

## Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Buah Pepaya (*Carica Papaya L.*) terhadap *Escherichia Coli* dan *Salmonella Typhi*

<sup>1</sup>Sarah Taufiq, <sup>2</sup>Umi Yuniarni, <sup>3</sup>Siti Hazar

<sup>1,2,3</sup>*Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116*

e-mail: <sup>1</sup>[sarahtaufiq27@gmail.com](mailto:sarahtaufiq27@gmail.com), <sup>2</sup>[uyuniarni@gmail.com](mailto:uyuniarni@gmail.com), <sup>3</sup>[sitihazar1009@gmail.com](mailto:sitihazar1009@gmail.com)

**Abstrak.** Di negara berkembang, diare infeksi yang disebabkan bakteri patogen menyebabkan kematian sekitar 3 juta penduduk setiap tahun. Penyebab terbanyak adalah *Vibrio cholerae*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Escherichia coli*, dan *Campylobacter jejuni*. Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antibakteri adalah biji buah pepaya (*Carica papaya L.*). Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan aktivitas ekstrak etanol biji buah pepaya sebagai antibakteri, menentukan nilai KHMnya dan nilai kesetaraannya terhadap antibiotika pembanding kloramfenikol. Penelitian ini dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan sumuran dengan bakteri uji *Escherichia coli* dan *Salmonella typhi*. Bakteri uji diberi perlakuan dengan ekstrak etanol biji buah pepaya 1; 2; 3; 4; 5; 10; 15; 20%. Parameter pengujian dilihat dari terbentuknya zona bening di sekitar sumuran. Hasilnya, ekstrak etanol dari biji buah pepaya terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri uji. Konsentrasi Hambat Minimum pada *Escherichia coli* sebesar 1% dan pada *Salmonella typhi* sebesar 5%. Pada *Escherichia coli* 1 ppm ekstrak uji setara dengan 108 x 10<sup>-5</sup> ppm kloramfenikol, pada *Salmonella typhi* 1 ppm ekstrak uji setara dengan 86,71 x 10<sup>-5</sup> ppm kloramfenikol

**Kata Kunci :** Antibakteri, diare, biji buah pepaya (*Carica papaya L.*), *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*

### A. Pendahuluan

Penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen disebut penyakit infeksi. (Darmadi, 2008). Salah satu penyakit akibat infeksi bakteri patogen adalah diare. Diare adalah buang air besar (defekasi) dengan tinja berbentuk cair atau setengah cair (setengah padat), kandungan air tinja lebih dari 200g atau 200ml/jam. Berdasarkan frekuensi, diare merupakan buang air besar encer lebih dari 3 kali per hari, dapat atau tanpa disertai lendir atau darah. Diare akut ditandai dengan onset gejala yang tiba-tiba dan berlangsung kurang dari 14 hari, sedangkan diare kronik berlangsung lebih dari 14 hari (Lung *et al*, 2003). Di negara berkembang termasuk Indonesia, diare infeksi menyebabkan kematian sekitar 3 juta penduduk setiap tahun. Penyebab terbanyak adalah *Vibrio cholerae 01*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *V. Parahaemoliticus*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, dan *V. cholera non-01*. (Tjaniadi dkk, 2003)

Penggunaan berbagai macam antibiotik untuk menyembuhkan penyakit infeksi sekaligus meminimalkan terjadinya penularan penyakit infeksi, diharapkan dapat memutus penyebaran infeksi. Namun, penggunaan antimikroba secara berkesinambungan dapat menyebabkan efek samping bagi penggunaannya, diantaranya resistensi antibiotik dan perubahan flora normal (Lecas, 2010).

Oleh karena itu, mulai dikembangkan penelitian untuk meminimalisir efek samping dari penggunaan antibiotik. Salah satunya adalah dengan pengembangan antimikroba yang berasal dari bahan alam. Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai obat, khususnya aktivitas antimikroba adalah tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) Secara tradisional biji pepaya (*Carica papaya L.*) dapat dimanfaatkan sebagai obat cacing gelang, gangguan pencernaan, diare, penyakit kulit, kontrasepsi pria, bahan baku obat masuk angin dan sebagai sumber untuk mendapatkan minyak dengan kandungan asam-asam lemak tertentu (Warisno, 2003).

Penelitian yang telah dilakukan Peter, *et al* (2014) menggunakan ekstrak air dan metanol biji buah pepaya (*Carica papaya L.*) varietas *Pusa dwarf Linn* yang diambil dari India terhadap *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Hasilnya membuktikan efektifitas antibakteri ekstrak air dan metanol biji buah pepaya efektif menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) juga terbukti mengandung protein, asam lemak, fosfolipid (fosfotidilkolin dan kardiolipin), karpain, beta-sitosterol, karisin, dan enzim mirosin.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan membuktikan aktivitas ekstrak etanol biji buah pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai anti bakteri, menentukan nilai KHMnya dan nilai kesetaraan antibakteri ekstrak etanol biji buah pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap antibiotika pembanding yaitu kloramfenikol. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan dengan berbagai optimasinya bagi keperluan ilmu pengetahuan dan pengetahuan bagi masyarakat.

## B. Landasan Teori

### Tanaman Pepaya

Pepaya adalah tumbuhan yang berasal dari Meksiko Selatan dan Amerika Selatan, kini menyebar luas dan banyak ditanam di seluruh daerah tropis. *Carica papaya L.* adalah satu-satunya jenis dalam genus pepaya (LPPM IPB dan Gagas Ulung, 2014).

Secara tradisional biji pepaya dapat dimanfaatkan sebagai obat cacung gelang, gangguan pencernaan, diare, penyakit kulit, kontrasepsi pria, bahan baku obat masuk angin dan sebagai sumber untuk mendapatkan minyak dengan kandungan asam-asam lemak tertentu (Warisno, 2003).

Secara ilmiah, Arief (2013) membuktikan biji pepaya mengandung glukosida kasirin dan karpain. Singh dan Ali (2011) menggunakan biji pepaya yang berasal dari Delhi, telah dibuktikan bahwa ekstrak etanol biji pepaya berkhasiat mengobati penyakit liver, diabetes mellitus, hipertensi, hiperkolesterolemia, gangguan ginjal, dan diare. Biji pepaya mengandung minyak kompleks yang terdiri dari palmitat, stearat, asam lemak tak jenuh, fosfolipid, carpaine, benzilisotiosianat, benzilglukosinolat,  $\beta$ -sitosterol, caricin dan myosin. Penelitian yang telah dilakukan oleh Mulyono (2013) menggunakan ekstrak etanol biji pepaya muda dan tua terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Hasilnya membuktikan aktivitas antibakteri ke 2 jenis biji buah pepaya terhadap bakteri tersebut. Berdasarkan besarnya diameter daerah hambatan, didapatkan aktivitas antibakteri ekstrak etanol biji buah pepaya muda lebih besar dibandingkan ekstrak etanol biji buah pepaya tua.

### *Salmonella typhi*

Organisme *Salmonella sp* adalah batang pendek, gram negatif, terdapat tunggal, biasanya motil, aerobik dan anaerobik fakultatif, tidak berkapsul dan tidak membentuk spora. Pertumbuhan optimum terjadi pada suhu 37°C. Secara morfologis tidak dapat dibedakan dari *Shigella*, tetapi dapat dibedakan berdasarkan reaksi-reaksi fermentasi dan uji serologis (Irianto, 2014).

Salmonellosis adalah infeksi oleh bakteri genus *Salmonella*. *Salmonella* bersifat host-adapted pada hewan, dan infeksi pada manusia biasanya menyerang saluran gastrointestinal yang mencakup perut, usus halus, dan usus besar. Infeksi muncul dalam bentuk diare akut yang dapat sembuh sendiri. Pada beberapa kesempatan bakteri ini

dapat menyebabkan penyakit yang invasif, meliputi bakteremia dan septikemia yang mengancam jiwa atau osteomielitis. Transmisinya melalui fekal-oral, biasanya dari mengingesti makanan yang terkontaminasi. Infeksi lebih sering dan lebih berat pada pasien yang mengalami penurunan asam lambung atau pasien immunocompromised atau pasien yang mengalami splenektomi (Irianto, 2014).

Delapan sampai empat puluh delapan jam setelah mengkonsumsi makanan yang tercemar oleh *Salmonella*, timbul rasa sakit perut yang mendadak dengan diare encer atau berair, kadang-kadang dengan lendir atau darah. Seringkali mual dan muntah, demam dengan suhu 38°C sampai 39°C umum terjadi (Irianto, 2014).

### *Escherichia coli*

*Escherichia coli* merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang pendek yang memiliki panjang sekitar 2 µm, diameter 0,7 µm, lebar 0,4-0,7µm dan bersifat anaerob fakultatif. *E. coli* membentuk koloni yang bundar, cembung, dan halus dengan tepi yang nyata (Jawetz et al., 1995).

*E. coli* adalah anggota flora normal usus, berperan penting dalam sintesis vitamin K, konversi pigmen-pigmen empedu, asam-asam empedu dan penyerapan zat-zat makanan. *E. coli* termasuk ke dalam bakteri heterotrof yang memperoleh makanan berupa zat organik dari lingkungannya karena tidak dapat menyusun sendiri zat organik yang dibutuhkannya. Zat organik diperoleh dari sisa organisme lain. Bakteri ini menguraikan zat organik dalam makanan menjadi zat anorganik, yaitu CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, energi, dan mineral. Di dalam lingkungan, bakteri pembusuk ini berfungsi sebagai pengurai dan penyedia nutrisi bagi tumbuhan (Ganiswara, 1995).

*E. coli* menjadi patogen jika jumlah bakteri ini dalam saluran pencernaan meningkat atau berada di luar usus. *E. coli* menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan beberapa kasus diare. *E. coli* berasosiasi dengan enteropatogenik menghasilkan enterotoksin pada sel epitel (Jawetz et al, 1995). *E.coli* memiliki sejumlah toksin dengan serotipe tertentu. Serotipe-serotipe ini memiliki beberapa adaptasi terspesialisasi dan menimbulkan penyakit melalui mekanisme yang berbeda (Irianto, 2014).

### C. Hasil Penelitian

Pengambilan dan pengumpulan biji pepaya hitam (*C.papaya* L.) diperoleh dari kebun pepaya di daerah Subang, Jawa Barat. Determinasi tumbuhan uji dilakukan di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati (SITH), Institut Teknologi Bandung (ITB).

Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan kimia yang terdapat dalam tumbuhan uji. Hasil penapisan kimia dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Hasil Penapisan Fitokimia Biji Buah Pepaya (*C.papaya L.*)

Golongan senyawa	Hasil
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Saponin	+
Tamin	+
Polifenolat	-
Kuinon	-
Triterpenoid dan steroid	-
Monoterpen dan sesquiterpen	-

**Ket:**

(+) = Ditemukan kandungan senyawa yang diuji

(-) = Tidak ditemukan kandungan senyawa yang diuji

Kandungan biji buah pepaya hitam (*C.papaya L.*) yang diduga berpotensi sebagai antibakteri adalah fenol, alkaloid, flavonoid dan saponin.

Penelitian ini menggunakan kloramfenikol sebagai antibiotika pembanding. Mekanisme kerja kloramfenikol adalah menghambat peptidil transferase pada fase pemanjangan, dengan demikian akan mengganggu sintesis protein. Setelah pemakaian oral, kloramfenikol akan diabsorpsi dengan cepat dari usus lebih dari 90%, di dalam hati sebagian besar akan mengalami glukuronidasi dan di ekskresi melalui ginjal. Waktu paruhnya sekitar 3-5 jam (Mutschler, 1991). Kloramfenikol adalah antibiotika bakteriostatik spektrum luas yang aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif baik anaerob maupun aerob. Pada beberapa bakteri yang sangat rentan terhadap kloramfenikol seperti *H.influenzae*, *N.meningitis*, dan beberapa galur bakteroides, kloramfenikol menjadi bersifat bakterisida (Katzung, 2010). Hasil orientasi pembanding dapat dilihat pada **Tabel 2.**

**Tabel 2.** Hasil orientasi pembanding dengan lima konsentrasi berbeda

Pembanding	Konsentrasi (ppm)	Diameter Hambat (cm) ± SD	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>
Kloramfenikol	200	2,03 ± 0,141	1,73 ± 0,152
	400	2,48 ± 0,085	2,04 ± 0,287
	600	2,79 ± 0,199	2,46 ± 0,067
	800	3,16 ± 0,238	2,66 ± 0,117
	1000	3,36 ± 0,314	2,89 ± 0,095

**Ket:** Diameter perforator 6mm= 0,6 cm

Berdasarkan hasil **Tabel 2.** konsentrasi pembanding yang digunakan adalah kloramfenikol 400 ppm, karena pada konsentrasi tersebut didapatkan hasil diameter hambat yang tidak terlalu besar tetapi dapat diamati setelah beberapa kali pengujian aktivitas antibakteri.

Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak etanol biji buah pepaya (*C.papaya L.*) dilakukan terhadap bakteri *E.coli* dan *Salmonella typhi*. Pengujian terhadap *E.coli* dilakukan pada cawan petri dengan media Nutrien Agar (NA) yang merupakan media universal untuk menumbuhkan berbagai jenis bakteri. Pengujian terhadap *Salmonella typhi* dilakukan pada cawan petri dengan media Mac Conkey Agar (MCA) yang

merupakan media selektif dan diferensial yang digunakan untuk mengisolasi bakteri gram negatif, khususnya yang dapat memfermentasi gula. *Salmonella typhi* adalah salah satu bakteri yang dapat memfermentasi gula, khususnya glukosa dan maltosa. Hal ini menyebabkan pH media menurun sehingga warna merah pada media diserap oleh bakteri, maka akan terlihat koloni berwarna merah muda pada media, dan media berubah warna menjadi merah muda hingga orange (Allen, 2012).

Hasil pengujian dan pengukuran diameter hambat terhadap *E.coli* dapat dilihat pada **Tabel 3**.

**Tabel 3.** Hasil pengujian dan pengukuran Diameter Hambat Ekstrak Etanol Biji Buah Pepaya (*C. papaya* L) terhadap *Escherichia coli*

Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Diameter Hambat (cm) ± SD
Etanol	0
Biji Pepaya 1%	1,20 ± 0,022
Biji Pepaya 2%	1,26 ± 0,018
Biji Pepaya 3%	1,30 ± 0,126
Biji Pepaya 4%	1,40 ± 0,023
Biji Pepaya 5%	1,48 ± 0,025
Biji Pepaya 10%	1,57 ± 0,015
Biji Pepaya 15%	1,65 ± 0,02
Biji Pepaya 20%	1,85 ± 0,108
Pembanding (kloramfenikol 400 ppm)	2,48 ± 0,085

Ket: Diameter perforator 6mm= 0,6 cm

Berdasarkan hasil pengujian dan pengamatan, ekstrak etanol biji buah pepaya hitam (*C. papaya* L.) terbukti mengambat pertumbuhan bakteri *E.coli* dengan menghasilkan diameter hambat pada konsentrasi 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15% dan 20%. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak etanol biji buah pepaya hitam (*C. papaya* L.) terhadap *E.coli* adalah pada konsentrasi 1% sebesar 1,2033 cm.

Hasil pengujian dan pengukuran diameter hambat terhadap *S.typhi* dapat dilihat pada **Tabel 4**.

**Tabel 4.** Hasil pengujian dan pengukuran diameter hambat Ekstrak Etanol Biji Buah Pepaya (*C. papaya* L) terhadap *Salmonella typhi*

Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Diameter Hambat (cm) ± SD
Etanol	0
Biji Pepaya 1%	0
Biji Pepaya 2%	0
Biji Pepaya 3%	0
Biji Pepaya 4%	0
Biji Pepaya 5%	1,23 ± 0,075
Biji Pepaya 10%	1,42 ± 0,031
Biji Pepaya 15%	1,59 ± 0,033
Biji Pepaya 20%	1,72 ± 0,159
Pembanding (kloramfenikol 400 ppm)	2,04 ± 0,287

Ket: Diameter perforator 6mm= 0,6 cm

Berdasarkan hasil pengujian dan pengamatan, ekstrak etanol biji buah pepaya hitam (*C. papaya L.*) terbukti menghambat pertumbuhan bakteri *S.typhi* dengan menghasilkan diameter hambat pada konsentrasi 5%, 10%, 15% dan 20%. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak etanol biji buah pepaya hitam (*C. papaya L.*) terhadap *S.typhi* adalah pada konsentrasi 5% sebesar 1,2275 cm.

Kandungan senyawa metabolit sekunder dari biji buah pepaya (*C. papaya L.*) dan komponen penyusun *E.coli* dan *S.typhi* berhubungan erat dengan mekanisme antibakteri senyawa metabolit sekunder tersebut. *E.coli* dan *S.typhi* dengan kandungan peptidoglikan lebih sedikit dan dinding sel lebih tipis menjadi lebih mudah untuk dirusak (Pelczar, 2010).

Mekanisme kerja fenol sebagai antibakteri yaitu dengan mendenaturasi protein sel. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara fenol dan protein mengakibatkan struktur protein menjadi rusak. Ikatan hidrogen tersebut akan mempengaruhi permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma sebab keduanya tersusun atas protein. Permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma yang terganggu dapat menyebabkan ketidakseimbangan makromolekul dan ion dalam sel sehingga sel menjadi lisis (Pelczar, 2010).

Mekanisme kerja alkaloid sebagai antibakteri adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel (Darsana, 2012). Selain itu, alkaloid bekerja dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan dan menghambat enzim topoisomerase yang mempunyai peran sangat penting dalam proses replikasi, transkripsi, dan rekombinasi DNA dengan cara memotong dan menyambungkan untai tunggal atau untai ganda DNA (Campbell, 2010).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri dapat dibagi menjadi tiga yaitu menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sel dan menghambat metabolisme energi. Mekanisme antibakteri flavonoid dalam menghambat sintesis asam nukleat adalah cincin A dan B yang memegang peran penting dalam proses interkalisasi atau ikatan hidrogen dengan menumpuk basa pada asam nukleat yang menghambat pembentukan DNA dan RNA. Letak gugus hidroksil di posisi 2',4' atau 2',6' dihidroksilasi pada cincin B dan 5,7 dihidroksilasi pada cincin A berperan penting pada aktivitas antibakteri flavonoid. Hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri dan lisosom (Cushnie, 2005).

Kedua, mekanisme antibakteri flavonoid dengan cara menghambat fungsi membran sel yaitu dengan membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler sehingga dapat merusak membran sel dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler. Penelitian lain membuktikan flavonoid mengganggu permeabilitas membran sel dan menghambat ikatan enzim ATPase dan fosfolipase. Ketiga, mekanisme antibakteri flavonoid dengan cara menghambat metabolisme energi yaitu dengan menghambat penggunaan oksigen oleh bakteri. Flavonoid menghambat sitokrom C reduktase sehingga proses metabolisme dan biosintesis makromolekul terhambat (Cushnie, 2005).

Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri adalah dengan cara menyebabkan kebocoran protein dan enzim di dalam sel. Saponin dapat berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel. Hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel. Agen antimikroba yang mengganggu membran sitoplasma bersifat bakterisida (Cavalieri, 2005).

Kemampuan antibakteri tanin kemungkinan berkaitan dengan kemampuan untuk menginaktivasi adhesin mikroba, enzim dan transport protein pembungkus sel. Tanin juga membentuk kompleks dengan polisakarida (Cowan, 1999).

Pada *E.coli* digunakan ekstrak biji pepaya (*C. papaya* L.) 20% sebagai untuk pengukuran kesetaraan. Hasilnya, 1 ppm ekstrak uji setara dengan  $108 \times 10^{-5}$  ppm antibiotika pembanding (kloramfenikol). Pada *S.typhi* Digunakan ekstrak biji pepaya (*C. papaya* L.) 20% sebagai untuk pengukuran kesetaraan. Hasilnya, 1 ppm ekstrak uji setara dengan  $86,71 \times 10^{-5}$  ppm antibiotika pembanding (kloramfenikol).

#### D. Kesimpulan

Ekstrak etanol dari biji buah pepaya (*C. papaya* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri spesifik diare *Escherichia coli* dan *Salmonella typhi*. Ekstrak etanol dari biji buah pepaya (*C. papaya* L.) memiliki zona hambat terhadap *E.coli* dengan KHM pada konsentrasi 1% sebesar 1,20 cm. Ekstrak etanol dari biji buah pepaya (*C. papaya* L.) memiliki zona hambat terhadap *S.typhi* dengan KHM pada konsentrasi 5% sebesar 1,23 cm.

Ekstrak etanol dari biji buah pepaya (*C. papaya* L.) konsentrasi 20% pada *E.coli* memiliki zona hambat sebesar 1,85 cm. Hasil kesetaraannya adalah 1 ppm ekstrak uji setara dengan  $108 \times 10^{-5}$  ppm antibiotika pembanding (kloramfenikol).

Ekstrak etanol dari biji buah pepaya (*C. papaya* L.) konsentrasi 20% pada *S.typhi* memiliki zona hambat sebesar 1,72 cm. Hasil kesetaraannya adalah 1 ppm ekstrak uji setara dengan  $86,71 \times 10^{-5}$  ppm antibiotika pembanding (kloramfenikol).

#### Daftar Pustaka

- Allen, Mary E. (2012). *Mac Conkey Agar Plates Protocols*. (<http://www.microbelibrary.org/component/resource/laboratory-test/2855-macconkey-agar-plates-protocols>)
- Campbell, Neil A., Jane B Reece., Lisa A Urry., Michael B Cain., Steven A Wasserman., Peter V Minorsky and Robert B Jackson. (2010). *Biologi jilid 1*. Edisi 8. Erlangga, Jakarta.
- Cavalieri, S J., Rankin I D., Harbeck R J., Sautter R S., McCarter Y S., Sharp S E., Ortez J H and Spiegel C A. (2005). *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing*. American Society for Microbiology, USA.
- Cowan, M M. (1999). *Plant Products as Antimicrobial Agents, Clinical Microbiology Reviews*. Department of Microbiology, Miami University Oxford, Ohio.
- Darmadi. (2008). *Infeksi Nosokomial Problematika dan Pengendaliannya*. Salemba Medika, Jakarta.
- Ganiswara, G Sulistia. (1995). *Farmakoterapi dan Terapi*. Edisi 4. Farmakologi dan Fakultas Kedokteran. UI, Jakarta
- Irianto, Koes. (2014). *Mikrobiologi Medis*. Alfabeta, Bandung.
- Jawetz, E. JL Melnick. EA Adelberg. GF Brooks. JS Butel. LN Ornston. (1995). *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi 20. University of California, San Francisco.
- Lecas, lisa. (2010). Journal of American Medical Association. *Antibiotic Resistance a Major Public Health Problem*. (<http://www.ama-assn.org/ama/pub/news/news/antibiotic-resistance-public-health.page>)

- Lung, E. Friedman SL. McQuaid KR. Grendell JH. 2003. *Acute Diarrheal Disease. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd edition. Lange Medical Books, New York.
- Katzung, Betram G. (2010). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. EGC, Jakarta.
- Pelczar, Michael C. (2010). *Dasar-Dasar Mikrobiologi*. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Peter, Jyostna Kiran. Yashab Kumar. Priyanka Pandey. Harison Masih. (2014). *Antibacterial Activity of Seed and Leaf Extract of Carica papaya var. Pusa dwarf Linn*. Departemen Mikrobiologi dan Fermentasi Universitas Naini, India. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711992>)
- Pusat Studi Biofarmaka LPPM IPB dan Gagas Ulung. (2014). *Sehat Alami dengan Herbal, 250 Tanaman Herbal Berkhasiat Obat*. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Radji, M. (2010). *Buku Ajar Mikrobiologi: Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. EGC, Jakarta.
- Robbins, Stanley L. Ramzi S Cotran. Vinay Kumar. (1999). *Buku Saku Dasar Patologi Penyakit*. Edisi 5. EGC, Jakarta.
- Singh, Onkar dan M Ali. (2011). *Phytochemical and Antifungal Profiles of the Seeds of Carica Papaya L.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374564/>)
- Tjaniadi, P. Lesmana, M. Subekti, D. (2003). *Antimicrobial Resistance of Bacterial Pathogens Associated with Diarrheal Patiens in Indonesia*. Am J Trop Med Hyg.
- Warisno. (2003). *Budidaya Pepaya*. Yogyakarta: Kanisius