

**FORMULASI DAN OPTIMASI *SPRAY GEL* EKSTRAK ETANOL
DAUN PEPAYA (*Carica papaya* Linn.) DENGAN BASIS KOMBINASI
CARBOPOL® 940 DAN GELLAN GUM MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

ROSMIATI HARAHAHAP

08061181320005

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN OPTIMASI SEDIAAN *SPRAY-GEL*
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya*
L.) DENGAN BASIS KOMBINASI CARBOPOL®940
DAN GELLAN GUM MENGGUNAKAN METODE
DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : ROSMIATI HARAHAP

NIM : 08061181320005

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 8 Desember 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 12 Desember 2017

Pembimbing :

1. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)

NIP. 198803252015042002

Pembahas :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)

NIP. 197103101998021002

2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. (.....)

NIPUS. 198711272013012201

3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt. (.....)

NIPUS. 199009152016011201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN OPTIMASI SEDIAAN *SPRAY-GEL*
EKSTRAK ETANOL DAUN PEPAYA (*Carica papaya*
L.) DENGAN BASIS KOMBINASI CARBOPOL®940
DAN GELLAN GUM MENGGUNAKAN METODE
DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : ROSMIATI HARAHAP

NIM : 08061181320005

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya
pada tanggal 9 Januari 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai
dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 18 Januari 2018

Ketua :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

()

Anggota :

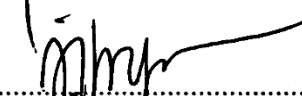
1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

()

2. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

()

3. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

()

4. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.

NIPUS. 199009152016011201

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

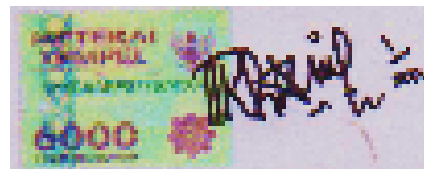
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Rosmiati Harahap
NIM : 08061181320005
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Januari 2018
Penulis,



Rosmiati Harahap
NIM. 08061181320005

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

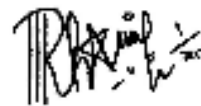
Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Rosmiati Harahap
NIM : 08061281320005
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Optimasi *Spray gel* Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn.) dengan Basis Kombinasi Carbobol®940 dan Gellan gum Menggunakan Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Januari 2018
Penulis,



Rosmiati Harahap
NIM. 08061281320005

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini kupersembahkan untuk orang tua, adik, keluarga besar, sahabat tercinta, teman seperjuangan Farmasi 2013 dan Almamater.

“Diwajibkan atas kamu berperang, padahal berperang itu adalah sesuatu yang kamu benci. Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui”
(Q.S Al-Baqarah: 216)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Dia mendapat (pahala) dari (kebajikan) yang dikerjakannya dan dia mendapat (siksa) dari (kejahatan) yang diperbuatnya. (Mereka berdoa), “Ya Tuhan kami, janganlah Engkau hukum kami jika kami lupa atau kami melakukan kesalahan. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau bebani kami dengan beban yang berat sebagaimana Engkau bebankan kepada orang-orang sebelum kami. Ya Tuhan kami, janganlah Engkau pikulkan kepada kami apa yang tidak sanggup kami memikulnya. Maafkanlah kami, ampunilah kami, dan rahmatilah kami. Engkaulah pelindung kami, maka tolonglah kami menghadapi orang-orang kafir”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari satu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (untuk urusan yang lain)”

(Q.S Al-Insyirah: 6-7)

Tak ada rahasia untuk menggapai sukses. Sukses itu dapat terjadi karena persiapan, kerja keras dan mau belajar dari kegagalan

(Gen Collin Powel)

Motto:

*Jangan pernah meremehkan do'a
Trust Allah, It Works*

Orang lain bisa kenapa aku tidak bisa, setiap orang punya rezekinya masing-masing, jadi jangan iri sama rezeki orang lain

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Optimasi *Spray gel* Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn.) dengan Basis Kombinasi Carbobol®940 dan Gellan gum Menggunakan Desain Faktorial”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca untuk mengetahui penggunaan Basis Kombinasi Carbobol®940 dan Gellan gum dalam formulasi *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya sebagai salah satu inovasi sediaan untuk luka bakar.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

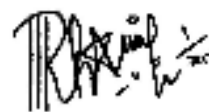
1. Allah SWT atas berkat rahmat karunia dan izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Ayah (Alm. Abdul Jamal Harahap, S.Pd.) dan Uma (Nurliany Rambe, S.H.) tercinta yang selalu setia mendoakan, mendukung, dan mencurahkan segala kasih sayang dan semua hal yang dapat diberikan kepada penulis. Semoga ayah dari surga nya Allah bisa bangga dengan kakak, dan untuk uma semoga selalu dilindungi Allah, panjang umur dan diberikan kesehatan. Semoga gelar yang akan didapatkan penulis menjadi kado terindah karena telah menyelesaikan pendidikan S1 ini dengan baik. Tidak ada yang bisa menggambarkan rasa terima kasih kepada kedua orang yang paling berperan dalam hidup penulis, cukuplah Allah SWT yang membalas semua jasa-jasa kalian.
3. Adik-adik penulis (Muhammad Said Harahap, Hanifah Harahap, dan Dayana Khoiriyah Harahap) tersayang yang selalu mendoakan, menyemangati, memberi keceriaan, dan siap sedia membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Sukses kuliah dan sekolahnya, semoga kita berempat menjadi anak yang bisa membahagiakan uma dan ayah.
4. Keluarga besar penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih karena selalu mendoakan, menyemangati, dan mendukung penulis untuk segera menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua P.S. Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana yang menunjang penulis selama perkuliahan.

6. Ibu Fitrya, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu dan bimbingan, serta doa dan semangat dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan. Terima kasih sudah mau menerima baik buruk ros selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai ibundaku.
7. Bapak Dr.rer.nat, Mardiyanto, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama perkuliahan.
8. Segenap dosen pembahas dan penguji sidang (Bapak Dr.rer.nat, Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M. Farm.Klin., Apt., Bapak Yosua Maranatha Sihotang, M.Farm., Apt.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) serta analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri & Kak Erwin) Jurusan Farmasi atas segala bantuan dan dukungan, serta doa dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Caricaers SWAG (Febrianti Mawarni dan Mutia Hasanah) terima kasih telah menjadi partner penelitianku yang paling sabar, berbagi suka duka selama penelitian, saling menyemangati dan memberi bantuan, dan tetap setia dari awal penelitian bahkan dari awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai. Semangat dan sukses untuk kalian gengs.
12. Sahabat terdekatku KMM (Reafy Anjani, S,Farm., Nurul Baiti Septianoba, Eka Novianti Sari, S.Farm., Resi Purnamasari, S. Farm., Dwi Purnama Sari, Yovia Rizki A, S.Farm., Elan Aptrio, Kurnia Magcia, Abu Malik dan M. Sholeh), terima kasih telah menjadi keluarga diperatauan, menyemangati dan membantu penulis selama perkuliahan dan penyelesaian skripsi. Semangat dan sukses untuk kalian. Teman yang baik hanya tau kisah hidupku, namun kalian ada di dalam kisah tersebut.
13. Sahabat terdekatku Antuers (Ratih Wulandari, Masayu, Yuni Eka Sari, Widya Wulandari, Febrianti Mawarni, Mutia Hasanah, Dwi Purnama Sari, Vephie Yenti, Putri Mundari, S.Farm.), terima kasih telah menjadi sahabat sedih dan bahagiaku, menyemangati dan membantu penulis selama perkuliahan dan penyelesaian skripsi. Semoga persahabatan kita untuk selamanya, apalah aku tanpa hadirnya kalian. See you on top.

14. Sahabat terdekatku YFP (Nurul Baiti Septianoba, Rini, Disa Akmariana, S.Farm., Reafy Anjani, S.Farm., Eka Novianti Sari, S.Farm., Alhikma Tiara, S.Farm., dan Eka Anugrah Oktaviani, S.Farm.), Cabe-cabeku (Masayu, Vephie Yenty, Adella Amalia, Intan Sri Mustika, Endang Putria Sukma, S.Farm.), terima kasih telah menjadi teman sedih dan bahagiaku, menyemangati dan membantu penulis selama perkuliahan dan penyelesaian skripsi. Semoga persahabatan kita untuk selamanya. Semangat dan sukses untuk kalian.
15. Ranna, Salsa, Ulik, Fahmi, Intan Helen, Afifah, Lidya, Arini, Cece, Shela, Meitha, Abee, Chandy, Meka, Nur Fit, Septi, Ocha, Nindy, Sitkom, Ekaput, Aisyah, Irvan, Ekik, Iqbal, Agus, Rizki PJ, Tio GJ, Tio Kur, Hanif, Qodar, dan Farmasi 13 Kelas A, serta teman-teman Farmasi Angkatan 2013 lainnya yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih telah menjadi keluarga baru bagi penulis, memberi keceriaan selama perkuliahan dan membantu penulis, teman belajar bareng-makan di kantin-nulis laporan-praktikum-*pretest posttest*-edmodo-ujian hingga skripsi ini selesai. Semangat dan semoga kita semua menjadi *pharmacist* terbaik di masa depan.
16. Kakak-kakak Farmasi 2011 dan 2012 yang telah memberikan arahan dan dukungan selama perkuliahan dan penelitian, Adik-adik Farmasi 2014, 2015, dan 2016 yang juga mendoakan dan membantu penulis, terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Sahabat-sahabat penulis (Syamsi Khairani, Uci Wulandari, dan Lasni Julita Sitanggang), Tausiyah Gosipers (Aulia Hayyu Ravenia, Azalea Aniendhita Natasya, Putri Purnamasari, dan Tri Agusetiawan Putra) dan Dwi Fauziyah Putri yang tak pernah lupa menyemangati penulis untuk menyelesaikan skripsi ini, serta semua pihak yang telah membantu penulis, terima kasih yang sebesar-besarnya.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, Januari 2018
Penulis,



Rosmiati Harahap
NIM. 08061281320005

Formulation and Optimization *Spray gel* of *Carica papaya* Linn. Ethanol Leaves Extract with Carbopol®940 and Gellan gum Bases Combination Using Factorial Design

**Rosmiati Harahap
08061181320005**

ABSTRACT

Carica papaya Linn. ethanol leaves extract contains saponin, flavonoid and polyphenol as antibacterial, antiinflammation, and antioxidant used for burn therapy. Formulation of *spray gel* aims to reduce contamination or infection and pain when applied to burn patients. *Spray gel* was formulated by carbopol®940 and gellan gum as factors used 2² factorial design Design Expert®10 program. The influence of factor composition and its interaction observed by the analysis result of organoleptis, homogeneity, viscosity, pH, adhesion, washability, spraying pattern, pump delivery, and hedonic. Result were analyzed by DX®10 to determine the optimum formula. Optimum concentration of 1.2% carbopol®940 and 0.218% gellan gum had diameter of pattern of spraying 1.644 ± 0.0196 cm, pH 5.58 ± 0.0058 , adhesion on skin 2.870 ± 0.04 second, sticking paper filter 2.813 ± 0.0651 sec, washability 3.067 ± 0.0577 mL, pump delivery 34.742 ± 0.0006 , and hedonic 3.515 ± 0.0212 . Carbopol®940 increased adhesion and washability, but decreased pH, spraying pattern, pump delivery, and hedonic. Gellan gum increased spray pattern, pump delivery, adhesion, washability, and hedonic but decreases pH response. Saponin content of *Carica papaya* Linn. ethanol leaves extract of $13.851 \pm 0.208\%$. Measurement of %diffused optimum formula and pure solution of extract on the 360th minutes (6 hours) are $18.354 \pm 0.103\%$ and $25.867 \pm 0.113\%$. Compartmental analysis was observed using WinSAAM® resulting optimum formula follows lag compartment model with correlation between Qo and Qc proven by p-value of <0.05. Study of stability using heating/cooling method at 4 and 45°C every 24 hours during 3 days show that optimum formula spray gel is physically stable, but there is a decrease in saponin content. Interaction study between papaya leaf extract and bases using FTIR shows nothing chemical interaction was occurred. The conclusion of the result is *Carica papaya* L. ethanol leaves extract with bases carbopol®940 and gellan gum can be formulated into spray gel.

Keyword(s): *Carica papaya* Linn. ethanol leaves extract, *spray gel*, carbopol®940, gellan gum, factorial design

Formulasi dan Optimasi *Spray gel* Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* Linn.) dengan Basis Kombinasi Carbopol®940 dan Gellan gum Menggunakan Desain Faktorial

**Rosmiati Harahap
08061181320005**

ABSTRAK

Ekstrak etanol daun pepaya mengandung senyawa saponin, flavonoid dan polifenol berkhasiat sebagai antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan untuk terapi luka bakar. Formulasi sediaan *spray gel* bertujuan untuk mengurangi kontaminasi atau infeksi dan rasa sakit ketika diaplikasikan pada pasien luka bakar. Sediaan *spray gel* diformulasi menggunakan carbopol®940 dan gellan gum sebagai faktor dengan desain faktorial 2² pada program Design Expert®10. Pengaruh komposisi faktor dan interaksi diamati berdasarkan hasil pengujian respon organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya lekat, daya tercuci, pola penyemprotan, *pump delivery*, dan hedonik. Hasil pengujian dianalisis dengan DX®10 untuk mendapatkan formula optimum. Konsentrasi optimum carbopol®940 1,2% dan gellan gum 0,218% memiliki diameter pola penyemprotan $1,644 \pm 0,0196$ cm, pH $5,58 \pm 0,0058$, daya lekat pada kulit $2,870 \pm 0,04$ detik, daya lekat kertas saring $2,813 \pm 0,0651$ detik, daya tercuci $3,067 \pm 0,0577$ mL, *pump delivery* $34,742 \pm 0,0006$, dan hedonik $3,515 \pm 0,0212$. Faktor carbopol®940 meningkatkan respon daya lekat dan daya tercuci, namun menurunkan respon pH, pola penyemprotan, *pump delivery*, dan hedonik. Gellan gum meningkatkan respon pola penyemprotan, *pump delivery*, daya lekat, daya tercuci, dan hedonik namun menurunkan respon pH. Kandungan senyawa saponin dalam ekstrak etanol daun pepaya sebesar $13,851 \pm 0,208\%$. Pengukuran %terdifusi formula optimum dan ekstrak murni pada menit ke- 360 (6 jam) sebesar $18,354 \pm 0,103\%$ dan $25,867 \pm 0,113\%$. Analisis kompartemental dengan *software* WinSAAM® menghasilkan formula optimum mengikuti model *lag* kompartemen dengan adanya korelasi antara Qo dan Qc dengan nilai *p-value* <0,05. Pengujian stabilitas dengan metode *heating cooling* suhu 4 dan 45°C tiap 24 jam selama 3 hari menunjukkan formula optimum *spray gel* stabil secara fisik, tetapi terjadi penurunan kadar saponin. Studi interaksi ekstrak daun pepaya dan basis menggunakan FTIR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi kimia yang terjadi. Kesimpulan dari hasil yang didapatkan adalah ekstrak etanol daun pepaya dengan basis kombinasi carbopol®940 dan gellan gum dapat diformulasikan menjadi sediaan *spray gel*.

Kata kunci: Ekstrak etanol daun pepaya, *spray gel*, carbopol®940, gellan gum, desain faktorial

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPETINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tanaman Pepaya.....	5
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Pepaya	6
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Pepaya.....	7
2.1.3 Manfaat sebagai Antibakteri.....	8
2.1.4 Manfaat sebagai Antioksidan.....	9
2.1.5 Manfaat Sebagai Antiinflamasi	9
2.2 Ekstraksi dan Ekstraksi	10
2.2.1 Pengertian Ekstrak dan Ekstraksi	10
2.2.2 Metode Maserasi dalam Ekstraksi	10
2.3 Karakterisasi Ekstrak.....	11
2.4 Saponin	12
2.5 Luka Bakar	13
2.5.1 Definisi Luka Bakar	13
2.5.2 Klasifikasi Luka Bakar	14
2.5.3 Penyembuhan Luka Bakar	15
2.5.3.1 Fase Inflamasi	16
2.5.3.2 Fase Proliferasi	16
2.5.3.3 Fase Penyudahan.....	17
2.6 Gel	17
2.7 <i>Spray Gel</i>	18
2.8 Komponen <i>Spray Gel</i>	19
2.9 Monografi Bahan.....	20
2.9.1 Carbopol®940.....	20

2.9.2	Gellan Gum.....	22
2.10	Evaluasi <i>Spray Gel</i>	25
2.11	<i>Design of Experiment</i> (DOE)	26
2.11.1	<i>Factorial Design</i>	26
2.11.2	Analisis Hasil <i>Design Experimental</i>	27
2.12	Uji Difusi <i>In-vitro</i>	28
2.13	Interaksi Senyawa Aktif dan Eksipien Menggunakan FTIR....	29
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.2	Alat dan Bahan	32
3.2.1	Alat.....	32
3.2.2	Bahan	32
3.3	Prosedur Penelitian.....	33
3.3.1	Pengambilan Sampel dan Determinasi Daun Pepaya	33
3.3.2	Persiapan Sampel dan Maserasi Daun Pepaya..... ..	33
3.3.3	Karakterisasi Ekstrak	33
3.3.3.1	Parameter Spesifik	33
a.	Organoleptik.....	33
b.	Profil KLT.....	34
c.	Kadar Senyawa yang Larut dalam Air	34
d.	Kadar Senyawa yang Larut dalam Etanol.....	35
3.3.3.2	Parameter Non Spesifik	35
a.	Kadar Air dan Susut Pengerinan	35
b.	Bobot Jenis.....	36
c.	Kadar Abu Total.....	36
d.	Kadar Abu yang Tidak Larut dalam Asam	37
3.3.3.3	Parameter Sifat Fisik Ekstrak.....	37
a.	Viskositas Ekstrak.....	37
b.	Kelarutan Ekstrak	38
3.3.3.4	Penetapan Kadar Saponin	38
3.4	Formula <i>Spray Gel</i> Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	39
3.4.1	Formula.....	39
3.4.2	Pembuatan <i>Spray Gel</i> Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	39
3.5	Evaluasi Sediaan <i>Spray Gel</i>	40
3.5.1	Organoleptik	40
3.5.2	Homogenitas	40
3.5.3	Daya Lekat.....	40
3.5.4	Pengukuran pH <i>Spray Gel</i>	41
3.5.5	Viskositas.....	41
3.5.6	Pola Penyemprotan	41
3.5.7	<i>Pump delivery</i>	41
3.5.8	Daya Tercuci.....	42
3.5.9	Uji Hedonik.....	42
3.5.10	Evaluasi Formula Optimal <i>Spray Gel</i>	43
3.5.10.1	Uji Stabilitas.....	43
3.5.10.2	Uji Difusi <i>In-vitro</i>	43
a.	Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4	43
b.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum ..	43

c. Penentuan Kurva Kalibrasi	43
d. Preparasi Membran Selofan.....	44
e. Uji Difusi Franz	44
3.5.10.3 Interaksi Senyawa Aktif dan Eksiipien	44
3.6 Analisis Data	45
3.6.1 Analisis Hedonik.....	45
3.6.2 Analisis Formula Optimum	45
3.6.3 Perbandingan Hasil Uji dan Hasil Prediksi DX®10.....	46
3.6.4 Analisis Uji Difusi <i>In-vitro</i>	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	47
4.1 Determinasi Sampel	47
4.2 Ekstraksi Tanaman Daun Pepaya	47
4.3 Karakterisasi Ekstrak.....	48
4.4 Identifikasi Kualitatif Senyawa Saponin	52
4.5 Penetapan Saponin Total	54
4.6 Formulasi Sediaan <i>Spray Gel</i> Ekstrak Daun Pepaya.....	56
4.7 Evaluasi <i>Spray Gel</i>	56
4.7.1 Uji Organoleptis	60
4.7.2 Uji Homogenitas.....	60
4.7.3 Viskositas	62
4.7.4 Daya Lekat.....	62
4.7.5 pH	67
4.7.6 Pola Penyemprotan.....	69
4.7.7 Daya Tercuci	73
4.7.8 <i>Pump Delivery</i>	75
4.7.9 Hedonik	78
4.8 Analisis Korelasi	80
4.9 Optimasi Formula dengan Desain Faktorial	81
4.10 Analisis Evaluasi Formula Optimum	84
4.10.1 Difusi Zat Aktif	86
4.10.2 Analisis Kompartemen Hasil Difusi.....	89
4.10.3 Analisis Stabilitas	92
4.10.4 Analisis Studi Interaksi Kimia dengan FTIR	93
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	97
5.1 Kesimpulan.....	97
5.2 Saran	98
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN	150
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	151

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik <i>spray gel</i>	21
Tabel 2. Variasi level dari dua faktor.....	24
Tabel 3. Monografi eksipien	30
Tabel 4. Susunan level faktor variabel bebas.....	40
Tabel 5. Formula <i>spray gel</i> ekstrak etanol daun pepaya.....	40
Tabel 6. Skala hedonik dengan 5 skala numerik.....	43
Tabel 7. Hasil evaluasi karakterisasi ekstrak etanol daun pepaya	49
Tabel 8. Penentuan kadar saponin ekstrak etanol daun pepaya	56
Tabel 9. Karakteristik viskositas <i>spray gel</i> ekstrak etanol daun pepaya.....	62
Tabel 10. Karakteristik daya lekat kulit <i>spray gel</i> ekstrak etanol daun pepaya	63
Tabel 11. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap daya lekat kulit <i>spray gel</i> ..	64
Tabel 12. Karakteristik daya lekat kertas saring <i>spray gel</i>	65
Tabel 13. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap daya lekat kertas saring	66
Tabel 14. Karakteristik pH kertas saring <i>spray gel</i>	67
Tabel 15. Nilai pH <i>gelling agent</i> dan ekstrak	67
Tabel 16. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap pH <i>spray gel</i>	68
Tabel 17. Karakteristik pola penyemprotan <i>spray gel</i>	70
Tabel 18. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap diameter semprot <i>spray gel</i>	71
Tabel 19. Karakteristik % CV pola penyemprotan <i>spray gel</i>	72
Tabel 20. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap % CV diameter semprot....	72
Tabel 21. Karakteristik daya tercuci <i>spray gel</i>	73
Tabel 22. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap daya tercuci <i>spray gel</i>	74
Tabel 23. Karakteristik <i>pump delivery spray gel</i>	76
Tabel 24. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap <i>pump delivery spray gel</i>	76
Tabel 25. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap % CV <i>pump delivery</i>	77
Tabel 26. Hedonik <i>spray gel</i> ekstrak etanol daun pepaya.....	79
Tabel 27. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap hedonik <i>spray gel</i>	79
Tabel 28. Kriteria masing-masing respon pada <i>overlay plot</i>	83
Tabel 29. Hasil analisis perbandingan data prediksi dan penelitian	86
Tabel 30. Parameter farmakokinetik formula optimum <i>spray gel</i> dan ekstrak	91
Tabel 31. Interpretasi spektra IR ekstrak dan sediaan <i>spray gel</i>	95

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman dan daun <i>carica papaya</i> L.	6
Gambar 2. Struktur saponin	13
Gambar 3. Anatomi kulit luka bakar	14
Gambar 4. Struktur carbopol®940	20
Gambar 5. Struktur gellan gum	22
Gambar 6. Spektra FTIR (a) ekstrak daun pepaya, (b) carbopol®940 dan (c) gellan gum	30
Gambar 7. Plat hasil KLT senyawa saponin	53
Gambar 8. Reaksi carbopol®940 dengan penambahan basa	58
Gambar 9. Reaksi gellan gum dan molekul air	59
Gambar 10. Reaksi propilen glikol dan molekul air	60
Gambar 11. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> daya lekat kulit.....	65
Gambar 12. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> daya lekat kertas saring.....	66
Gambar 13. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> pH	69
Gambar 14. Ilustrasi pola penyemprotan <i>spray gel</i>	70
Gambar 15. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> diameter pola penyemprotan	72
Gambar 16. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> % CV pola penyemprotan.....	73
Gambar 17. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> daya tercuci.....	75
Gambar 18. Grafik interaksi dan <i>contour plot pump delivery</i>	77
Gambar 19. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> % CV <i>pump delivery</i>	78
Gambar 20. Grafik interaksi dan <i>contour plot</i> hedonik	80
Gambar 21. <i>Overlay plot</i> dan <i>desirability</i> sediaan <i>spray gel</i>	84
Gambar 22. Hubungan antara waktu dan %terdifusi <i>spray gel</i> dan ekstrak	87
Gambar 23. Ilustrasi proses difusi formula optimum <i>spray gel</i> dan ekstrak	88
Gambar 24. Skema model kompartemen 2 dan 3	90
Gambar 25. Ilustrasi matriks <i>gelling agent</i> terhadap molekul air dalam gel	93
Gambar 26. Spektra IR.....	94

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum Formulasi Spray Gel Ekstrak Etanol Daun Pepaya.....	105
Lampiran 2. Proses pembuatan <i>spray gel</i>	106
Lampiran 3. Determinasi Tanaman Pepaya	107
Lampiran 4. Hasil Pengujian Viskositas Ekstrak Etanol Daun Pepaya	108
Lampiran 5. Hasil Pengujian Viskositas <i>Spray Gel</i>	109
Lampiran 6. Hasil Pengujian Viskositas Formula Optimum <i>Spray Gel</i>	110
Lampiran 7. Data Hasil Karakterisasi Ekstrak	111
Lampiran 8. Perhitungan Kadar Saponin	113
Lampiran 9. Uji Hedonik	114
Lampiran 10. Kuesioner Uji Hedonik	115
Lampiran 11. Hasil Evaluasi <i>Spray Gel</i>	116
Lampiran 12. Hasil Analisis ANOVA <i>Spray Gel</i> dengan DX [®] 10.....	118
Lampiran 13. Hasil Analisis Korelasi Uji Respon Menggunakan SPSS [®] 22	127
Lampiran 14. Hasil <i>Output</i> Formula Optimum Spray Gel dengan DX [®] 10	128
Lampiran 15. Hasil Analisis Data <i>Actual</i> dan Prediksi Menggunakan <i>One-Sample Test</i>	129
Lampiran 16. Penentuan Kadar Saponin Formula Optimum <i>Spray gel</i>	130
Lampiran 17. Hasil Pengujian Difusi.....	131
Lampiran 18. Analisis Kompartemen Ekstrak Etanol Daun Pepaya dan Formula Optimum <i>Spray gel</i>	134
Lampiran 19. Analisis Hasil Difusi Formula Optimum dan Ekstrak Menggunakan WinSAAM [®]	135
Lampiran 20. Hasil Pengujian Stabilitas Formula Optimum <i>Spray Gel</i>	137
Lampiran 21. Contoh Perhitungan Optimasi Desain Faktorial Secara Manual	138
Lampiran 22. Contoh Perhitungan ANOVA Secara Manual.....	139
Lampiran 23. Spektra IR	142
Lampiran 24. Dokumentasi Ekstraksi dan Karakterisasi Ekstrak.....	144
Lampiran 25. Dokumentasi Evaluasi <i>Spray gel</i>	145
Lampiran 26. <i>Certificate of Analysis</i> Carbopol [®] 940	147
Lampiran 27. <i>Certificate of Analysis</i> Gellan gum.....	148

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
cm	: <i>centimeter</i>
Cpmax	: <i>Konsentrasi plasma maksimum</i>
Cs	: <i>Concentration at steady state</i>
CV	: <i>Coefficient of Variance</i>
Df	: <i>Degree of Freedom</i>
Do	: <i>Dosis awal</i>
DOE	: <i>Design of Experiments</i>
DT	: <i>Delay Time</i>
DX	: <i>Design Expert</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infra Red</i>
g	: <i>gram</i>
mgBB	: <i>miligram berat badan</i>
GF254	: <i>Gypsum Fluorescence 254</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibitory Concentration₅₀</i>
Inc.	: <i>Incorporation</i>
IR	: <i>Infrared</i>
K	: <i>Partition coefficient</i>
Ka	: <i>Laju absorpsi</i>
KgBB	: <i>kilogram berat badan</i>
KLT	: <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
L (2,1)	: <i>List parameter (2,1)</i>
L (2,3)	: <i>List parameter (2,3)</i>
L (3,1)	: <i>List parameter (3,1)</i>
L	: <i>liter</i>
LD ₅₀	: <i>Lethal Dose₅₀</i>
mL	: <i>mililiter</i>
mm	: <i>milimeter</i>
N	: <i>normalitas</i>
nm	: <i>nanometer</i>
°C	: <i>derajat celcius</i>
pH	: <i>potential of hydrogen</i>
pKa	: <i>power of constanta acid</i>
Ppm	: <i>part per million</i>
p-value	: <i>probability-value</i>
Qc	: <i>Quantitative calculated</i>
Qo	: <i>Quantitative observed</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Rpm	: <i>rotasi per menit</i>
RSE	: <i>Residual Standard Error</i>

SD : Standar Deviasi
Tmax : waktu maksimum
Vd : Volume distribusi
WinSAAM® : *Windows Simulation Analysis and Modelling*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Daun pepaya memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan yang sangat berguna untuk pengobatan luka bakar. Metabolit sekunder yang terdapat didalam daun pepaya diantaranya saponin, polifenol, flavonoid dan enzim papain. Saponin memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka bakar dan merangsang terjadinya angiogenesis yang dapat menyembuhkan pada fase proliferasi. Saponin juga mempunyai kemampuan sebagai pembersih sehingga efektif untuk penyembuhan luka terbuka (Robinson, 1995). Flavonoid dan polifenol mempunyai aktivitas sebagai antiseptik (Harborne, 1987; Suratman *et al.*, 1996). Enzim papain yang terkandung dalam daun pepaya memiliki efek antiinflamasi dan analgesik. Papain berguna untuk proses penyembuhan luka serta menghambat terjadinya infeksi yang luas (Robinson, 1995). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa daun pepaya dapat mempercepat penyembuhan luka pada kulit mencit, sehingga daun pepaya bisa dimanfaatkan untuk tujuan terapi luka bakar (Iwan dan Atik, 2010).

Luka bakar merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting bagi masyarakat di dunia. Hal ini disebabkan karena tingginya angka mortalitas dan morbiditas luka bakar, khususnya pada negara dengan pendapatan rendah-menengah sehingga memerlukan perawatan yang khusus mulai fase awal hingga fase lanjut (Hatta dkk., 2015). Luka bakar derajat II mendominasi persentase angka kejadian tertinggi di antara derajat lainnya yaitu sebesar 73%, sedangkan angka kejadian luka bakar derajat I sebanyak 17%, dan sisanya sebanyak 10% adalah luka

bakar derajat III (Sabarahi, 2010). Pengobatan luka bakar biasanya dengan pemberian antibiotika baik topikal maupun sistemik (Moenadjat, 2009). Perak sulfadiazin merupakan antibiotik topikal pilihan untuk luka bakar. Penggunaan perak sulfadiazin ini dapat menghambat reepitelisasi sehingga menghambat penyembuhan luka bakar (Singer *and* Dagum, 2008). Regenerasi sel kulit terbakar dimulai dari proses inflamasi. Dalam waktu 24 jam, sel-sel fibroblas dan sel-sel endotel pembuluh darah mulai berproliferasi membentuk jaringan granulasi. Setelah proses proliferasi selesai, kemudian mulai terjadi tahap penyudahan (Syamsuhidayat dan Jong, 2004).

Berdasarkan penelitian Septiningsih (2008) menyatakan bahwa gel ekstrak etanol daun pepaya dengan konsentrasi 5% memberikan efek penyembuhan terhadap luka bakar yang lebih cepat yakni 16-17 hari. Efek antibakteri secara *in vitro* yang dihasilkan oleh 1,5 dan 3% ekstrak etanol daun pepaya mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Eschericia coli*, *Klebsiella pnemoniae*, dan *Salmonella typhii* (Oladimeji *et al.*, 2007). Ekstrak etanol daun pepaya yang diinduksi kepada tikus memberikan efek inhibisi inflamasi yaitu 68,3% untuk dosis 25-200 mg/kgBB secara oral dan lebih baik daripada obat indometasin yang memiliki persen inhibisi sebesar 29,3% (Owoyele *et al.*, 2008).

Salah satu bentuk pengembangan sediaan gel sebagai penutup luka adalah dalam bentuk gel semprot (*spray gel*). Bentuk *spray gel* memiliki keuntungan yaitu bersifat mendinginkan, melembabkan, penggunaannya mudah, lebih praktis, mengurangi kontaminasi atau infeksi, dapat berpenetrasi pada kulit sehingga memberikan efek penyembuhan yang lebih cepat dan mengurangi rasa sakit ketika

dioleskan pada pasien. Hal ini dikarenakan dengan teknik semprot memungkinkan sediaan yang akan dihantarkan ke luka tanpa melalui kontak dengan kapas *swab* (Jauregui, 2009).

Basis yang digunakan dalam pembuatan *spray gel* adalah carbopol® 940 dan gellan gum. Penggunaan carbopol® 940 sebagai *gelling agent* dipilih karena dengan konsentrasi yang kecil (0,4 – 1,2%) dapat menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi dan bersifat stabil (Rowe, 2009). Penggunaan gellan gum menguntungkan karena bersifat stabil, bertekstur lembut, elastis dan hanya dibutuhkan konsentrasi yang sedikit (0,1 – 0,4 %) dapat menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi (Cameron, 2006). Kombinasi dari carbopol® 940 dan gellan gum diharapkan dapat membentuk gel yang stabil dan membentuk pola semprot yang menyebar pada sediaan *spray gel*.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian tentang formulasi, optimasi dan pengaruh variasi konsentrasi basis carbopol®940 dan gellan gum pada formulasi *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya. Penentuan formula optimum dilakukan menggunakan desain faktorial pada program Design Expert® (DX) 10 karena dapat diketahui pengaruh masing-masing faktor maupun interaksinya terhadap lebih dari satu respon antara lain organoleptis, homogenitas, daya lekat, pH, viskositas dan pola penyemprotan dan *pump delivery* sediaan *spray gel*. Hasil karakterisasi dievaluasi untuk mendapatkan formula optimum dan dilakukan pengujian difusi, FTIR (*Fourier Transform Infrared*), dan stabilitas.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dijabarkan dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu :

1. Bagaimana hasil karakterisasi ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium)?
2. Berapakah konsentrasi optimal carbopol®940 dan gellan gum untuk menghasilkan formula optimum sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium)?
3. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* carbopol®940 dan gellan gum terhadap sifat fisik *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium) yang dihasilkan?
4. Berapakah nilai persen terdifusi dan stabilitas formulasi optimum *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium)?
5. Apakah ada interaksi antara ekstrak etanol daun pepaya dengan *gelling agent* pada formula optimum sediaan *spray gel*?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui hasil karakterisasi ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium).
2. Menentukan konsentrasi optimal carbopol®940 dan gellan gum yang menghasilkan formula optimum sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium).

3. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* carbopol®940 dan gellan gum terhadap sifat fisik *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium).
4. Mengetahui nilai persen terdifusi dan stabilitas formulasi optimum *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* Linn folium).
5. Melihat ada atau tidaknya interaksi antara ekstrak etanol daun pepaya dengan *gelling agent* pada formula optimum sediaan *spray gel*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu memberi referensi mengenai hasil karakterisasi ekstrak etanol daun pepaya untuk penelitian formulasi sediaan farmasi lainnya. Penelitian mengenai *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya dengan kombinasi polimer carbopol®940 dan gellan gum dapat menambah informasi ilmiah mengenai studi formulasi sediaan yang berasal dari bahan alam. Formula optimum dan hasil persen terdifusi *spray gel* ke kulit dapat digunakan sebagai studi lanjutan untuk mengetahui aktivitas sediaan terhadap luka bakar. Produk *spray gel* ekstrak etanol daun pepaya dapat menjadi solusi terapi luka bakar yang aman dan praktis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrianus, O.W., Suryani, A., Santoso, J. & Rusli, M.S. 2015, Karakteristik dan struktur mikro gel campuran *semirefined carrageenan* dan glukoman, *Jurnal Kimia dan Kemasan*, **37(1)**: 19 – 28.
- Agustina, L. 2013, 'Formulasi emulgel minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) sebagai anti bau kaki: pengaruh carbopol®940 dan sorbitol terhadap sifat fisik dan stabilitas fisik', *Skripsi*, Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Allen, L.V. 2002, *The art, science, and technology of pharmaceutical compounding*, American Pharmaceutical Association, Washington D.C, USA.
- Andi, L.P. & Bambang, W. 2014, Uji efektivitas antioksidan ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada sediaan krim terhadap DPPH (1,1-diphenil 2-picrylhydrazil), *JP Farmasi*, **1(1)**: 1 – 6.
- Andriani, R. 2015, 'Potensi aktivitas antioksidan dan identifikasi senyawa aktif ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) menggunakan *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS)', *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Bogor, Indonesia.
- Aprililianti. 2015, 'Formulasi dan optimasi tablet ekstrak etanol akar tunjung langit (*Helminthostachys zeylanica* (Linn) Hook) dengan *Simplex Lattice Design*', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Ibrahim, F., Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Ansel, H.C. 2005, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi ke-4, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Ayoola, G.A., Coker, H.A.B., Adesegun, S.A., Adepoju-Bello, A.A., Obaweya, K., Ezennia, E.C., *et.al.* 2008, Phytochemical screening and antioxidant activities of some selected medicinal plants used for malaria therapy in Southwestern Nigeria, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **7(3)**: 1019 – 1024.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical statistic practical and clinical application*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.

- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical statistic practical and clinical application*, 4th edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Bora, A.M.A.B. 2012, 'Vermisidal dan ovisidal ekstrak daun pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap cacing *Ascaris suum* secara in-vitro', *Skripsi*, S.K.H., Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia.
- Cameron, S.I. 2006, *Tissue culture gel firmness*, Springer, Netherlands, Belanda.
- Chikalikar K. & Moorkath, S. 2002, Carbopol Polymers: A Versatile Range of Polymers for Pharmaceutical Applications.
- Choudhury, A. 2009, Polyaniline/silver nanocomposites: dielectric properties and ethanol vapor sensitivity, *Sensor Actuat B Chem*, **138(1)**: 318 – 325.
- Coates, J. 2006, *Interpretation of infrared spectra: A practical approach*, John Wiley & Son, Newtown, Connecticut, USA.
- Craig, R.G., Powers, J.M. & Sakaguchi, R.L. 2006, Resin compounds restorative materials, in *Craig's restorative dental material*, 12th edition, Mosby elsvier, St. Louis, USA.
- Depkes Kesehatan RI. 1989, *Materi medika Indonesia*, edisi ke-5, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia
- Departemen Kesehatan RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, BPOM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 1995, *Materia medika Indonesia*, jilid ke-4, BPOM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Cetakan Pertama, BPOM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. 2008, *Farmakope herbal Indonesia*, edisi ke-1, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Dewantari, R.D. & Sugihartini. 2015, Formulasi dan uji aktivitas gel ekstrak daun petai cina (*Leucaena glauca, benth*) sebagai sediaan obat luka bakar, *Farma Sains*, **2(5)**: 3 – 7.
- Djajadisastra, J., Mun'im, A. & Dessy N.P. 2009, Formulasi gel topikal dari ekstrak *Nerii Folium* dalam sediaan anti jerawat, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **4(4)**: 210 – 216.
- Effendi, C. 1999, *Perawatan luka bakar*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Evans, W.C. 2002, *Pharmacognosy*, 15th edition, W.B. Saunders, New York, USA.
- Farage, M.A., Miller, K.W. & Maibach, H.I., 2010, *Textbook of aging skin*, Springer Science and Business Media, New York, USA.
- Febrisiantosa, A., Bagus, P.P., Irma, I.A. & Yantyati, W. 2013, Karakteristik fisik; kimia; mikrobiologi *whey kefir* dan aktivitasnya terhadap penghambatan angiotensin converting enzyme (ACE), *Journal Teknol dan Industri Pangan*, **24(2)**: 147 – 153.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S. & Singla, A.K. 2002, Spreading of semisolid formulations: An update, *Pharmaceutical Technology*, **1(1)**: 84 – 102.
- Georgiade S.G. & Christopher W.P. 2011, *Luka bakar: Buku ajar bedah*, jilid ke-1, edisi ke-17, Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Gohil, K.J. & Patel, J.A. 2007, Herb-drug interactions A review and study based on assesment of clinical case reports in literature, *Indian Journal of Pharmacology*, **1(1)**: 129 – 139.
- Gowri, S., Vijaya, N. & Rajesh, P. 2012, Epidemiology and outcome of burn injuries, *Journal Indian Academy of Forensic Medicine*, **34(1)**: 312 – 314.
- Hadyanti. 2008, ‘Pengaruh tretinoin terhadap penetrasi kafein dan aminofilin sebagai antiselulit dalam sediaan krim, gel, dan salep secara in vitro’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode fitokimia*, edisi ke-2, ITB, Bandung, Indonesia.
- Harjadi, W. 1993, *Ilmu kimia analitik dasar*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Harjono.S. 1992, *Spektroskopi Inframerah*, edisi ke-1, Liberty, Yogyakarta, Indoneesia.
- Hatta, R.D., Kuswan, A.P. & Dimas, P.N. 2015, Profil pasien kontraktur yang menjalani perawatan luka bakar di RSUD Arifin Achmad periode Januari 2011-Desember 2013, *JOM FK*, **2(2)**: 1 – 4.
- Hermawan, R. 2017, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel (*poly lactic-co-glycolic acid*) pembawa klindamisin dengan variasi kecepatan *ultra turrax*’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

- Holland, T., Hasan, C., Bruktawit, A., Stephen, G., Adrian, H. & Vimala, F. 2002, *Spray hydorgel wound dressing*, United State Patent Application Publication, USA.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartmental modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharma Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Iwan, J. & Atik, N. 2010, Perbandingan pemberian topikal *aqueous leaf extract of Carica Papaya* (ALEC) dan madu khaula terhadap percepatan penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*), *Majalah Kedokteran Bandung*, **42(2)**: 76 – 81.
- Jauregui, K.M.G., Cabrera, J.C.C., Ceniceros, E.P.S., Hernandez, J.L.M. & Ilyina, A. 2009, A new formulated stable papain-pectin aerosol spray for skin wound healing, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, **14(1)**: 450 – 456.
- Kamishita, T., Takashi, M. & Yoshihide, O. 1992, *Spray gel base and spray gel preparation using thereof*, United State Patent Application Publication, USA.
- Kumalasari, E. & Sulistyani, N. 2011, Aktivitas antifungi ekstrak etanol batang binahong (*Andera cordifolia* (Tenore) Steen.) terhadap *Candida albicans* serta skrining fitokimia, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, **1(2)**: 51 – 62.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1994, *Teori dan praktik industri farmasi*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Suyatmi, S., Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 2008, *Teori dan praktik farmasi industri 2*, edisi ke-3, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Suyatmi, S., UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Madan, J. & Singh, R. 2010, Formulation and evaluation of aloevera topical gels, *International Journal Pharmacy Science*, **2(2)**: 551 – 555.
- Madhavi, L.S. & Gowripattapu, S. 2016, Role of polymers as gelling agents in the formulation of emulgels, *Polymer sciences*, **2(1)**: 1 – 6.
- Mahdi, M.H., Barbara, R., Conway & Alan, M.S. 2014, Evaluation of gellan gum fluid gels as modified release oral liquids, *International Journal of Pharmaceutics*, **4(1)**: 335 – 343.
- Margono, T., Suryati, D. & Hartinah, S. 2000, Pengawetan dan bahan kimia, Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi, Jakarta, Indonesia.

- Milind, P. & Gurditta. 2011, Basketful benefits of papaya. *IRJP*, **2(7)**: 6 – 12.
- Moenadjat, Y. 2003, *Luka bakar: Pengetahuan klinis praktis*, edisi ke-2, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Moenadjat, Y. 2009, *Luka bakar: Masalah dan tata laksana*, edisi ke-4, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia.
- Mundari, P. 2017, 'Optimasi formula *spray-gel* ekstrak etil asetat daun *uncaria gambir* variasi carbopol®940 dan hpmc 60-sh menggunakan desain faktorial untuk terapi luka bakar', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Naibaho, O.H., Yamlean, W. & Wiyono. 2013, Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi *Staphylococcus aureus*, *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi–UNSRAT V*, **2(02)**: 27 – 33
- Nirosha, N. & Mangalanayaki, R. 2013, Antibacterial activity of leaves and stem extract of *Carica papaya* L, *International Journal of Advances in Pharmacy*, **2(3)**: 475.
- Oladimeji, O.H., Rene, N., Kalu, N. & Emmanuel, A. 2007, In-vitro biological activities of *Carica papaya*, *Research Journal of Medicinal Plant*, **1(3)**: 92 – 99.
- Osborne, D.W. & Amann, A.H. 1990, Topical drug delivery formulations, *Drug and the Pharmaceutical Science*, **42(1)**:199 – 230.
- Owoleye B.V., Oluburi, M.A., Adeoye, A.F. & Ayodele, O.S. 2008, Anti-inflammatory activities of ethanolic extracts of *Carica papaya* Leaves, *Inflammopharmacology*, **16(1)**: 168 – 173.
- Parampasi, N. & Soemarno, T. 2013, Pengaruh pemberian ekstrak daun papaya dalam etanol 70% pada proses penyembuhan luka insisi, *Majalah Patologi*, **22(1)**: 57 – 62.
- Pawar, N. & Chaundhary, H. 2015, Non-Pressurized topical spray of diclofenac diethylamine, *International Journal of Advances in Pharmaceutics*, **4(4)**: 2320 – 4923.
- Paye, M., Barel, A.O. & Maibach, H.I. 2001, *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Permatasari, D.H. & Murrukmiyadi, M. 2015, Mucolytic in vitro activity of ethanolic extract of *Hibiscus rosa-sinensis* L. red straight crown, *Traditional Medicine Journal*, **20(1)**: 57 – 62.

- Porzio, S., Caselli, G., Pellegrini, L., Pallottini, V., Rosario, M.D., Coppola, A., *et al.* 1998, Efficacy of a new topical gel-spray formulation of ketoprofen lysine salt in the rat: percutaneous permeation in vitro and in vivo and pharmacological activity, *Pharmacological Research*, **37(1)**: 42 – 46.
- Pramono, S. 2005, Efek antiinflamasi beberapa tumbuhan umbelliferae, *Hayati*, **12(1)**: 7 – 10.
- Pratiwi, E.W., Praharani, D. & Ariana, Y.M. 2015, Daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap adhesi bakteri *Porphyromonas gingivalis* pada neutrofil, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, **3(2)**: 193 – 198.
- Rahim, F. 2004, Uji penetrasi kuersetin dalam salep tabir surya, *Jurnal Akademika*, **8(1)**: 1-6.
- Rao, R. & Keyur, P. 2013, Formulation and evaluation of ropinirole buccal patches using different mucoadhesive polymers, *RGUHS J Pharm Sci*, **3(1)**: 35.
- Rehena, J.F. 2010, Uji aktivitas ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai antimalaria *in-vitro*, *Jurnal Ilmu Dasar*, **11(1)**: 96 – 100.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2007, *Prevalensi luka bakar*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. (eds). 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, Grayslake, USA.
- Sabarahi, S. 2010, *Principles and practice of burn care*, Jaypee Ltd, New Delhi, India.
- Sabariyyah, P.N. 2005, ‘Pemanfaatan enzim papain dalam produksi hidrolisat protein susu sapi’, *Skripsi*, S.Si., Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Saifudin, A., Rahayu, V. & Teruna, H.Y. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Septiningsih, E. 2008, ‘Efek penyembuhan luka bakar ekstrak etanol 70% daun pepaya (*Carica papaya*) dalam sediaan gel pada kulit punggung kelinci New Zealand’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.

- Shargel, L., Wu, P.S. & Yu, A. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, edisi ke-5, diterjemahkan dari Bahasa fasich oleh Budi Suprpti, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Singer, A.J. & Dagum, A.B. 2008, Current management of acute cutaneous wound, *N Eng J Med*, **35(9)**: 1037 – 1046.
- Syamsuhidayat, R. & Jong, W. 2004, *Buku ajar ilmu bedah*, edisi ke-2, Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Stat-Ease Inc., 2016, *Handbook for experimenters*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Stefanovski, D., Moate, P.J. & Boston, R.C. 2003, WinSAAM: A windows-based compartmental modeling system, *Elsivier*, **52(9)**: 1153 – 1166.
- Sudjono, T.A., Honniasih, M. & Pratimasari, Y.R. 2012, Pengaruh konsentrasi *gelling agent* carbomer 934 dan HPMC pada formulasi gel lendir bekicot (*Achatina Fulica*) terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **13(1)**: 6 – 11.
- Suratman, Sumiwi, S.A. & Gozali, D. 1996, Pengaruh ekstrak antanan dalam bentuk salep, krim dan jelly terhadap penyembuhan luka bakar, *Cermin Dunia Kedokteran*, **108(2)** : 31 – 36.
- Suyudi, S.D. 2014, 'Formulasi gel semprot menggunakan kombinasi Carbopol®940 dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai pembentuk gel', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN, Jakarta, Indonesia.
- Swarjana, I.K. 2012. *Metodologi penelitian kesehatan*, Andi, Yogyakarta, Indonesia.
- The United State Pharmacopeial Convention. 2006, *The United States Pharmacopenia (USP)*, 30th edition, New York, USA.
- Tranggono, R.I. & Latifa F. 2007, *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik*, Penerbit Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Ulaen, S.P.J., Banne, Y. & Suatan, R.A. 2012, Pembuatan salep anti jerawat dari ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **3(2)**: 45 – 49.
- Voight, R. 1994, Buku pelajaran teknologi farmasi, edisi ke-5, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Volphe, D.A. 2010, Application of method suitability for drug permeability classification, *AAPS J*, **12(4)**: 1 – 9.

- White, J.R. & Garrison, M.W. 1994, *Basic clinical pharmacokinetics handbook*, Vancouver Applied Therapeutics, Philadelphia, USA.
- Wibowo, V.H. 2013, 'Optimasi komposisi hidroksi propil metil selulosa dan kitosan sebagai sitem floating-mucoadhesive tablet teofilin', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Williams, A.C. & Barry, B.W. 2004, Penetration enhancers. *advanced drug delivery reviews*. **5(6)**: 603 – 618.
- Witt, K. & Bucks, D. 2003, *Studying in-vitro skin penetration and drug release to optimize dermatological formulations*, Pharmaceutical Technology, Anvanstar Communication Inc., New York, USA.
- Zats, J.L. & Kushla, G.P. 1996, Gels, in Lieberman, H.A., Lachman, L., and Schwatz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Forms: Dispers System*, Volume ke-2, 2nd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.