Formula *Edible Film* Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) dan Uji Aktivasnya terhadap Bakteri *Klebsiella Penumoniae* dan *Staphylococcus Aureus*

¹Fitriyani Syarifah, ²Dina Mulyanti, ³Sani Ega Priani

^{1,2,3}Prodi Farmasi FMIPA. Universitas Islam Bandung. Jl.Tamansari No.1 Bandung 40116

Email: 1fitriyanisyarifah8@gmail.com, 2dina.sukma83@gmail.com,
3egapriani@gmail.com

Abstrak: Halitosis merupakan keadaan bau nafas tidak sedap yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif dan Gram positif yang menghasilkan gas Volatile Sulfur Compounds (VSCs), seperti *Klebsiella pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*. Biji pepaya (*Carica papaya L.*) diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif. Gangguan halitosis diantaranya dapat diatasi dengan sediaan edible film yang berupa lapisan tipis yang dapat dikonsumsi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula edible film mengandung ekstrak biji pepaya yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *K. pneumoniae* dan *S. aureus*. Ekstraksi biji pepaya dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%, dan penentuan aktivitas antibakteri dilakukan secara in vitro dengan metode difusi agar pada konsentrasi 1,5,10, dan 15%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak biji pepaya konsentrasi 1% memiliki aktivitas antibakteri terhadap *K. pneumoniae* dan *S.aureus* masing-masing sebesar $18,57 \pm 7,13$ mm dan $9,5 \pm 4,01$ mm. Formula edible film mengandung ekstrak biji pepaya 1%, pati jagung 3%, HPMC 3%, sorbitol 5%, dan zat tambahan lain dengan penambahan perasa jeruk dan teh hijau. Formula tersebut memiliki aktivitas antibakteri terhadap *K. pneumoniae* dan *S. aureus* masing-masing sebesar $3,67 \pm 1,25$ mm dan $7,3 \pm 0,057$ mm, serta telah memenuhi persyaratan farmasetika berdasarkan pengujian parameter-parameter edible film. Sediaan yang lebih disukai oleh panelis adalah dengan perasa jeruk.

Kata kunci: Halitosis, Biji pepaya (*Carica papaya L.*), Edible film

A. Pendahuluan

Edible film merupakan lapisan tipis yang terbuat dari bahan-bahan yang dapat dikonsumsi, digunakan untuk melapisi makanan, proses pengawetan, melindungi makanan dari mikroorganisme, memperbaiki penampilan produk, pembawa senyawa antibakteri atau anti oksidan, dan mencegah hilangnya kualitas makanan. *Edible film* tersusun atas tiga komponen utama, yaitu bahan *hydrocolloid*, *plasticizer*, dan bahan antibakteri atau anti oksidan. *Edible film* dapat digunakan sebagai pembawa senyawa antibakteri dengan penambahan senyawa kimia sintetik, seperti asam benzoat, asam propionat, natrium benzoat, asam sorbat, dan kalium sorbat. Penggunaan senyawa antibakteri sintetik dalam jangka waktu lama akan menimbulkan efek yang buruk terhadap kesehatan, sehingga diperlukan senyawa antibakteri alami yang aman terhadap makanan maupun kesehatan (Krochta and Jhonson, 1992).

Penelitian mengenai *edible film* telah banyak dilakukan, antara lain pemanfaatan ekstrak daun kemangi sebagai anti halitosis yang diformulasikan dalam bentuk *edible film* (Harmely, dkk., 2014). Arifin, dkk. (2009) memanfaatkan ekstrak daun sirih sebagai antibakteri dalam *edible film*, yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*.

Tanaman lain yang dapat digunakan sebagai antibakteri alami adalah biji pepaya. Dalam biji pepaya terkandung beberapa jenis senyawa, seperti alkaloid, steroid, tanin, minyak atsiri, asam oleat dan asam palmitat (Satriyasa dan Pangkahila, 2010). Selain itu, biji pepaya mengandung senyawa golongan fenol, alkaloid, terpenoid, dan saponin (Warisno, 2003).

Biji pepaya memiliki khasiat sebagai antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Ekstrak etanol biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi 1%, dengan diameter hambat 9 mm terhadap bakteri *E. coli* dan 8,5 mm terhadap bakteri *S. pyogenes* (Martiasih et al., 2014). Meriyuki (2013) dalam penelitiannya, bahwa ekstrak etanol biji pepaya muda dapat menghambat bakteri *E. coli* dan *S. aureus* pada konsentrasi 480.000 bpj dengan diameter hambat berturut-turut 0,953 cm dan 1,349 cm. Berdasarkan aktivitasnya, maka biji pepaya diduga dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* yang diketahui sebagai bakteri penyebab halitosis (Mustaqimah, 2003).

Halitosis dapat diatasi dengan menggunakan obat kumur, pasta gigi, dan permen. Namun dapat juga dengan sediaan yang lebih praktis, yaitu *edible film*. Tujuan dari penelitian ini untuk mendapatkan sediaan *edible film* mengandung ekstrak biji pepaya yang baik secara farmasetika, dan memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Klebsiella pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*.

B. Landasan Teori

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Tengah dan Hindia Barat, yang termasuk dalam famili *Caricaceae*. Tanaman pepaya merupakan herba menahun yang tumbuh pada tanah lembab, subur dan tidak tergenang air, pada ketinggian 1 m sampai 1.000 m di atas permukaan laut, dengan suhu udara 22°-26°C, serta kelembaban sedang sampai tinggi. Tinggi pohon pepaya mencapai 8 m dengan batang tak berkayu, bulat, berongga, bergetah dan terdapat bekas pangkal daun (Santoso, 1991).

Biji pepaya memiliki warna coklat kehitaman, tidak berbau, tidak berasa, berbentuk agak bulat, yang terdiri dari embrio, jaringan bahan makanan, dan kulit biji. Permukaan biji pepaya sedikit keriput dengan dibungkus kulit ari transparan, berwarna keputihan, lunak, dan agak bening. Biji pepaya memiliki ukuran besar sekitar 5 mm sampai 9 mm (Kalie, 1996).

Kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam biji pepaya adalah golongan fenol, alkaloid, terpenoid dan saponin (Warisno, 2003). Biji pepaya mengandung senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, dan saponin berdasarkan hasil uji fitokimia terhadap ekstrak kental metanol biji pepaya (Sukadana et al., 2008).

Aktivitas biji pepaya antara lain sebagai antibakteri, antelmintik, antifertilitas, mengobati gangguan pencernaan, diare, dan penyakit kulit. Selain itu, ekstrak etanol biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* pada konsentrasi ekstrak 30% dan terhadap *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi ekstrak 10% (Cahyati, 2011).

Halitosis berasal dari bahasa latin yaitu *halitus* yang memiliki arti nafas dan *osis* yang memiliki arti keadaan abnormal (Zurcher et al., 2014). Halitosis terjadi karena adanya aktivitas bakteri yang mendegradasi senyawa organik, sisa-sisa makanan, dan protein saliva menjadi asam amino dan senyawa yang mudah menguap yang dikenal dengan gas VSCs.

VSCs adalah suatu senyawa gas sulfur yang bersifat mudah menguap dan terbentuk melalui reaksi antara bakteri anaerob Gram negatif atau bakteri Gram positif yang ada di sekitar mulut, terutama yang banyak hidup di bawah lidah, dengan protein dalam mulut. Bakteri tersebut menguraikan protein yang diperoleh dari sisa-sisa makanan, sel darah yang telah mati, dan sel epitel yang terkelupas dari mukosa mulut, menjadi asam amino berupa *cystine* yang menghasilkan dimethylsulfida (CH_3SCH_3),

cystein yang menghasilkan hidrogen sulfida (H_2S), dan *methionine* yang menghasilkan methyl mercaptan (CH_3SH) (Zurcher *et.al.*, 2014).

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif famili Staphylococcaceae yang bersifat anaerob fakultatif. *K. pneumoniae* merupakan bakteri yang termasuk kedalam famili Enterobacteriaceae, dan termasuk bakteri Gram negatif. *K. pneumoniae* bersifat fakultatif anaerob, berbentuk batang pendek, tidak mampu membentuk spora, tidak bergerak dan mempunyai kapsul polisakarida yang mengelilingi organisme dan resisten terhadap banyak antibiotik.

Edible film (packaging) adalah suatu lapisan yang terbuat dari bahan-bahan yang dapat dikonsumsi dan dibentuk diatas komponen makanan (coating) atau diletakkan diantara komponen makanan (film) yang berfungsi sebagai penghalang transfer massa seperti kelembaban, oksigen, lipid, dan zat terlarut, dan atau sebagai pembawa bahan makanan aditif (Robertson, 2013:53).

C. Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dengan pembuatan sediaan *edible film* dari biji pepaya (*Carica papaya L.*) dan uji aktivitas antibakterinya. Biji pepaya tersebut dilakukan beberapa perlakuan simplisia dan penapisan fitokimia, serta pengujian parameter standar mutu simplisia lainnya. Selanjutnya, simplisia di ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol (70%) selama 3 hari. Ekstrak etanol simplisia dilakukan pengujian aktivitas antibakteri ekstrak terhadap bakteri *K. pneumoniae* dan *S. aureus* dengan metode difusi agar pada konsentrasi 1, 5, 10 dan 15%. Ekstrak yang diketahui memiliki aktivitas antibakteri paling baik, diformulasikan ke dalam basis *edible film* terpilih dan dilakukan penambahan zat tambahan lain.

Basis *edible film* dibuat dalam 4 formula, dengan variasi konsentrasi pati jagung, *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), dan sorbitol. Keempat formula basis *edible film* tersebut dilakukan evaluasi mutu *edible film*. Formula *edible film* yang mengandung ekstrak kembali di uji aktivitas antibakterinya terhadap bakteri *K. pneumoniae* dan *S. aureus* dengan metode difusi agar. Setelah itu, sediaan di evaluasi meliputi penilaian organoleptik, ketebalan *edible film*, pH sediaan, waktu hancur sediaan, kerapuhan sediaan, persen elongasi, dan *tensile strength*, untuk mengetahui kualitas sediaan *edible film*. Terhadap sediaan *edible film* mengandung ekstrak dilakukan pula uji hedonik pada 10 orang panelis, untuk mengetahui sediaan yang paling disukai, yang selanjutnya dipilih sebagai sediaan akhir.

D. Hasil Penelitian

Pada penelitian ini, bahan uji yang digunakan adalah biji pepaya (*Carica papaya L.*) varietas California yang diperoleh dari daerah Subang. Biji pepaya tersebut merupakan biji yang berasal dari buah pepaya muda, karena kandungan senyawa aktif dalam biji pepaya muda lebih tinggi dibandingkan dalam biji pepaya tua (Mulyono, 2013). Hasil determinasi bahan uji menunjukkan bahwa biji pepaya varietas California termasuk dalam keluarga Caricaceae dengan spesies *Carica papaya L.* Biji pepaya basah dilakukan sortasi basah, pencucian, dan pengeringan. Tujuan pengeringan ini adalah untuk mengurangi kandungan air dalam biji, agar tidak mudah rusak dan ditumbuhi mikroorganisme, sehingga akan menjamin kualitas simplisia selama penyimpanan. Kemudian biji kering dihaluskan untuk memperkecil ukuran partikel simplisia agar mempermudah proses ekstraksi.

Simplisia biji pepaya memiliki bentuk bulat bergerigi, berwarna hitam, memiliki aroma khas, dan rasa pahit berdasarkan pengujian organoleptik. Permukaan biji pepaya sedikit keriput yang dibungkus kulit ari transparan, berwarna keputihan, lunak, dan agak bening (Kalie, 1996). Terhadap biji pepaya tersebut dilakukan penetapan parameter mutu simplisia, meliputi penetapan kadar sari larut air dan etanol, kadar air, kadar abu total dan abu tidak larut asam, dan susut pengeringan. Dari semua penetapan, hasilnya sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam literatur. Hasil penetapan dapat dilihat pada

tabel 1.

Parameter Uji	Rata-rata Hasil $\pm$ SD
Kadar Sari Larut Air	63,16%
Kadar Sari Larut Etanol	36,08%
Kadar Air	8,69%
Kadar Abu Total	0,09%
Kadar Abu Tidak Larut Asam	1,59%
Susut Pengeringan	93,80%

Biji pepaya kering diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Alasan pemilihan pelarut ini karena etanol 70% lebih polar dibandingkan etanol 95% atau 96%, sehingga dengan pelarut yang bersifat lebih polar, senyawa aktif dapat tertarik lebih banyak, seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan senyawa lainnya yang bersifat polar. Hal tersebut sesuai dengan prinsip ekstraksi “like dissolve like”. Hasil ekstraksi diperoleh ekstrak berwarna coklat kehitaman dan bau khas, dengan nilai rendemen ekstrak sebesar 10,59%. Selanjutnya dilakukan penapisan fitokimia terhadap simplisia dan ekstrak untuk mengetahui kandungan senyawa yang terdapat dalam simplisia maupun ekstrak. Hasil penapisan diketahui simplisia dan ekstrak mengandung senyawa polifenolat, flavonoid, kuinon, tanin, dan monoterpen&sesquiterpen. Pada penelitian Mulyono (2013), kandungan senyawa aktif yang memiliki aktivitas antibakteri adalah flavonoid. Hasil penapisan terhadap simplisia dan ekstrak dapat dilihat pada

tabel 2.

Golongan senyawa	Identifikasi	
	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	(-)	(-)
Senyawa Polifenolat	(+)	(+)
Flavonoid	(+)	(+)
Saponin	(-)	(-)
Kuinon	(+)	(+)
Tanin	(+)	(+)
Monoterpen&sesquiterpen	(+)	(+)
Triterpenoid&steroid	(-)	(-)

Keterangan :
 (+) = Terdeteksi
 (-) = Tidak Terdeteksi

Ekstrak etanol biji pepaya kemudian dilakukan pengujian aktivitas antibakteri terhadap bakteri *K. pneumoniae* dan *S. aureus*. Kedua bakteri tersebut merupakan

bakteri yang ada dalam mulut dan menghasilkan gas VSCs penyebab halitosis. *K. pneumoniae* merupakan salah satu golongan bakteri Gram negatif, sedangkan *S. aureus* merupakan salah satu golongan Gram positif. Metode yang digunakan pada pengujian aktivitas antibakteri adalah difusi agar dengan cara sumuran. Ekstrak biji pepaya dibuat dalam konsentrasi 1, 5, 10 dan 15%, dengan etanol 70% sebagai kontrol negatif, dan antibiotika oxytetrasin sebagai kontrol positif. Hasil pengujian diperoleh zona hambat pada ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 1 dan 5%. Ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 1% dapat menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae* dengan diameter hambat $18,57 \pm 7,13$ mm, dan *S. aureus* dengan diameter hambat $9,4 \pm 4,01$ mm. Sedangkan ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 5% dapat menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae* dengan diameter hambat $12,5 \pm 2,39$ mm, dan *S. aureus* dengan diameter hambat $8,77 \pm 1,51$ mm. Timbulnya aktivitas antibakteri tersebut, karena adanya senyawa flavonoid yang diduga dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara merusak dinding sel bakteri dan menghambat sintesis protein bakteri. Hasil pengujian aktivitas antibakteri ekstrak biji pepaya dapat dilihat pada

tabel 3.

Tabel 3 Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*)

Konsentrasi (%)	Diameter Hambat (mm)	
	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>
	Rata-rata $\pm$ SD	Rata-rata $\pm$ SD
1	$9,5 \pm 4,01$	$18,57 \pm 7,13$
5	$8,77 \pm 1,51$	$12,5 \pm 2,39$
10	-	-
15	-	-
(-)	-	-
(+)	$26,3 \pm 1,59$	$27,78 \pm 4,42$

Keterangan :

(-)= Tidak ada Hambatan

Dalam pembuatan formula *edible film*, dilakukan terlebih dahulu formulasi basis *edible film* dengan variasi konsentrasi pati jagung dan HPMC, dengan konsentrasi sorbitol yang sama sebanyak 4 formula, dapat dilihat pada

tabel 4.

Tabel 4 Formulasi Basis *Edible Film* Variasi Konsentrasi Pati Jagung Dan HPMC

Bahan	Formula			
	1	2	3	4
Pati jagung (%)	4	3	4	3
HPMC (%)	3	3	4	4
Sorbitol (mL)	5	5	5	5
Aquadest ad (mL)	100	100	100	100

Selanjutnya keempat basis tersebut dilakukan evaluasi mutu *edible film*, hasilnya menunjukkan basis *edible film* 2 memiliki nilai yang mendekati nilai perbandingan, dan dipilih sebagai basis untuk pembuatan formula *edible film* mengandung ekstrak biji pepaya. Hasil evaluasi dapat dilihat pada

tabel 5.

Tabel 5 Hasil Evaluasi Formula Basis *Edible Film*

Evaluasi	Pengamatan				
	F1	F2	F3	F4	P
Organoleptik					
Bau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Bau Khas Strawberry
Warna	Putih	Bening	Putih	Bening	Memah Muda
Rasa	Tidak Berasa	Tidak Berasa	Tidak Berasa	Tidak Berasa	Manis
Bentuk	Lapisan tipis kasar	Lapisan tipis halus	Lapisan tipis kasar	Lapisan tipis halus	Lapisan tipis
Ketebalan <i>Edible Film</i> (mm)	0,06	0,02	0,01	0,03	0,01
Kadar Air (%)	14,66	16,73	14,3	8,58	9,46
Waktu Hancur (detik)	36	11	13	23	13

Keterangan :

F1 : Formula 1 F2 : Formula 2 F3 : Formula 3 F4 : Formula 4 P : Perbandingan

Formula *edible film* dibuat dengan menggunakan basis pati jagung 3%, HPMC 3%, dan sorbitol 5%. Kedalam sediaan dilakukan penambahan ekstrak biji pepaya 1% sebagai zat aktif, natrium sakarin sebagai pemanis, mentol sebagai pengaroma, metilparaben dan propilparaben sebagai zat pengawet, perasa jeruk dan teh hijau sebagai perasa dan pewarna, serta aquadest sebagai pelarut. Pati jagung ini sebagai pembentuk film *hydrocolloid* berbasis pati yang berfungsi sebagai *thickening* yang mempengaruhi tebal film, dapat menurunkan kadar air dan memperlama waktu hancur. HPMC sebagai *hydrocolloid* berbasis turunan selulosa yang memiliki fungsi sama dengan pati jagung. Sedangkan sorbitol berfungsi sebagai *plasticizer* yang dapat meningkatkan kekuatan film dan kadar air, serta memperlama pengeringan. Formula *edible film* mengandung ekstrak dapat dilihat pada

tabel 6.

Gambar 1. Formula sediaan edible film mengandung ekstrak biji pepaya dengan perasa teh hijau (I) dan jeruk (II)

Selanjutnya sediaan dilakukan pengujian aktivitas antibakteri terhadap bakteri *K. pneumoniae* dan *S. aureus* dengan metode yang sama. Dari hasil pengujian tersebut, diketahui bahwa sediaan *edible film* mengandung ekstrak biji pepaya dapat menghambat bakteri *K. pneumoniae* dengan diameter hambat $3,67 \pm 1,25$ mm, dan *S. aureus* dengan diameter hambat $7,3 \pm 0,057$ mm.

E. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *K. pneumoniae* dan *S. aureus* pada konsentrasi 1%, dengan diameter hambat masing-masing adalah 23,1 mm dan 9,5 mm. Ekstrak biji pepaya dapat diformulasikan dalam sediaan *edible film* dengan konsentrasi basis *edible film* pati jagung 3%, HPMC 3%, dan sorbitol 5% dengan penambahan perasa teh hijau dan jeruk.

Hasil evaluasi terhadap basis formula dan sediaan *edible film* meliputi uji fisik, diketahui bahwa basis formula 2 dan sediaan dengan kedua perasa telah memenuhi persyaratan farmasetika. Sediaan *edible film* memiliki nilai pH yang sesuai dengan mulut, berada pada rentang 5,5-7,5. Namun dari hasil uji hedonik, terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara sediaan dengan perasa teh hijau dengan perasa jeruk, baik dari segi bau, rasa, dan warna.

Daftar Pustaka

- Amaliya, R.R., Putri, W.D. (2014). *Karakterisasi edible film dari pati jagung dengan penambahan filtrat kunyit putih sebagai antibakteri* [jurnal ilmiah], Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pangan, Universitas Brawijaya, Malang.
- Anonim. (1998). *Tanaman obat keluarga toga I*, Kanisius, Yogyakarta.
- Arifin, M.F., Nurhidayati, L., Syarmalina, dan Rensy. (2009). *Formulasi edible film ekstrak daun sirih (Piper betle L.) sebagai antihalitosis* [jurnal ilmiah], Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta.
- Attia, E.L., and K.G. Marshall. (1982). Halitosis, Review article, *Scientific Section CMA Journal*, vol.126, June; (1) : (p)1281-1285
- Brooks, G.F., J.S. Butel, dan Ornston, L.N. (1996). *Mikrobiologi Kedokteran*. Ed.20, Alih Bahasa Edi Nugroho, R.F. Maulany, EGC. Jakarta.
- Cronquist, A. (1981). *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*, Columbia University Press, New York. pp.Xiii-Xviii
- Depkes RI. (1979). *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Direktorat Jendral Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV, Direktorat Jendral Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta.
- Depkes RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jendral Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta.
- Farnsworth, N.R. (1966). 'Biological and Phytochemical Screening of Plants', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, March, Vol. 55, No. 3.
- Handayani, Y. (2003). *Aktivitas antibakteri ekstrak biji beberapa varietas pepaya (carica papaya Linn.) terhadap Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, E.coli dan Pseudomonas aeruginosa* [skripsi], Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung.
- Harmely, F., C. Deviarny, W.S. Yenny. (2014). *Formulasi dan evaluasi sediaan edible film dari ekstrak daun kemangi (Ocimum americanum L.) sebagai penyegar*

- mulut* [jurnal ilmiah], Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Fakultas Farmasi Indonesia Yayasan Perintis, Padang.
- Kalie, M.B.(1996) *Bertanam pepaya*, Edisi revisi, PT Penebar Swadaya, Jakarta.: hal.123-30.
- Krochta, J.M., C.Mulder-Johnston. (1992). Edible and biodegradable polymer films: Challenges and opportunities. *Food Technol*, 51(2):61-74.
- Martiasih, M., B. Boy Rahardjo Sidharta, P. Kianto Atmodj. (2014). *Aktivitas antibakteri biji pepaya (Carica papaya L.) terhadap Escherichia coli dan Streptococcus pyogenes* [Karya Ilmiah], Universitas Atma Jaya, Yogyakarta.
- McDowell J.D., Denise K. Kassebaum. (1993). Diagnosing and treating halitosis, *JADA research* vol. 124, july 1993;(p):55-64.
- Meriyuki, L. M. (2013). *Aktivitas antibakteri ekstrak etanol biji buah pepaya terhadap E.coli dan S.aureus*, Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa, Vol.2 No.2, Universitas Surabaya.
- Morrissey, J. P., & Osbourn, A. E.(1999). *Fungal resistance to plant antibiotics as a mechanism of pathogenesis*, Microbiology and Molecular Biology Reviews.: 63, 708–724.
- Mustaqimah, D.N.(2003). Bakteri yang Berkaitan dengan Halitosis, *Jurnal Dentofasial*, 1(1): 82.
- Nito (2009). *Khasiat Buah Pepaya*. (<http://www.conectique.com>.), diakses 20 Desember 2014.
- Purbasari, C. (2011). *Uji aktivitas Antibakteri ekstrak etanol biji pepaya (Carica papaya L.) terhadap bakteri penyebab jerawat (Staphylococcus aureus dan Propionibacterium acnes) dengan metode difusi agar* [skripsi], Program Studi Farmasi, Universitas Islam Bandung.
- Rahmawati, D. (2009). *Pengaruh vaksinasi kultur klebsiella pneumoniae hasil inaktivasi pemanasan dan iradiasi sinar gamma terhadap kondisi fisik serta profil protein serum darah mencit* [skripsi], Program studi farmasi, fakultas kedokteran dan ilmu kesehatan, UIN syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Robertson, G.L. (2013). *Food packaging: principles and practice ed.III*. CRC Press New York.
- Rostinawati, T. (2009). *Aktivitas antibakteri ekstrak etanol bunga rosella (Hibiscus Sabdariffa L.) terhadap Escherichia coli, Salmonella typhi dan Staphylococcus aureus dengan metode difusi agar*, penelitian mandiri, Fakultas farmasi, Universitas padjadjaran, Bandung.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., & Quin, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed.*, Pharmaceuticals Press, Washington D.C. (p):663-665
- Santoso, H. (1991). *Tanaman Obat Keluarga*, Cetakan 1, Teknologi Tepat guna, Jakarta: hal. 59, 61-62
- Satriyasa, B. K. dan Pangkahila, W., 2010. *Fraksi heksan dan fraksi metanol ekstrak biji pepaya muda menghambat spermatogonia mencit (Mus Musculus) jantan*. Jurnal Veteriner. Denpasar-Bali. 11 (1):37-39

- Sondang, P., Hamada, T.(2008). *Menuju Gigi dan Mulut Sehat Pencegahan dan pemeliharaan*, USU press, Medan.
- Storehagen, S., Nanna Ose og Shilpi Midha. (2003). *Dentifrices and mouthwashes ingredients and their use*, Institut for klinisk odontology, Universitetet I oslo.
- Sukadana, I.M., Santi, S, R, dan Juliarti, N, K. (2008). Aktivitas antibakteri senyawa golongan triterpenoid dari biji pepaya (*Carica papaya L.*), *Jurnal Kimia* 2 (1): 2.
- Villegas, V. N. (1992). *Carica papaya L.* In: Verheij, E.W.M. & Coronel, R.E.(eds.) : Plant Resources of South East – Asia o.2 Edible fruits and nuts. Prosea Foundation, Bogor, Indonesia. pp.: 106-112
- Wallace, R. J.(2004). *Antimicrobial properties of plant secondary metabolites*, Proceedings of the Nutrition Society; 63,621–629.
- Warisno. (2003). *Budidaya Pepaya*, Kanisius, Yogyakarta: hal. 15-18.
- Widagdo, Y. dan Suntya K. (2008). *Volatile sulfur compounds sebagai penyebab halitosis*, karya ilmiah, Fakultas Kedokteran gigi, Universitas Mahasaraswati, Denpasar.
- Yismaw G, Tessema B, Mulu A, Tiruneh M. (2008). The in-vitro assessment of antibacterial effect of papaya seed extract against bacterial pathogens isolated from urine, wound and stool. *Ethiop Med Journal*; 46: 71–77.
- Zurcher, Andrea, Marja L. Laine, and Andreas Filippi.(2014). Diagnosis, prevalence, and treatment of Halitosis, *Curr Oral Health Rep* 2014.1:279-285.