarti<sup>1\*</sup>, Komalasari<sup>1</sup>, Aries Badrus Sholeh<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung**Jl. Kaligawe Raya No.Km.4, Terboyo Kulon, Kec. Genuk, Kota Semarang, Jawa Tengah 50112**\*Email Corresponding: [bjanuarti@unissula.ac.id](mailto:bjanuarti@unissula.ac.id)**Submitted: 12 November 2022 Revised: 3 July 2023 Accepted: 19 September 2023***ABSTRAK**

Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan akibat substansi jaringan yang rusak atau hilang sehingga dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit dan dapat disertai dengan kerusakan jaringan lain. Ekstrak daun pepaya merupakan salah satu alternatif untuk dapat mempercepat pembentukan epitel luka. Hal ini dikarenakan pada daun pepaya terdapat saponin yang merupakan senyawa yang dapat memacu pembentukan suatu kolagen dalam proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan Menentukan konsentrasi ekstrak daun pepaya dalam sediaan gel yang efektif terhadap penyembuhan luka sayat pada kelinci. Penelitian ini dianalisis dengan statistik non parametrik menggunakan *Wilcoxon*, *Kruskall Wallis* dilanjutkan dengan uji lanjut *Mann Whitney*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *prepost design*. Penelitian ini terdiri dari 5 perlakuan, yaitu 1 kontrol positif (*Bioplacenton*®), 1 kontrol negatif (tanpa pengobatan), basis gel dan 3 konsentrasi bertingkat yaitu gel ekstrak konsentrasi 5%, gel ekstrak konsentrasi 10% dan gel ekstrak konsentrasi 15% dengan masing-masing 5 kali pengulangan. Perlakuan dilakukan sebanyak dua kali dalam sehari selama 13 hari. Hasil Pengukuran Panjang Luka pada kelinci berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa gel ekstrak daun pepaya memiliki potensi sebagai penyembuh luka sayat pada kelinci dengan nilai *P-Value* <0,05 yaitu 0,000. Formula gel ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 10% memiliki efek penyembuhan luka yang setara dengan kontrol positif (*Bioplacenton*®) dan lebih efektif dibandingkan dengan gel ekstrak konsentrasi 5%, gel ekstrak konsentrasi 15% dan basis gel.

**Kata Kunci:** Gel, Ekstrak Daun Pepaya, Penyembuh Luka.**ABSTRACT**

Wound is a breakdown of tissue continuity due to damaged or missing tissue substances so that it can cause damage to the protective function of the skin and can be accompanied by damage to other tissues. Papaya leaf extract is an alternative to accelerate wound epithelial formation. This is because in papaya leaves there are saponins which are compounds that can stimulate the formation of collagen in the wound healing process. This study aims to determine the concentration of papaya leaf extract in a gel preparation which is effective for wound healing in rabbits. This study was analyzed using non-parametric statistics using *Wilcoxon*, *Kruskall Wallis* followed by *Mann Whitney* test. The method used in this research is *Prepost Design*. This study consisting of 5 treatments, namely 1 positive control (*Bioplacenton*®), 1 negative control (without treatment), gel base and 3 stratified

concentrations, namely extract gel with 5% concentration, extract gel with 10% concentration. and gel extract with a concentration of 15% each with 5 repetitions. The treatment was carried out twice a day for 13 days. The results of the measurement of wound length in rabbits based on the results showed that papaya leaf extract gel had the potential as a wound healer in rabbits with a P-Value value  $<0.05$ , which was 0.000. The papaya leaf extract gel formula with a concentration of 10% had a wound healing effect equivalent to the positive control (Bioplacenton®) and was more effective than the extract gel with a concentration of 5%, an extract gel with a concentration of 15% and a gel base.

**Keywords:** Gel, Papaya Leaf Extract, Wound Healing.

## PENDAHULUAN

Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan akibat substansi jaringan yang rusak atau hilang sehingga dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit dan dapat disertai dengan kerusakan jaringan lain (Kartika, 2015). Luka dapat terjadi akibat terjatuh, kecelakaan kendaraan bermotor, trauma tajam atau tumpul, maupun proses pembedahan. Jenis luka yang terjadi dapat berupa luka lecet (70,9%), luka robek (23,2%), luka memar, luka sayat, luka tusuk, maupun luka tembak. (Depkes RI, 2013)

Berdasarkan data Lokakarya Nasional Tanaman Obat pada tahun 2010, dari total 40.000 jenis tumbuhan di dunia, Indonesia telah memiliki 30.000 jenis tumbuhan di antaranya 940 jenis tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat salah satunya yaitu pepaya (*Carica papaya* L.). Salah satu bagian dari pepaya yang berkhasiat sebagai obat adalah daunnya. Dari beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya merupakan salah satu alternatif untuk dapat mempercepat pembentukan epitel luka. Hal ini dikarenakan pada daun pepaya terdapat saponin yang merupakan senyawa yang dapat memacu pembentukan suatu kolagen dalam proses penyembuhan luka. Selain itu juga daun pepaya mengandung vitamin C, E, serta betakaroten yang berfungsi sebagai antioksidan dalam proses penyembuhan luka, serta ekstrak air daun pepaya 100% juga mengandung suatu enzim yaitu enzim papain yang dapat membantu mempercepat kerja dari makrofag yaitu dengan cara meningkatkan produksi interleukin yang berfungsi dalam proses penyembuhan luka.

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase (misalnya *Gel Aluminium Hidroksida*). Walaupun gel-gel ini umumnya mengandung air, etanol dan minyak dapat digunakan sebagai fase pembawa. Sebagai contoh, minyak mineral dapat dikombinasi dengan resin polietilena untuk membentuk dasar salep berminyak. Gel dapat digunakan untuk obat yang pemberiannya secara topikal (Depkes RI, 1995).

Sediaan gel mempunyai kelebihan memiliki viskositas dan daya lekat tinggi sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas, mudah tercucikan dengan air, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan, mampu berpenetrasi lebih baik dari krim, gel segera mencair jika berkontak dengan kulit dan membentuk satu lapisan serta absorpsinya pada kulit lebih baik dari pada krim (Sharma, 2008). Gel dapat rusak segera jika dikocok atau selama penggunaan topikal. Karakteristik gel harus disesuaikan dengan tujuan penggunaan sediaan yang diharapkan (Lachman et al., 1989). Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan gel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai penyembuh luka sayat pada kelinci.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu alat bedah minor (nampan stainless still, gunting tajam-tajam, gunting tajam tumpul, gunting tumpul-tumpul, pinset anatomis dan pinset bedah), timbangan analitik, clipper, blender, Sonikator (ultrasonik cleaning bath), rotary evaporator®, mortir, cawan porselin, spatula, toples, botol vial, tube, kandang kelinci,

tempat minum kelinci, kamera, kassa, plaster, mistar, masker, handscoon®, pulpen, kertas catatan, pengharis, dan spidol®.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun pepaya yang didapatkan dari perkebunan papaya di kota semarang dimana yang digunakan adalah daun papaya pada nomor daun ke 3-5 dari atas serta di ambil pada siang hari, Karbopol 940, Propilen Glikol, Metil Paraben, Gliserin, Aquadest, TEA (Trietanolamin), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1%, HCl pekat, Asam asetat anhidrat, Pita magnesium, FeCl 10%, Pereaksi dragondroff, metanol, 5 ekor kelinci (spesies *Oryctolagus cuniculus*, Jantan, usia 3-4 bulan dan berat 1-1,5 Kg) dan Bioplacenton® dengan kandungan (*Placenta Extract* dan *Neomycin sulfate*) sebagai kontrol positif.

### **Jalannya Penelitian**

#### **1. Pengambilan Sampel**

Sampel yang diambil ialah daun pepaya yang utuh serta segar yang terletak di kota Semarang, Provinsi Jawa Tengah.

#### **2. Determinasi Tumbuhan**

Determinasi daun papaya dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistemik Departemen Biologi FSM Universitas Diponegoro menggunakan metode Steenis dengan penanggung jawab Rully Rahardian, S.Si, M.Si, Ph.D.

#### **3. Penyiapan Sampel**

Daun Pepaya ditimbang sebanyak 5 kg dicuci menggunakan air mengalir, ditiriskan, diangin-anginkan serta dikeringkan tanpa terkena cahaya matahari langsung yaitu menggunakan lemari pengering dengan suhu 50<sup>0</sup>C hingga kering. Setelah sampel kering, dihaluskan dengan menggunakan blender lalu diayak dengan memakai ayakan mesh nomor 40 sehingga memperoleh serbuk halus daun pepaya.

#### **4. Pembuatan Ekstrak Metanol Daun Pepaya Menggunakan Metode Maserasi**

Simplisia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) kedalam toples kecil, ditambahkan metanol dengan perbandingan 10 gram serbuk daun pepaya dalam 100 mL pelarut metanol dan diaduk hingga rata. Kemudian didiamkan dalam toples gelap selama 5 hari selanjutnya disaring. Filtrat yang diperoleh ditampung dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40<sup>0</sup>C sampai diperoleh ekstrak kental (Yenni Rachma Sari, 2020).

#### **5. Penetapan Kadar Air**

Penetapan kandungan air dilakukan dengan menggunakan *Moisture Balance*.

#### **6. Skrining Fitokimia**

Pengujian fitokimia terhadap golongan senyawa flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid, alkaloid dan fenol yaitu (A'yun & Laily, 2015):

##### **a. Uji Alkaloid**

Sebanyak 1 ml larutan ekstrak daun pepaya dimasukan ke dalam tiga tabung reaksi. Ketiga larutan ini dianalisis dengan pereaksi Mayer, Dragendorff dan Wagner. Terbentuknya endapan menunjukkan bahwa sampel tersebut mengandung alkaloid. Reaksi dengan pereaksi Mayer akan terbentuk endapan putih, dengan pereaksi Dragendorff terbentuk endapan merah jingga dan dengan pereaksi wagner terbentuk endapan merah kecoklatan.

##### **b. Uji Flavonoid**

Ekstrak kental daun pepaya yang sudah diencerkan selanjutnya ditambah beberapa tetes HCl 2N pekat. Kemudian ditambahkan 0,2 g bubuk Mg. Hasil positif ditunjukkan dengan timbulnya warna merah tua (magenta) dalam waktu 3 menit.

##### **c. Uji Tanin**

Ekstrak kental daun pepaya yang sudah diencerkan. Kemudian sebanyak 1 ml larutan dipindahkan kedalam tabung reaksi dan ditambahkan 2-3 tetes larutan FeCl<sub>3</sub> 1%. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna biru tua atau hitam kehijauan.

#### d. Uji Triterpenoid

Ekstrak kental daun pepaya yang sudah diencerkan ditambahkan asam asetat glasial sampai sampel terendam semuanya, dibiarkan selama kira-kira 15 menit, enam tetes larutan dipindahkan ke dalam tabung reaksi dan ditambah 2-3 tetes H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Adanya triterpenoid ditunjukkan dengan terjadinya warna kecoklatan atau violet, sedangkan adanya steroid ditunjukkan dengan adanya warna biru kehijauan.

#### e. Uji Saponin

Ekstrak kental daun pepaya yang sudah diencerkan dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambah air suling sehingga seluruh cuplikan terendam, dididihkan selama 2-3 menit, dan selanjutnya didinginkan, kemudian dikocok kuat-kuat lalu ditambahkan 2 tetes HCl. Apabila masih terbentuk buih yang stabil, maka sampel positif mengandung saponin.

### 7. Pembuatan Sediaan Gel

Pembuatan basis gel dengan menggunakan Karbopol 940 dilakukan sesuai prosedur pembuatan standar gel yang dilakukan oleh Boakye (2014) dapat dilihat pada Tabel berikut:

**Tabel I. Acuan Basis Gel**

Bahan	Jumlah (% b/V)
Karbopol 940	0,75
Gliserin	30
Propilen Glikol	15
Metil paraben	0,075
TEA	1
Aquadest	ad 100 ml

Sediaan gel dengan basis karbopol 940 dikerjakan dengan cara karbopol 940 dikembangkan dalam 10 bagian air suling di gelas piala, didiamkan hingga mengembang. Kemudian ditambahkan TEA lalu dihomogenkan. Selanjutnya ditambahkan berturut-turut propilen glikol, gliserin dan metil paraben yang sebelumnya telah dilarutkan dengan air suling panas suhu 90oC, diaduk hingga homogen. Ditambahkan sisa air ke dalam basis, dan diaduk hingga homogen. Setelah basis terbentuk, ditimbang dengan perhitungan (25gram basis – jumlah ekstrak). Ekstrak daun pepaya dilarutkan terlebih dahulu dalam akuades dan ditambahkan sedikit demi sedikit sampai homogen. Sediaan yang telah terbentuk dimasukkan ke dalam pot kaca atau pot plastik. Basis gel yang akan dibuat dalam penelitian ini memiliki konsentrasi ekstrak daun pepaya yang berbeda- beda, yaitu 5%, 10% dan 15% sebanyak 100 gram. Konsentrasi 5% ekstrak daun papaya yang dimaksud adalah dalam 100 gr gel terdapat 5% ekstrak daun papaya yaitu 5 gr ekstrak, konsentrasi 10% ekstrak daun papaya adalah dalam 100 gr gel terdapat 10% ekstrak daun papaya yaitu 10 gr ekstrak serta konsentrasi 15% ekstrak daun papaya dimana dalam 100 gr gel terdapat 15% ekstrak daun papaya yaitu 15 gr ekstrak.

### 8. Uji Sifat Fisik

#### a. Uji Organoleptis dan homogenitas

Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati secara fisik konsistensi / bentuk, bau dan warna dari sediaan gel yang telah diformulasi. Gel biasanya jernih dengan konsistensi setengah padat (Ali *et al.*, 2019).

#### b. Uji daya sebar

Gel sebanyak 0,5gram kemudian diletakkan di tengah kaca bulat berskala. Diatas gel diletakkan kaca bulat lain dan pemberat, didiamkan 1 menit. Kemudian dicatat hasil diameter penyebarannya. Selanjutnya ditambah beban setiap 1 menit 50 gram, 100 gram, 150 gram, 200 gram, dan 250 gram, lalu diukur kembali diameter penyebarannya (Tambunan & Sulaiman, 2018). Standar SNI No. 06-2588-1992 yang berlaku, daya sebar yang baik antara 5-7 cm.

**c. Uji pH**

Uji pH dilakukan dengan mengukur pH sediaan menggunakan kertas pH universal (Ali *et al.*, 2019).

**d. Uji daya Lekat**

Gel 0,5 gram diletakkan diatas objek *glass* yang telah ditentukan luasnya kemudian diletakkan objek *glass* yang lain di atas gel tersebut, ditekan dengan beban 500 gram selama 5 menit. Dilepaskan beban 80 gram pada ujung alat dan catat waktu yang diperoleh (Ayati *et al.*, 2019).

**e. Uji Viskositas**

Menurut Chandira *et al.*, (2010) uji viskositas dilakukan dengan menggunakan alat *viscometer brookfield*. Alat yang digunakan diatur spindel nomor 4 dengan kecepatan 6 rpm. Nilai viskositas dinyatakan dalam satuan *centipoise* (Cps).

**9. Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Sayat**

Aktivitas penyembuhan menggunakan hewan kelinci putih jantan sehat berusia 3 – 4 bulan dengan bobot 1 – 1,5 kilogram sebanyak lima ekor. Kelinci diaklimatisasi selama satu minggu dengan tetap dikontrol pemberian pakan supaya nutrisinya tercukupi (Sihombing, 2011). Kelinci dicukur terlebih dahulu bagian punggungnya hingga bulu punggungnya habis lalu di olesi dengan Lidocain® kemudian dilukai dengan silet tajam sepanjang 3 cm.

Masing-masing kelinci dibuat luka sebanyak 6 antara lain luka yang tidak diberi obat apapun, dioleskan bioplasenton sebagai kontrol positif, basis gel sebagai kontrol negatif, gel ekstrak daun pepaya 5%, gel ekstrak daun pepaya 10% dan gel ekstrak daun pepaya 15%. Pemberian gel dilakukan sebanyak dua kali sehari yaitu pada pagi hari pukul 06.00 WIB dan pada sore hari yaitu pukul 18.00 WIB. Pengamatan aktivitas penyembuhan dilakukan selama 13 hari.

**Analisis Data**

Analisis potensi gel ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap penyembuhan luka sayat pada kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*) dilakukan dengan beberapa pengujian. Uji Wilcoxon dilakukan pada data yang tidak terdistribusi normal dan digunakan untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan antara panjang luka sayat pre perlakuan dan post perlakuan. Uji *Kruskall Wallis* adalah uji yang bertujuan untuk melihat ada atau tidak perbedaan yang signifikan antar kelompok. Setelah itu dilakukan uji lanjut untuk melihat kelompok mana saja yang memiliki perbedaan yang signifikan.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Pembuatan Simplisia**

Sampel daun pepaya di ambil dari petani pepaya di daerah Semarang, Provinsi Jawa Tengah. Kriteria daun pepaya yang diambil adalah daun pepaya daun nomor 3-5 yang memiliki kadar senyawa metabolit sekunder paling melimpah. Daun pepaya yang telah di petik kemudian di sortasi basah yang bertujuan untuk memastikan bahwa tidak ada pengotor seperti tanah, kerikil, debu, rumput atau daun yang telah rusak serta pengotor lain yang terbawa saat proses pengumpulan bahan, lalu daun yang telah di sortasi basah di cuci untuk menghilangkan kotoran yang menempel. Daun pepaya yang telah dicuci kemudian dipotong kecil untuk mempercepat proses pengeringan, setelah itu daun pepaya dikeringkan dengan diangin-anginkan saja dan tidak terkena cahaya matahari langsung agar metabolit sekunder yang terdapat dalam daun pepaya tidak rusak atau hilang. Pengeringan dilakukan selama kurang lebih 4 hari sampai daun pepaya benar-benar kering. Ciri-ciri simplisia daun pepaya sudah kering adalah selain kadar airnya harus <10%, ketika daun di remas terasa bergemerisik dan menjadi serpihan kecil (Herawati *et al.*, 2012). Daun pepaya yang sudah kering kemudian di sortasi kering untuk memastikan bahwa tidak ada benda-benda asing atau kotoran yang ikut terbawa saat proses penjemuran. Daun yang telah disortasi kering kemudian dihaluskan dengan blander hingga halus dan disaring dengan saringan. Daun yang

telah disortasi kering kemudian dihaluskan dengan blander hingga halus dan disaring dengan saringan. 1,5 kilogram daun pepaya basah didapatkan 1 kilogram simplisia daun pepaya kering sehingga persentase penyusutan sebanyak 34%.

### Ekstraksi

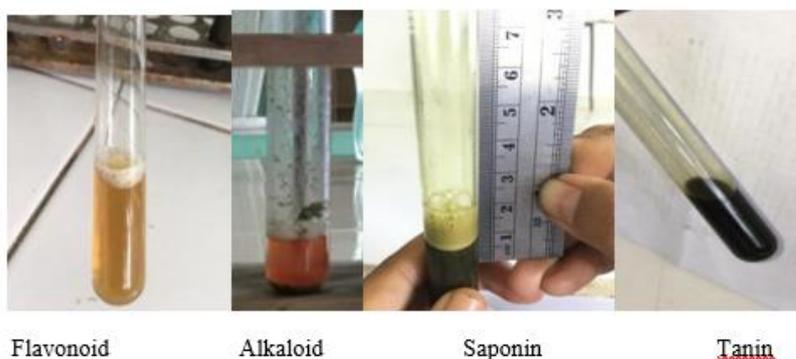
Simplisia yang telah dibuat kemudian di ekstraksi dengan menggunakan pelarut metanol. Metode ekstraksi yang digunakan adalah ekstraksi maserasi yaitu ekstraksi tanpa pemanasan yang bertujuan agar tidak merusak senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam daun pepaya. Serbuk simplisia di masukan kedalam toples kaca lalu di berikan pelarut methanol. Pelarut methanol dipilih karena dapat menarik baik senyawa polar maupun non polar yang terdapat dalam daun pepaya (Saputra *et al.*, 2018). Adanya gugus hidroksil pada senyawa metanol membuatnya dapat menarik semua senyawa polar dan adanya gugus metil membuatnya dapat menarik semua senyawa nonpolar pada daun pepaya. Simplisia yang telah diberi pelarut lalu direndam selama kurang lebih tiga hari dengan sesekali dilakukan mengocokkan (Saputra *et al.*, 2018). dari hasil ekstraksi didapatkan jumlah ekstrak kental sebanyak 105,05 gr dari total 1 Kg serbuk simplisia daun pepaya yang di ekstrak sehingga di dapat rendemen sebesar 11,5%. Menurut Jannah, *et al.*(2021) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa total rendemen yang didapat dalam pembuatan ekstrak etanol daun pepaya adalah sebanyak 10,69%. Hasil yang didapat dari penelitian ini tidak berbeda jauh dari hasil yang didapat oleh Jannah, *et al.*(2021) karena pelarut yang digunakan memiliki kepolaran yang cukup mirip dimana baik etanol maupun metanol, keduanya dapat menarik senyawa baik polar maupun non polar.

### Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder apa saja yang terdapat dalam ekstrak daun pepaya yang telah dibuat. Metabolit sekunder yang diuji diantaranya flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan triterpenoid, dari hasil pengujian didapatkan hasil bahwa ekstrak daun pepaya positif mengandung flavonoid, alkaloid, tannin, saponin dan triterpenoid. Berikut Tabel beserta Gambar 1 yang merupakan hasil uji fitokimia:

**Tabel II. Uji Fitokimia**

No.	Uji Fitokimia	Pereaksi	Standar Warna	Hasil
1.	Alkaloid	Dragendrof	Jingga /merah coklat	+
2.	Flavanoid	HCl pekat + bubuk Mg	Kuning	+
3.	Saponin	HCl 2N	Buih putih	+
4.	Triterpenoid	Reagen asam asetat + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Cincin kecoklatan	+
5.	Tanin	FeCl <sub>3</sub>	Hijau kehitaman	+



**Gambar 1. Hasil uji fitokimia ekstrak daun pepaya**

Hasil dari uji fitokimia pada ekstrak daun pepaya yaitu positif mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan triterpen. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh A'yun & Laily (2015) yang menyatakan bahwa daun pepaya mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, steroid, tannin dan triterpenoid. Jannah, *et al.*(2021) pada penelitiannya juga menyatakan bahwa daun pepaya jepang positif mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan steroid/terpenoid.

### Pembuatan Gel

Gel ekstrak daun pepaya dibuat menggunakan basis karbopol 940. Gel dibuat menjadi empat formula dimana Basis tidak mengandung ekstrak sama sekali atau hanya berisikan formula basisnya saja, F1 merupakan formula yang mengandung 5% ekstrak kental daun pepaya, F2 mengandung 10 % ekstrak daun pepaya dan F3 mengandung 15% ekstrak daun pepaya.

Setelah ketiga formula selesai dibuat, dilakukan evaluasi dari gel ekstrak daun pepaya yang telah selesai. Pengujian-pengujian yang dilakukan diantaranya uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji daya lekat, uji daya sebar, uji viskositas, serta uji iritasi pada gel tersebut untuk mengetahui apakah gel yang telah dibuat memenuhi standar minimal dari sediaan gel. Setelah itu, gel yang telah di uji akan diaplikasikan pada kelinci yang telah diberi luka untuk melihat perbedaan antara formula satu dengan formula lainnya.

### Uji Sifat Fisik Sediaan Gel

Uji organoleptis pada sediaan gel dilakukan dengan melihat bentuk, warna, dan aroma sediaan gel yang didapat. Berikut hasil pengamatan organoleptis dari sediaan gel yang dibuat:

**Tabel III. Tabel Hasil Uji Organoleptis**

Formula	Organoleptis		
	Warna	Bentuk	Aroma
Basis Gel	Bening	Sangat Kental	Tidak Beraroma
F1	Hijau Lumut	Kental	Aroma Ekstrak
F2	Hijau Lumut Gelap	Kental	Aroma Ekstrak
F3	Hijau Kehitaman	Agak cair	Aroma Ekstrak

Keterangan :

F1 : Formulasi 1 yaitu Gel ekstrak daun *Carica papaya* 5%

F2 : Formulasi 2 yaitu Gel ekstrak daun *Carica papaya* 10%

F3 : Formulasi 3 yaitu Gel ekstrak daun *Carica papaya* 15%

Dari Tabel dapat dilihat perbedaan antara basis gel, formula 1, formula 2 dan formula 3 dimana dari warna semakin banyak ekstrak yang ditambahkan dalam formula maka semakin gelap warna hijau dari formula tersebut, begitupula dengan bentuk atau konsistensi formula dimana semakin banyak ekstrak yang di tambahkan maka semakin cair formula yang terbentuk karena ekstrak yang ditambahkan merupakan ekstrak kental dari daun pepaya sehingga jika jumlahnya semakin banyak menyebabkan proses pengadukan menjadi semakin lama dan membuat kekentalan gel semakin berkurang.

**Tabel IV. Uji Sifat Fisik Gel**

No	Parameter Uji	Rata-rata Uji Gel Pada Tiap Formula			
		Basis	F1	F2	F3
1	Daya Sebar (cm)	5,58±0,05	6,43±0,05	7,11±0,01	9,64±0,02
2	Daya Lekat (detik)	1,21±0,25	0,83±0,07	0,77±0,11	0,56±0,05
3	Viskositas (cps)	21840±0	2796±0	2960±0	1,112±0
4	pH	6,00±0	6,33±0	6,00±0	6,22±0,19

Uji homogenitas dilakukan dengan mengambil hasil sediaan gel yang telah dibuat lalu diletakkan di atas kaca preparat lalu dijepit sehingga dapat dilihat apakah masih ada ekstrak yang tidak terdistribusi secara merata di dalam sediaan gel tersebut. Susunan gel dikatakan homogen bila terdapat persamaan warna yang merata dan tidak ditemukan partikel-partikel yang berbeda (Sayuti N, 2015). Dari hasil uji homogenitas pada setiap formula didapatkan hasil bahwa ekstrak sudah terdistribusi merata yang ditandai dengan tidak adanya gumpalan basis maupun ekstrak yang terlihat di dalam kaca preparat. Homogenitas dalam pembuatan suatu sediaan obat sangat penting agar dosis dan jumlah zat aktif tercampur merata dan sama sehingga dapat menghasilkan efek yang maksimal pada penggunaannya.

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui apakah gel yang dibuat memiliki nilai kekentalan yang memenuhi kriteria sebagai sediaan gel yang baik atau tidak. Perbedaan nilai viskositas akan mempengaruhi nilai daya sebar dan daya lekat pada suatu sediaan gel. Nilai viskositas berbanding terbalik dengan daya sebar gel dan sebanding dengan daya lekat suatu gel. Dari data di atas dapat dilihat bahwa viskositas formula 3 tidak memenuhi syarat sebagai topikal yang baik yaitu harus memiliki nilai viskositas sebesar 2000-5000 cps (Danimayostu, 2017) dan menurut Standar Nasional Indonesia (SNI) 1995 nilai viskositas untuk sediaan kulit yaitu 2000-50000 CPs sedangkan formula 3 memiliki nilai viskositas 1112 cps yang dianggap terlalu cair untuk sediaan gel. Hal ini disebabkan karena kandungan ekstrak didalamnya cukup banyak yaitu 15% sehingga ketika melakukan pencampuran dibutuhkan waktu yang lebih lama agar didapatkan hasil sediaan yang homogen.

Uji daya lekat dilakukan dengan menggunakan alat khusus dimana output dari alat tersebut adalah waktu dalam hitungan detik. Uji daya lekat dilakukan untuk menggambarkan bagaimana kemampuan gel dalam melekat di kulit. Semakin lama daya lekat suatu gel maka semakin baik juga sediaan gel tersebut. Daya lekat yang baik bagi sediaan gel adalah tidak kurang dari 1 detik (Husnani & Muazham, 2017). Daya lekat jika terlalu besar akan memberikan kekentalan yang tinggi (Ulaen et al., 2012). Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa kemampuan melekat pada gel ekstrak daun pepaya cenderung kurang kuat dimana hanya basis gel saja yang memenuhi syarat yaitu diatas satu detik (1,21 detik) sedangkan untuk formula satu sampai formula tiga memiliki kemampuan daya lekat yang kecil yaitu F1 (0,83), F2 (0,77) dan F3 (0,56). Semakin besar konsentrasi ekstrak yang terkandung dalam gel maka semakin berkurang juga daya lekatnya. Hal ini disebabkan karena kekentalan gel dari penelitian ini juga berkurang seiring dengan bertambahnya konsentrasi ekstrak di dalamnya.

Uji daya sebar dilakukan untuk melihat kemampuan menyebar gel pada saat diaplikasikan. Kemampuan sebaran yang baik ketika diaplikasikan di kulit dapat membantu sediaan dalam meratakan zat aktif agar memaksimalkan keefektifitasannya serta dapat diabsorpsi dengan cepat oleh kulit (Ulaen et al., 2012). Dari tabel diatas, dapat dilihat bahwa daya sebar dari gel semakin besar seiring dengan bertambahnya konsentrasi ekstrak dalam gel. Hal ini disebabkan karena daya sebar berbanding terbalik dengan viskositas sediaan dimana semakin luas daya sebar maka semakin kecil nilai viskositasnya (Sayuti N, 2015). Uji daya sebar dilakukan untuk menjamin bahwa sediaan semisolid mampu menyebar dengan mudah tanpa tekanan yang berarti sehingga mudah dioleskan tanpa menimbulkan rasa sakit saat dioleskan untuk menjamin kenyamanan pengguna (Yati et al., 2018). Dalam penelitian ini, basis, F1 dan F2 memenuhi syarat sebagai sediaan topikal yaitu berkisar 5-7 cm sedangkan F3 tidak memenuhi syarat karena daya sebar terlalu besar (Ulaen et al., 2012). Hal ini disebabkan karena memang F3 memiliki nilai viskositas yang terlalu kecil sebagai sediaan gel.

Uji pH dilakukan untuk melihat tingkat keasaman dan kebasaaan dari suatu zat atau sediaan. Persyaratan pH sediaan topikal yaitu antara 4,5-6,5. Kesesuaian pH kulit dengan pH sediaan topikal mempengaruhi penerimaan kulit terhadap sediaan, Sediaan topikal yang ideal adalah tidak mengiritasi kulit, Kemungkinan iritasi kulit akan sangat besar apabila sediaan terlalu asam atau terlalu basa (Ulaen, et al., 2012). Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa hasil rata-rata uji pH pada semua formula masih masuk range yaitu diantara 4,5-6,5 sehingga aman bagi penggunaan topikal. Uji pH bertujuan mengetahui keamanan gel saat digunakan

sehingga tidak mengiritasi kulit. Sediaan gel harus mempunyai pH yang sesuai standar karena apabila pH sediaan terlalu asam maka kulit akan teriritasi sedangkan apabila pH terlalu basa maka akan menyebabkan kulit kering (Pertiwi *et al.*, 2020)

### Hasil Pengamatan Luka Sayat

#### Pengelompokan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah lima ekor kelinci putih jantan yang sehat berusia 3 – 4 bulan dengan bobot 1 – 1.5 kilogram. Pada penelitian ini tidak digunakan kelinci putih betina untuk menghindari faktor abnormal (estrogen dan progesterone) dalam penyembuhan luka (Putri *et al.*, 2013).

Punggung kemudian diolesi dengan anestesi lokal topikal (Lidocain ®) secara menyeluruh tipis-tipis dan dibiarkan selama 30 menit setelah itu diuji apakah obat sudah berefek atau belum dengan mencubit bagian yang diberi anestesi. Apabila kelinci tidak bereaksi ketika dicubit berarti obat sudah bereaksi, kemudian dilukai dengan silet tajam yang sudah di olesi alkohol agar steril. Luka dibuat sepanjang 2,5 cm pada kelompok kontrol (-), kontrol (+), basis, F1, F2 dan F3 dan dilakukan 5 replikasi. Pemberian gel dilakukan sebanyak dua kali sehari yaitu pada pagi hari pukul 06.00 WIB dan pada sore hari yaitu pukul 18.00 WIB selama 13 hari. Luka yang telah diberi gel selalu ditutup dengan kassa steril agar tidak terkena kotoran maupun serangga.

#### Hasil Pengamatan Penyembuhan Luka

Pengamatan luka sayat dilakukan setiap hari begitupun dengan pengukuran panjang luka sayat yang terdapat di punggung kelinci. Pengamatan luka dilakukan untuk melihat adakah perbedaan kecepatan penyembuhan pada luka yang diberikan perlakuan yang berbeda. Kontrol positif yang diberikan adalah Bioplacenton® yang mengandung placenta extract dan neomycin sulfate. Ekstrak plasenta berperan “biogenic stimulator” yang penting dalam mempercepat regenerasi sel dan penyembuhan luka, sedangkan neomycin sulfate bekerja sebagai antibiotik yang mampu membunuh beragam jenis kuman dengan daya kerja yang tidak terganggu oleh nanah (Ningsih *et al.*, 2015). Kontrol negatif yang digunakan adalah basis karbopol 940 dimana digunakan untuk melihat apakah basis gel memiliki efek pada hewan uji.

Setelah didapatkan data hasil pengukuran panjang luka sayat pada kelinci menggunakan jangka sorong dengan ketelitian sampai 0,1 mm dari hari pertama sampai hari ke tigabelas selanjutnya dilakukan uji untuk melihat ada atau tidak ada atau tidaknya perbedaan antara panjang luka sayat sebelum dan sesudah pemberian perlakuan. Gambar punggung kelinci sebelum dan setelah perlakuan luka sayat tertera pada **Gambar 2**.

Perlakuan	Perkembangan luka	
	Sebelum perlakuan	Setelah perlakuan
<b>Kontrol positif (Bioplacenton)</b>		
<b>Kontrol negatif (Basis)</b>		



**Gambar 2.** Luka sayat pada punggung kelinci sebelum dan setelah perlakuan

Data selisih pengukuran luka sayat sebelum dan setelah perlakuan dilakukan uji normalitas dimana hasil uji normalitas sebagai berikut:

**Tabel V. Uji Normalitas**

Signifikansi Uji Normalitas Data	
Pre Perlakuan	Post Perlakuan
-	0,025

Dari data diatas, terlihat bahwa semua nilai signifikansi atau *P-Value* dari data pre dan post perlakuan adalah  $<0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diperoleh tidak terdistribusi normal selanjutnya dilakukan uji *Wilcoxon* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antara Panjang luka pre perlakuan dan post perlakuan. Tabel 6 adalah hasil uji *Wilcoxon* pada penelitian ini:

**Tabel VI. Uji Wilcoxon Pre dan Post Perlakuan**

Formula	Rerata Panjang Luka Sayat		Selisih (cm)	Signifikansi Pre-Post
	Pre Perlakuan (cm)	Post Perlakuan (cm)		
Basis Gel	2,5	0,28	2,22±0,07	0,00
F1	2,5	0,32	2,18±0,08	
F2	2,5	0,04	2,46±0,05	
F3	2,5	0,26	2,24±0,05	
Kontrol -	2,5	0,28	2,20±0,04	
Kontrol +	2,5	0,04	2,46±0,05	

Keterangan:

Kontrol +: Bioplacenton®

Kontrol -: Luka yang tidak diberi perlakuan apapun

Dari data di atas, terlihat bahwa nilai signifikansi uji *Wilcoxon* data pre dan post perlakuan adalah 0,00 yaitu  $<0,05$  sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara panjang luka sayat sebelum dan setelah diberikan perlakuan pada kelinci. Hal ini disebabkan karena daun pepaya memiliki efek mempercepat penyembuhan luka karena adanya kandungan senyawa organik berupa saponin, flavonoid dan enzim papain yang berperan terhadap proses penyembuhan luka (Syah et al., 2022).

Terdapat perbedaan yang signifikan antara panjang luka pre dan post perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji normalitas pada data selisih panjang luka sayat pada kelinci sebagai berikut:

**Tabel VII. Uji Normalitas**

Signifikansi Uji Normalitas Data					
Kontrol -	Kontrol +	Basis	F1	F2	F3
0,001	0,026	0,161	0,200	0,026	0,026

Dari data diatas, terlihat bahwa data yang terdistribusi normal ( $Sig = > 0,05$ ) adalah basis dan F1 saja sedangkan kelompok lain tidak terdistribusi normal dan homogen ( $p=0,000$ ). Oleh karena itu, dilakukan analisis non parametrik Kruskall Wallis. Dari uji Kruskall Wallis didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0,001 yaitu  $<0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak daun pepaya memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penyembuhan luka sayat pada kelinci. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Wijaya & Fitri, (2020) yang menjelaskan bahwa ekstrak daun pepaya pada spray gel memiliki aktivitas penyembuhan luka pada tikus lebih cepat dibandingkan ekstrak dan kontrol positifnya yaitu 13 hari. Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa ekstrak pepaya berpengaruh nyata ( $p \leq 0,05$ ) terhadap proses penyembuhan luka iris mulut pada mencit (Hakim, 2019). Syah et al., (2022) melakukan review 10 jurnal mengenai kandungan dan efek dari tanaman pepaya terhadap penyembuhan luka. Data dalam review menunjukkan bahwa pemberian tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) yang meliputi bagian getah, batang, biji, dan daun mempunyai efektivitas yang baik terhadap proses penyembuhan luka dan memiliki aktivitas antibakteri penyebab infeksi luka.

Karena terdapat perbedaan, maka harus dilakukan uji lanjut untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda satu dengan yang lainnya. Uji lanjut yang digunakan adalah Mann Whitney tertera pada Tabel:

**Tabel VIII. Uji Mann Whitney**

Sig. Mann Whitney	
Perlakuan	Sig.
Basis - Kontrol (-)	0,606
Basis – Kontrol (+)	0,007*
Basis – F1	0,650
Basis – F2	0,007*
Basis – F3	0,339
F2 – F3	0,007*
F2 – Kontrol (+)	1,000
Kontrol (-) - F3	0,513
Kontrol (-) – Kontrol (+)	0,006*
Kontrol (-) - F2	0,006*
F1 – Basis	0,339
F1 - Kontrol (-)	0,343
F1 - F3	0,212
F1 – Kontrol (+)	0,008*
F1 – F2	0,008*
F3 – Kontrol (+)	0,007*

Kontrol (+) memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok yang diberi F1 perbedaan yang terjadi karena pada kontrol (+) diberi Bioplacenton® (neomisin sulfat dan ekstrak placenta) yang merupakan obat untuk menyembuhkan luka. Ekstrak plasenta mengandung stimulator biogenik yang mempunyai aksi stimulasi pada proses metabolik didalam sel. Efek stimulasi ini telah ditunjukkan dalam studi in vitro dan in vivo seperti

peningkatan konsumsi oksigen didalam sel hati, peningkatan regenerasi sel, dan penyembuhan luka. Neomycin sulfate merupakan antibiotik topikal dengan potensi yang tinggi terhadap banyak strain Gram negatif (Muthmaina et al., 2017). Pada formula 1, terdapat kandungan ekstrak daun pepaya yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka namun kandungan ekstrak hanya 5% dimana jumlah tersebut kurang efektif untuk mengimbangi kemampuan penyembuhan luka pada kelompok yang diberi kontrol positif. Kontrol (+) dan kontrol (-) memiliki nilai signifikansi 0,006 (berbeda signifikan) artinya kontrol negatif tidak memiliki efek pengobatan dibandingkan dengan kontrol (+).

Kontrol (-) dan F2 memiliki perbedaan yang signifikan, hal ini dapat disebabkan karena pada kontrol (-) diberikan pengobatan apapun dan luka dibiarkan sembuh secara alami sedangkan pada F2 terdapat kandungan ekstrak daun pepaya sebanyak 10% dengan hasil pengujian sediaan gel yang memenuhi spesifikasi untuk sediaan topikal yang baik sehingga dapat lebih cepat menimbulkan efek penyembuhan pada luka sayat kelinci.

Terdapat perbedaan yang signifikan antara F2 dengan basis. Hal ini disebabkan karena pada Basis gel tidak mengandung ekstrak daun pepaya sama sekali sedangkan pada F2 mengandung 10% ekstrak daun pepaya yang dapat mempercepat penyembuhan luka karena pada daun pepaya mengandung saponin dan flavonoid dimana flavonoid dapat mengobati luka serta bertindak sebagai astringensi, antimikroba dan mampu membantu mempercepat pertumbuhan kolagen melalui pembentukan jaringan dan peningkatan fibroblast sedangkan saponin merupakan senyawa yang memacu pembentukan kolagen serta berfungsi sebagai pembersih, sehingga efektif pada luka terbuka dan bekerja sebagai antibakteri dengan mengganggu stabilitas membran sel bakteri (Syah et al., 2022)

F1 memiliki perbedaan yang signifikan dengan F2 dimana perbedaan yang terdapat pada kedua formula tersebut adalah konsentrasi ekstrak yang digunakan yaitu pada F1 sebanyak 5% dan F2 sebanyak 10% sehingga mempengaruhi kecepatan penyembuhan yang terlihat dari rata-rata panjang luka sayat pada F2 yang lebih pendek setelah pengolesan. Semakin banyak ekstrak yang digunakan maka semakin banyak juga metabolit sekunder yang dikandung sediaan tersebut sehingga semakin baik efek penyembuhan luka yang dihasilkan.

## KESIMPULAN

Ekstrak daun pepaya memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder berupa saponin, alkaloid, flavonoid dan tanin. Gel ekstrak daun pepaya 10% memiliki efek mempercepat proses penyembuhan luka sayat pada kelinci yang setara dengan kontrol positif (+) yaitu Bioplacenton® karena mempunyai nilai signifikansi 1,000.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih penulis sampaikan kepada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mendanai penelitian ini

## DAFTAR PUSTAKA

- A'yun, Q., & Laily, A. N. (2015). Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) The Phytochemical Analysis of Papaya Leaf (*Carica papaya L.*) at The Research Center of Various Bean and Tuber Crops Kendalpayak, Malang. *Pendidikan Biologi, Pendidikan Geografi, Pendidikan Sains*, 1341–137.
- Ali, F., Stevani, H., & Rachmawaty, D. (2019). Formulasi Dan Stabilitas Sediaan Body Scrub Bedda Lotong Dengan Variasi Konsentrasi Trietanolamin. *Media Farmasi*, 15(1), 71.
- Amin, J. efensi. (2014). Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Basis Sediaan Gel Ekstrak Daun Botto'-Botto' (*Chromolaena odorata (L.)*) Sebagai Obat Luka Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan. *Implementation Science*, 39(1), 1–24.
- Chandira, R. ., Pradeep, Pasupathi, A., Bhowmilk, D., Chiranjib, Jayakar, B., Tripathi, K. ., & Sumpath kumar, K. . (2010). Design, Development and Formulation of Antiacne Dermatological Gel. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(1), 401–

414.

- Danimayostu, A. A. (2017). Pengaruh Penggunaan Pati Kentang (*Solanum tuberosum*) Termodifikasi Asetilasi-Oksidasi Sebagai Gelling Agent Terhadap Stabilitas Gel Natrium Diklofenak. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(1), 25–32.
- Depkes RI. (1995). Farmakope Indonesia edisi VI. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Hakim, R. F. (2019). *Effect of Carica papaya Extract toward Incised Wound Healing Process in Mice ( Mus musculus ) Clinically and Histologically*. 2019.
- Herawati, D., Nuraida, L., & Sumarto. (2012). *Cara Produksi Simplisia yang Baik* (Issue 2).
- Husnani, & Muazham, moh. firdaus al. (2017). Optimasi Parameter Fisik Viskositas, Daya Sebar Dan Daya Lekat Pada Basis Natrium Cmc Dan Carbopol 940 Pada Gel Madu Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 14(1), 11–18.  
<https://publikasiilmiah.unwas.ac.id/index.php/Farmasi/article/view/1766>
- Jannah, S. M., Muslim, Z., Irnamera, D., Putri, Y. H., & Khasanah, H. R. (2021). Karakterisasi Simplisia dan Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Daun Pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) (Doctoral dissertation, Poltekkes Kemenkes Bengkulu).
- Lachman, A. L. H., & Schwartz, J. B. (1989). *Pharmaceutical Dosage System. Dysperse system*. (Volume 2).
- Muthmaina, I., Harsodjo, S. W., & Maifitrianti. (2017). Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Pada Tikus. *Farmasains*, 4(1), 39–46.
- Ningsih, S., Paturusi, A., & K, N. R. A. (2015). Uji Efek Penyembuhan Gel Ekstrak Daun Jarak Merah (*Jatropha Gossypifolia Linn*) Terhadap Luka Sayat Pada Kelinci. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 3(3), 104–110.
- Pertiwi, D., Desnita, R., & Luliana, S. (2020). Pengaruh pH Terhadap Stabilitas Alpha Arbutin dalam Gel Niosom. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 91.
- Putri, A. C., Lobredia, & Iswinarno. (2013). Effect of Oral Pomegranate (*Punica granatum*) Peel Aqueous Extract on Macrophage, Fibroblast and Collagen Thickness Burn Wound Healing. *Perpustakaan Universitas Airlangga*.
- Ramadhian, M. R., & Widiastini, A. A. (2018). Kegunaan Ekstrak Daun Pepaya ( *Carica papaya* ) Pada Luka The Use of Papaya Leaf Extract ( *Carica papaya* ) On Wounds. *J Agromedicine*, 5(1), 513–517.
- Saputra, T. R., Ngatin, A., & Sarungu, Y. T. (2018). Penggunaan metode ekstraksi maserasi dan partisi pada tumbuhan cocor bebek (*kalanchoe pinnata*) dengan kepolaran berbeda. *Fullerene Journal of Chemistry*, 3(1), 5.
- Sayuti N. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L.*). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 74–82.
- Sharma, S. (2008). Topical Drug Delivery System : A Review of Some Nigerian Dermatological Plants. *Journal of Basic Physical Research.*, 2, 3–4.
- Sihombing, M. D. T. S. (2011). Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda. *Jurnal Veteriner*, 12(1), 58–64.
- Syah, A., Dianita, P. S., & Agusta, H. F. (2022). *Efektivitas tanaman pepaya (carica papaya L) Terhadap Penyembuhan Luka : a Narrative Review*. IX(1), 1–9.
- Tambunan, S., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh Dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 87–95.
- Ulaen, P.J., S., Banne, Suatan, Y., & A, R. (2012). Pembuatan Salep Anti Jerawat dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2), 45–49.
- Wijaya, D. P., & Fitri, N. A. (2020). *Preparation , Characterization , and Wound Healing Activity of Papaya Leaves Extract on Spray Gel*. 25(August), 105–109.
- Yati, K., Jufri, M., Gozan, M., & Dwita, L. P. (2018). Pengaruh Variasi Konsentrasi Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau

(*Nicotiana tabaccum L.*) dan Aktivasnya terhadap *Streptococcus mutans*.  
Yenni Rachma Sari. (2020). *Pengaruh KOnsentration Ekstrak Metanol Daun Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Zona Hambat Bakteri Escherichia coli*. 1–9.