

**UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica
papaya* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Cutibacterium
acnes* PENYEBAB ACNE VULGARIS: STUDI IN VITRO**

(Skripsi)

Oleh:

META TRI YANA

2218011090



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2025**

**UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN
BAKTERI *Cutibacterium acnes* PENYEBAB ACNE
VULGARIS: STUDI *IN VITRO***

Oleh

META TRI YANA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT
EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)
TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI
Cutibacterium acnes PENYEBAB ACNE
VULGARIS : STUDI IN VITRO**

Nama Mahasiswa : **Meta Tri Yana**

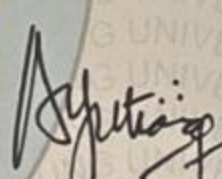
No. Pokok Mahasiswa : 2218011090

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran




Dr. dr Hendra Tarigan Sibero,


Ayu Tiara Fitriz, S.Si. M. Biomed

M.Kes., Sp. KK., FINSDV

NIP. 197608132006041002

NIP. 199811162024062001

2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc

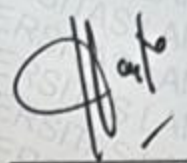
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

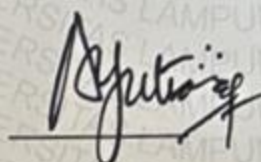
Ketua

: **Dr. dr Hendra Tarigan Sibero,**
M.Kes., Sp.KK., FINSDV



Sekretaris

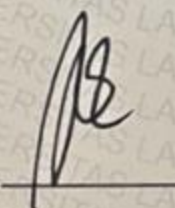
: **Ayu Tiara Fitria, S.Si. M. Biomed**



Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc

NIP. 197601202003122001



Tanggal Lulus Skripsi: 16 Desember 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Meta Tri Yana

NPM : 2218011090

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN
PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN
BAKTERI *Cutibacterium acnes* PENYEBAB *ACNE*
VULGARIS: STUDI *IN VITRO*

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**, Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarism dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 02 November 2025

Mahasiswa,



Meta Tri Yana

RIWAYAT HIDUP

Penulis skripsi ini adalah Meta Tri Yana. Penulis lahir di Mesir Ilir, 16 Januari 2005. Penulis berasal dan tinggal di Kota Bandar Lampung sedari kecil hingga berusia 20 tahun. Penulis merupakan anak ketiga dari pasangan Muhammad sidik dan Meriyani. Penulis memiliki 3 saudara kandung yaitu Winda, Mesi Santika dan Salman Mubarak. Penulis menempuh pendidikan formal di SD Al-Azhar 1 Bandar Lampung. Selesai menyelesaikan pendidikan formal di SD, penulis melanjutkan pendidikan di SMP Al-Kautsar Bandar Lampung. Selesai dari SMP, penulis melanjutkan ke pendidikan yang lebih tinggi yaitu di SMA Al-Kautsar Bandar Lampung. Selesai dari kewajiban belajar 12 tahun, penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang perkuliahan. Penulis berhasil diterima di Fakultas Kedokteran Jurusan Pendidikan Dokter di Universitas Lampung pada tahun 2022 melalui jalur SBMPTN. Penulis selama menjalani perkuliahan mengikuti organisasi kemahasiswaan yaitu Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) sebagai anggota organisasi.

Untuk menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penulis melakukan penelitian dengan judul **“Uji Efektivitas Daya Hambat Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Cutibacterium acnes* Penyebab *Acne Vulgaris* : Studi *In Vitro*”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

**SEBUAH KARYA TULIS UNTUK ORANG TUA, KAKAK, ADIK SERTA
ORANG-ORANG YANG SENANTIASA MEMBERIKAN DOA DAN
DUKUNGAN BAGI PENULIS.**

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat kesehatan dan kekuatan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Efektivitas Daya Hambat Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Cutibacterium acnes* Penyebab *Acne Vulgaris*: Studi *In Vitro*” dengan tepat waktu sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari doa, dukungan, bimbingan, serta bantuan berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung. Atas segala bentuk kontribusi, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Indri Windarti, Sp.P PA selaku Ketua Jurusan Kedokteran Universitas Lampung.
4. dr. Intanri Kurniati, Sp. PK selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Dr. dr. Hendra Tarigan Sibero, M.Kes, Sp.KK., FINSADV selaku Pembimbing Satu, atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membimbing skripsi ini, memberikan kritik, saran, dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Ayu Tiara Fitri, S.Si., M.Biomed selaku Pembimbing Kedua, atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membimbing skripsi, memberikan kritik, saran dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.
7. Dr. dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes selaku Pembahas, atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membimbing skripsi, memberikan kritik, saran dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.

8. dr. Intan Kusumaningtyas, Sp. OG. MPH selaku Pembimbing Akademik, atas kesediaannya membimbing saya selama masa perkuliahan.
9. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah bersedia membimbing, memberikan ilmu dan waktu selama perkuliahan.
10. Bapak Muhammad Sidik dan ibu Meriyani tersayang yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan serta doa yang tiada henti kepada penulis selama menjalani studi.
11. Kakak pertama penulis uni Winda, kakak kedua penulis cici Mesi Santika, adek penulis Salman Mubarak yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan serta doa yang tiada henti kepada penulis selama menjalani studi.
12. Amelia Finka dan Luthfiana Sabrina yang telah menjadi sahabat sekaligus pendengar yang baik bagi penulis, serta tiada henti memberikan doa dan dukungan kepada penulis.
13. Berlian Adinda, Delia Tri, Dwi Noventy, Martha Hartona, Nathania Tasya Raden Ayu, Silviana Roza yang telah menjadi sahabat yang baik, memberikan keceriaan serta dukungan yang tiada henti bagi penulis.
14. Ara, Balkis, Diva behel, Ivo, Nabila, Nasywa, Salwa, Salma yang telah memberikan doa dan dukungan serta menjadi bagian berharga dari perjalanan penulis.
15. Arini, Enjel, Faizah, Nadia, Latansa, Putri, Rani, Ratu yang telah memberikan doa serta dukungan kepada penulis, dan selalu menjadi penyemangat di setiap proses yang dijalani penulis.
16. Ainin, Enjel, Nisa, Nadya, dan Ratu yang telah menjadi teman satu bimbingan yang baik dan selalu mendukung penulis dalam melaksanakan penelitian hingga penulisan skripsi.
17. Teman-teman Troponin Angkatan 2022 yang selalu memberikan dukungan dan kebersamaan selama menjalani perkuliahan di tahap preklinik.

ABSTRACT

EFFICACY TEST OF THE INHIBITORY POWER OF PAPAYA LEAF EXTRACT (*Carica papaya* L.) AGAINST THE GROWTH OF *Cutibacterium acnes* , THE CAUSATIVE AGENT OF ACNE VULGARIS: IN VITRO STUDI

By

META TRI YANA

Background: Acne vulgaris is an inflammation of the pilosebaceous unit associated with increased *Cutibacterium acnes* colonies. Rising antibiotic use has led to resistance, prompting the search for safe, affordable alternatives such as papaya leaf extract. This study evaluates its inhibitory effect on *Cutibacterium acnes* growth.

Methods: This research method is a laboratory experiment with a quantitative approach. The research design used is a post-test only control group. The method used is the well diffusion method.

Result: The average diameter of the inhibition zone formed by administering papaya leaf extract (*Carica papaya* L.) on the growth of *Cutibacterium acnes* bacteria at a concentration of 10% was 4.48 ± 0.59 , a concentration of 20% was 6.58 ± 0.91 , a concentration of 30% was 9.0 ± 0.98 , and a concentration of 40% was 13.3 ± 1.31 . In the positive control (Clindamycin phosphate 1.2% solution) it was 26.8 ± 2.51 mm and in the negative control (aquadest) no inhibition zone was formed.

Conclusion: Papaya leaf extract (*Carica papaya* L.) has an antibacterial effect that can inhibit the growth of *Cutibacterium acnes*.

Keywords: Acne vulgaris, Antibiotics, Papaya leaves (*Carica papaya* L.), Well diffusion method

.

ABSTRAK

UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Cutibacterium acnes* PEYEBAB ACNE VULGARIS: STUDI IN VITRO

Oleh

META TRI YANA

Latar Belakang: *Acne vulgaris* merupakan peradangan pada unit pilosebacea akibat peningkatan koloni *Cutibacterium acnes*. Peningkatan kasus *acne vulgaris* seiring dengan peningkatan penggunaan antibiotik berkontribusi pada peningkatan kasus resistensi, sehingga diperlukan pengobatan yang aman dan terjangkau, salah satunya daun pepaya. Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*.

Metode: Metode penelitian ini eksperimental laboratorik dengan pendekatan kuantitatif. Desain penelitian yang digunakan adalah *post-test only control group*. Metode yang digunakan adalah metode difusi sumuran (*well diffusion*).

Hasil: Rerata diameter zona hambat yang terbentuk dari pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* pada konsentrasi 10% sebesar $4,48 \pm 0,59$, konsentrasi 20% sebesar $6,58 \pm 0,91$, konsentrasi 30% sebesar $9,0 \pm 0,98$, konsentrasi 40% sebesar $13,3 \pm 1,31$. Pada kontrol positif (Klindamisin fosfat 1,2% solutio) sebesar $26,8 \pm 2,51$ mm dan pada kontrol negatif (aquadest) tidak terbentuk zona hambat.

Kesimpulan: Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki efek antibakteri yang mampu menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes*.

Kata Kunci: *Acne vulgaris*, Antibiotik, Daun pepaya (*Carica papaya* L.), Metode difusi sumuran.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Bagi Peneliti	6
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan.....	6
1.4.3 Bagi Masyarakat	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. <i>Acne Vulgaris</i>	7
2.1.1 Definisi <i>Acne Vulgaris</i>	7
2.1.2 Etiopatogenesis <i>Acne Vulgaris</i>	7
2.1.3 Klasifikasi dan Derajat <i>Acne Vulgaris</i>	11

2.1.4 Gambaran Klinis <i>Acne Vulgaris</i>	12
2.1.5 Terapi Topikal <i>Acne Vulgaris</i>	15
2.1.5.1 Antibiotik Topikal	15
2.1.6 Terapi Oral <i>Acne Vulgaris</i>	20
2.1.7 Pencegahan <i>Acne Vulgaris</i>	25
2.2. <i>Cutibacterium acnes</i>	26
2.2.1 Morfologi <i>Cutibacterium acnes</i>	26
2.2.2 Klasifikasi <i>Cutibacterium acnes</i>	27
2.3. Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	29
2.3.1 Definisi Daun Pepaya	29
2.3.2 Klasifikasi Daun Pepaya	30
2.3.3 Manfaat dan Kandungan Daun Pepaya	31
2.4. Metode Uji Antibakteri	34
2.4.1 Metode Difusi	34
2.4.2 Metode Dilusi	37
2.5 Studi <i>in vitro</i>	38
2.6. Kerangka Teori	40
2.7. Kerangka Konsep	41
2.8. Hipotesis	41
BAB III METODE PENELITIAN	42
3.1 Metode Penelitian	42
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.2.1 Lokasi Penelitian	42
3.2.2 Waktu Penelitian	42
3.3 Bahan dan Sampel Uji	43

3.3.1 Bahan Uji.....	43
3.3.2 Sampel Uji	43
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian	44
3.5 Definisi Operasional	44
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	45
3.6.1 Alat Penelitian	45
3.6.2 Bahan penelitian	46
3.7 Prosedur Penelitian	46
3.7.1 Proses Sterilisasi Alat dan Bahan pada Penelitian	46
3.7.2 Determinasi Daun pepaya.....	46
3.7.3 Penyiapan Simplisia Daun Pepaya	47
3.7.4 Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya	47
3.7.5 Uji Fitokimia Senyawa Ekstrak Daun Pepaya.....	49
3.7.6 Penyiapan Klindamisin.....	50
3.7.7 Pembuatan Medium Mueller-Hinton Agar (MHA).....	51
3.7.8 Penyiapan Bakteri Uji.....	51
3.7.9 Pengujian Daya Hambat	52
3.7.10 Pengamatan dan Pengukuran Zona Hambat.....	52
3.8 Alur Penelitian.....	54
3.9 Analisis Data.....	55
3.10 Etika Penelitian.....	55
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	56
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	56
4.2 Hasil Penelitian.....	56
4.2.1 Hasil Uji Kualitatif Fitokimia.....	57

4.2.2 Hasil Uji Aktivitas Antibakteri.....	58
4.3 Analisis Data.....	60
4.3.1 Analisis Univariat	60
4.3.2 Analisis Bivariat	61
4.4 Pembahasan	64
4.5 Keterbatasan Penelitian	67
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	68
5.1 Simpulan.....	68
5.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	78

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2. 1. Derajat Keparahan <i>Acne vulgaris</i> Menurut <i>Global Acne Grading System</i> (GAGS).	12
2. 2 Derajat Keparahan <i>Acne Vulgaris</i> Menurut Klasifikasi <i>Lehman</i>	12
2. 3 Karakteristik Lesi pada <i>Acne Vulgaris</i>	14
2. 4 Algoritma Menurut <i>Guideline American Academy of Dermatology</i> (AAD). ..	24
2. 5 Algoritma Tatalaksana <i>Acne Vulgaris</i> Menurut <i>Fitzpatrick</i>	25
2. 6 Komposisi Kimia Daun Pepaya dalam 100 gram Bahan Segar.	32
2. 7 Hasil Uji <i>Skrinning</i> Fitokimia Daun Pepaya.	32
2. 8 Klasifikasi Efektivitas Zat Antibakteri.	35
3. 1 Definisi Operasional.	44
3. 2 Jumlah Larutan Ekstrak Daun Pepaya.	48
4. 1 Tabel Uji Fitokimia.	57
4. 2 Diameter Zona Hambat	58
4. 3 Hasil Uji Analisis Univariat Diameter Zona Hambat	60
4. 4 Hasil Uji <i>Shapiro-Wilk</i> dan <i>Levene test</i>	61
4. 5 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	62
4. 6 Hasil Uji <i>Post Hoc</i>	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Alur Metabolisme DHT.	8
2. 2 Patogenesis <i>Acne Vulgaris</i>	10
2. 3 <i>Cutibacterium acnes</i>	27
2. 4 Daun Pepaya.....	30
2. 5 Daun Pepaya (a) Gandul dan (b) California.....	31
2. 6 Metode Difusi Cakram.	36
2. 7 Metode Difusi Sumuran	37
3. 1 Pengukuran Diameter Zona Hambat.	52
3. 2 Alur Penelitian	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Proses memetik daun pepaya	79
2. Proses pengeringan daun pepaya	79
3. Proses grinder daun pepaya kering	79
4. Proses maserasi daun pepaya dengan etanol 70%.....	80
5. Proses evaporasi yang menghasilkan ekstrak kental.....	80
6. Uji fitokimia, ekstrak yang akan di encerkan dan kontrol positif	80
7. Proses persiapan alat dan bahan yang akan di sterilisasi	81
8. Proses melakukan uji antibakteri	81
9. Pengukuran diameter zona hambat	81
10. Surat persetujuan etik Fakultas Kedokteran Universitas lampung	82
11. Surat hasil determinasi daun pepaya	83
12. Surat hasil uji fitokimia	85
13. Certificate Of Analysis <i>Cutibacterium acnes</i>	86
14. Hasil uji analisis univariat	87
15. Hasil uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	88
16. Hasil uji homogenitas <i>Levene test</i>	88
17. Hasil uji <i>Kruskal-Wallis</i>	88
18. Hasil uji <i>post hoc Mann-Whitney</i>	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia memiliki suhu udara yang relatif tinggi, pada beberapa wilayah dapat mencapai sekitar 37°C disertai tingkat kelembapan yang cukup tinggi sepanjang tahun. Kondisi ini dapat mempengaruhi berbagai aspek kesehatan, termasuk kesehatan kulit. Salah satu dampaknya adalah meningkatnya aktivitas mikroorganisme yang secara alami terdapat pada kulit, seperti *Cutibacterium acnes*. Dalam lingkungan dengan suhu dan kelembapan tinggi, bakteri ini dapat berkembang lebih aktif dan memicu gangguan kulit seperti *acne vulgaris* (Narang, Sardana, Bajpai *et al.*, 2019; Umar, Tadeus, Mangkusasmito *et al.*, 2022).

Acne vulgaris merupakan peradangan pada kulit yang terjadi di unit pilosebacea. Kondisi ini bermanifestasi dengan berbagai macam lesi pleoformik, yang terdiri dari komedo, papula, pustula, dan nodul. *Acne vulgaris* dapat disebabkan oleh hiperproliferasi folikuler epidermis, hiperproduksi sebum, keberadaan dan aktivitas bakteri *Cutibacterium acnes*, serta inflamasi (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019; Maulida, Topik, 2024).

Berdasarkan data *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2010, prevalensi *acne vulgaris* di dunia mencapai sekitar 650 juta orang atau 9,4% dari populasi global. Survei internasional yang dilakukan pada tahun 2023 melaporkan bahwa prevalensi *acne vulgaris* di dunia meningkat menjadi 20,5% dari populasi global. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan signifikan jumlah penderita *acne vulgaris* secara global (Tan, Bhate, 2015; Saurat, Halioua, Baissac *et al.*, 2024).

Di Indonesia, data dari Kelompok Studi Dermatologi Kosmetika Indonesia (PERDOSKI) menunjukkan adanya peningkatan prevalensi klinis *acne vulgaris*, yaitu sebesar 60% pada tahun 2006, meningkat menjadi 80% pada tahun 2007, dan mencapai 90% pada tahun 2009 (Sibero, Sirajudin, Anggraini, 2019; Sari, Prayoga, Imelia, 2023).

Hasil penelitian di Poli Dermatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung, menunjukkan bahwa pada tahun 2022, prevalensi klinis *acne vulgaris* mencapai 69,7% dari seluruh pasien yang berkunjung (Fadhillah, Yuliana, Sujiah, 2024).

Cutibacterium acnes, yang dahulu dikenal sebagai *Propionibacterium acnes*, merupakan bagian dari flora normal kulit. Peningkatan produksi sebum dapat menyebabkan jumlah bakteri ini ikut meningkat. Pertumbuhan berlebih *Cutibacterium acnes* dapat memicu aktivitas patogen yang menyebabkan terbentuknya lesi inflamasi pada kulit, sehingga menjadi salah satu faktor pemicu munculnya *acne vulgaris*. Perbaikan kondisi lesi, pencegahan terbentuknya lesi baru, serta pencegahan jaringan parut yang permanen dan dampak negatif lainnya dapat ditatalaksana berdasarkan tingkat keparahan *acne vulgaris*. Perawatan *acne vulgaris* dapat dilakukan dengan terapi farmakologis yang terbagi menjadi pengobatan topikal dan sistemik (Feuillolay, Pecastaings, Gac *et al.*, 2016; Wardani, 2020; Wilcock, Kuznetsov, Ravenscroft *et al.*, 2021).

Salah satu upaya untuk mengobati *acne vulgaris* adalah penggunaan antibiotik sebagai lini pertama pengobatan, dengan klindamisin sebagai antibiotik topikal yang direkomendasikan menurut Fitzpatrick. Penggunaan antibiotik klindamisin, eritromisin, dapsone, tetrasiklin dan doksisisiklin dilaporkan mampu mengurangi jumlah total *Cutibacterium acnes*, hal tersebut mengakibatkan penggunaan antibiotik selama 5 dekade terakhir meningkat secara pesat. Penggunaan antibiotik secara intensif dengan tingkat yang cukup tinggi dan tidak rasional dapat menyebabkan masalah dan menjadi ancaman serius bagi kesehatan global, terutama dalam hal resistensi

bakteri terhadap antibiotik (Wendy, Pratiwi, Kusharyanti *et al.*, 2014; Hafsari, Cahyanto, Sujarwo *et al.*, 2015; Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2019).

Data global menunjukkan peningkatan kasus resistensi *Cutibacterium acnes* terhadap antibiotik. Resistensi klindamisin meningkat dari 25,5% pada 2018 menjadi 35,4% pada 2023. Resistensi eritromisin juga meningkat dari 26,7% pada 2019 menjadi 37,8% pada 2023. Golongan tetrasiklin, doksisisiklin mengalami peningkatan resistensi dari 5,4% pada 2019 menjadi 9,6% pada 2023, tetrasiklin dari 5,3% menjadi 6,1% pada periode yang sama, dan minosiklin meningkat dari 2,1% pada 2020 menjadi 3,1% pada 2022 (Sheffer, Rimon, Lerer *et al.*, 2020; Beig, Shirazi, Ebrahimi *et al.*, 2024).

Cutibacterium acnes memiliki kemampuan membentuk biofilm, yang berperan dalam menurunkan efektivitas terapi antibiotik. Biofilm merupakan kumpulan mikroorganisme yang saling berikatan melalui matriks ekstraseluler yang dihasilkan oleh mikroorganisme itu sendiri. Matriks ekstraseluler berfungsi sebagai lapisan pelindung yang membatasi antibiotik dengan bakteri, sehingga bakteri lebih tahan terhadap pengobatan. *Cutibacterium acnes* memiliki empat karakterisasi pola biofilm yaitu perlekatan bakteri pada dinding folikel, perlekatan pada batang rambut, penyebaran ke lumen folikel rambut dan terbentuknya biofilm di tengah-tengah folikel rambut, tanpa keterikatan yang terlihat pada dinding folikel (Jahns, Alexeyev, 2014; Linfante, Allawh, Allen, 2017; Coenye, Spittaels, Achermann, 2022).

Timbulnya peningkatan masalah resistensi *Cutibacterium acnes* terhadap antibiotik terutama klindamisin, memunculkan suatu ide atau alternatif solusi untuk menemukan sumber lain dalam pembuatan obat-obatan antibakteri yang berasal dari bahan alam yang lebih aman dan relatif lebih murah. Di Indonesia, beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat berbagai jenis

tanaman obat sebagai bahan alam yang memiliki khasiat sebagai antibakteri (Kemenkes RI, 2017; Fadhil, Dedy, Satriani, 2024).

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati, terutama dalam jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai sumber obat. Penggunaan obat herbal dinilai lebih aman daripada obat modern, karena menimbulkan efek samping yang lebih rendah. Salah satu tanaman yang diketahui memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri adalah pepaya (*Carica papaya*), yang termasuk dalam family Caricaceae. Bagian tanaman ini, mulai dari akar, batang, daun, buah, hingga biji, telah diteliti dan terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Hasil analisis fitokimia menunjukkan bahwa daun pepaya mengandung berbagai senyawa aktif seperti alkaloid, tanin, flavonoid, triterpenoid, dan saponin (A'yun, Ainun, 2015; Liling, Lengkey, Sambou *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Cahyanta, Istriningsih, Hidayah *et al.*, 2023 yang menguji aktivitas salep antibakteri ekstrak daun pepaya (*Carica Papaya* L.) terhadap pertumbuhan *Cutibacterium acnes* metode difusi cakram dengan konsentrasi 1%; 5%; 10%; 15% dan 20% serta kontrol negatif yaitu basis salep, didapatkan hasil diameter zona hambat sebesar 0 mm; 7,5 mm; 12,5 mm; 15 mm dan 17 mm, menunjukkan bahwa daun pepaya terbukti bisa menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes*.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Veronica, Huda, Safitri *et al.*, 2023 yang menguji daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan *Cutibacterium acnes* metode difusi cakram dengan konsentrasi 30%; 40%, dan 50%, kontrol positif klindamisin 1% serta kontrol negatif DMSO 5% didapatkan hasil diameter zona hambat sebesar 13,2 mm; 21,6 mm dan 25 mm serta 12,5 mm untuk kontrol positif menunjukkan bahwa daun pepaya terbukti bisa menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes*.

Penelitian kali ini bertujuan untuk menguji efektivitas daya hambat yang terbentuk dari pemberian ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 10%, 20%, 30% dan 40% dengan metode difusi sumuran terhadap pertumbuhan *Cutibacterium acnes* penyebab *acne vulgaris* secara *in vitro*.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* penyebab *acne vulgaris* secara *in vitro*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 10% terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.
2. Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 20% terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.
3. Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 30% terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.
4. Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 40% terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat sebagai sarana memperluas pengetahuan peneliti mengenai efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dalam menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes*. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi rujukan bagi penelitian selanjutnya yang membahas pemanfaatan bahan alami sebagai agen antibakteri.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Bagi institusi, penelitian ini dapat memperkuat penelitian serupa serta menjadi landasan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini memberikan informasi dan pemahaman untuk masyarakat mengenai potensi bahan alam yang berasal dari tumbuhan daun pepaya (*Carica papaya* L.), yang memiliki efek antibakteri.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Acne Vulgaris*

2.1.1 Definisi *Acne Vulgaris*

Acne vulgaris adalah penyakit peradangan kronis yang terjadi akibat faktor multifaktorial, baik yang bersifat endogen (internal) maupun eksogen (eksternal). *Acne vulgaris* biasanya muncul sebagai komedo, papula, pustula, dan nodul pada daerah wajah, dada, dan punggung (Maharani, Suryani, Hapsari, 2021; Delatti, Castellah, Costa, *et al.*, 2023; Wang, Wu, Zhao *et al.*, 2024).

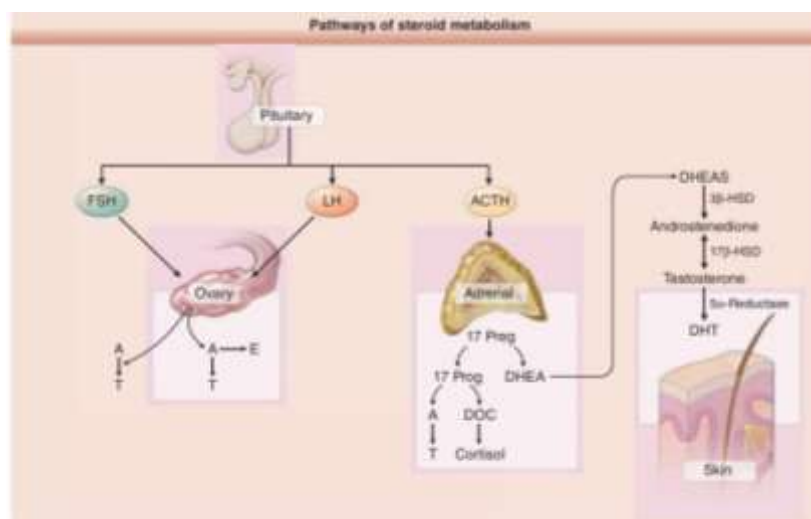
2.1.2 Etiopatogenesis *Acne Vulgaris*

Faktor-faktor yang berperan dalam etiologi *acne vulgaris* antara lain Hiperproliferasi folikuler epidermis, Hiperproduksi sebum, adanya keberadaan dan aktivitas bakteri *Cutibacterium acnes*, serta Inflamasi.

2.1.2.1 Hiperproliferasi folikuler epidermis

Hiperproliferasi folikular epidermis dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu peningkatan produksi androgen, rendahnya asam linoleat, meningkatnya aktivitas interleukin (IL)-1 α dan efek *Cutibacterium acnes*. Hiperproliferasi folikel epidermis akan menyebabkan epitel folikel rambut, infundibulum mengalami hiperkeratosis sehingga terjadi kohesi antarkeratinosit. Kohesi ini akan menyebabkan penyumbatan ostium folikel, keratin, sebum dan bakteri mulai terakumulasi sehingga meimbulkan dilatasi folikel dan terbentuknya mikrokomedo (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019; Astrid Teresa, 2020) .

Dihidrotestosteron (DHT) adalah androgen poten yang berperan dalam patogenesis *acne vulgaris*. DHT dikonversi dari dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) oleh enzim *17- β hidroksisteroid dehidrogenase* (HSD) dan *5- α reduktase*. Individu yang memiliki sensitivitas terhadap androgen, yang salah satunya dapat disebabkan oleh faktor genetik, menunjukkan respons berlebihan terhadap DHT, yang selanjutnya dapat menginduksi proliferasi keratinosit folikuler dan mendorong terjadinya *acne vulgaris*. Rendahnya kadar asam linoleat yang merupakan asam lemak esensial dapat memicu hiperproliferasi keratinosit folikular dan produksi sitokin proinflamasi pada kulit penderita *acne vulgaris*. Pada penderita *acne vulgaris*, kadar asam linoleat di kulit sebenarnya berada dalam batas normal, peningkatan produksi sebum menyebabkan asam lemak tersebut mengalami dilusi. IL-1 berperan dalam proses inflamasi dan pembentukan mikrokomedo melalui stimulasi proliferasi keratinosit. Pemberian antagonis reseptor IL-1 dapat menghambat terbentuknya mikrokomedo, adapun alur metabolisme DHT tercantum pada gambar 2. 1 dibawah ini (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019; Astrid Teresa, 2020).



Gambar 2. 1 Alur Metabolisme DHT (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019).

2.1.2.2 Hiperproduksi sebum

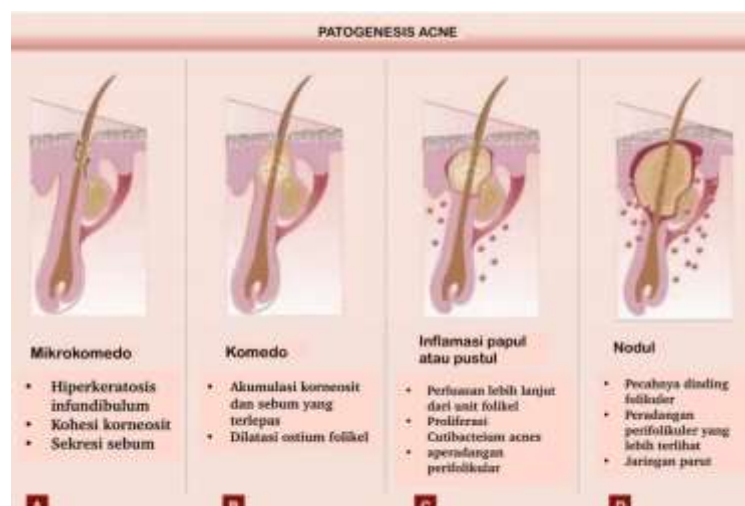
Kulit penderita *acne vulgaris* memproduksi sebum dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan kulit normal. Trigliserida merupakan salah satu komponen utama dalam sebum yang dihasilkan. *Cutibacterium acnes*, memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas melalui aktivitas enzim lipase. Asam lemak bebas ini dimanfaatkan oleh bakteri untuk meningkatkan kolonisasi, yang kemudian memicu proses inflamasi dan pembentukan komedo. Hiperproduksi sebum juga dapat dipicu oleh hormon DHT, yang merangsang pembesaran kelenjar sebacea dan hasilkan lebih banyak sebum (Astrid Teresa, 2020; Jhawar, Gulia, Maddiboyina *et al.*, 2020; Chauhan, Sharma, Rasheed *et al.*, 2023; Vasam, 2023).

2.1.2.3 Keberadaan dan aktivitas bakteri *Cutibacterium acnes*.

Cutibacterium acnes merupakan flora normal kulit berupa bakteri gram positif dan anaerob aerotoleran yang secara dominan menghuni folikel sebacea kulit manusia. Sebagai flora normal, *Cutibacterium acnes* berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota kulit dan melindungi kulit dari kolonisasi patogen lain. Pada beberapa kondisi, terjadi peningkatan signifikan dalam produksi sebum akibat stimulasi hormon androgen, menciptakan lingkungan ideal bagi kolonisasi *Cutibacterium acnes*. Meskipun termasuk flora normal kulit, jumlah bakteri ini dapat meningkat secara drastis pada individu dengan *acne* hingga 100 kali lipat dibandingkan kulit tanpa *acne*. Bakteri ini memproduksi enzim lipase yang mengubah trigliserida dalam sebum menjadi gliserol dan asam lemak bebas, yang berperan dalam pembentukan komedo serta peradangan pada kulit. Di dalam folikel, bakteri ini berkembang biak dan merangsang infiltrasi sel imun tubuh seperti limfosit dan neutrofil. *Cutibacterium acnes* memiliki beberapa strain salah satunya sub tipe IA1 yang berperan langsung dalam patogenesis *acne vulgaris* dan dominan ditemukan pada kulit penderita *acne* (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019; Vasam, 2023).

2.1.2.4 Inflamasi

Ketika *Cutibacterium acnes* terdeteksi oleh sistem imun, hal ini akan memicu respons inflamasi. *Cutibacterium acnes* memiliki kemampuan untuk memicu respons inflamasi yang kuat, menghasilkan agen kemostatik seperti limfosit, neutrofil, dan makrofag yang menjadi penyebab timbulnya reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Kadar androgen meningkat pada penderita *acne vulgaris*. Penumpukan keratin dan sebum menyebabkan timbulnya mikrokomedo dan akan berubah menjadi makrokomedo. Komedo yang semakin besar dapat menyebabkan kerusakan pada folikel, pecahnya dinding folikel, serta pelepasan komponen seperti bakteri, asam lemak, dan lipid ke dalam lapisan dermis yang memicu reaksi inflamasi. Proses ini berkontribusi pada pembentukan lesi inflamasi. Sementara itu, lesi non-inflamasi berukuran lebih kecil dan tidak mengandung nanah. Selain itu, neutrofil yang teraktivasi juga menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS), yang merusak epitel folikel dan semakin memperburuk peradangan, adapun patogenesis *acne vulgaris* tercantum pada gambar 2.2 dibawah ini (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019; Astrid Teresa, 2020).



Gambar 2. 2 Patogenesis *Acne Vulgaris* (Kang, Amagai, Bruckner *et al.*, 2019).

2.1.3 Klasifikasi dan Derajat *Acne Vulgaris*

Lebih dari 25 sistem *grading acne* telah diterbitkan dalam berbagai literatur. Sistem *grading acne* ini dibagi menjadi dua metode utama, yaitu metode perhitungan lesi dan metode fotografis. Pada metode perhitungan lesi, tingkat keparahan *acne vulgaris* ditentukan berdasarkan jumlah serta jenis lesi. Pada metode fotografis, foto pasien dibandingkan dengan standar yang telah ditetapkan. Metode perhitungan lesi lebih sering digunakan karena memberikan hasil yang kuantitatif dan terukur, sementara metode fotografis bersifat kualitatif dan subjektif (Ramli, Malik, Fadzil *et al.*, 2022; Bae, Kwak, Na *et al.*, 2024).

Global Acne Grading System (GAGS) merupakan salah satu metode perhitungan lesi yang digunakan di beberapa negara seperti Hongkong, India, Yordania, Arab Saudi, dan Turki. Sistem GAGS membagi area wajah, dada, dan punggung menjadi enam bagian, yaitu dahi, pipi kanan, pipi kiri, hidung, dagu, serta dada dan punggung bagian atas. Tingkat keparahan *acne* dinilai menggunakan skala 1 sampai 4 berdasarkan jenis lesi. Skor lokal diperoleh dengan mengalikan skala keparahan dengan faktor masing-masing area. Selanjutnya, skor lokal tersebut dijumlahkan untuk menghasilkan skor total yang kemudian digunakan untuk menginterpretasikan derajat keparahan *acne* yang tercantum pada tabel 2.1 dibawah ini (Hadi, 2016; Ramli, Malik, Fadzil *et al.*, 2022).

Tabel 2. 1. Derajat Keparahan *Acne vulgaris* Menurut *Global Acne Grading System* (GAGS).

Lokasi	Faktor (f)		Keparahan (s)	Skor Lokal (fxs)	Derajat keparahan <i>acnes</i>	Total Skor
Dahi	2	0	Tidak ada Iesi		Ringan	1-18
Pipi kiri	2	1	Komedo		Sedang	19-30
Pipi kanan	2	2	Papul		Berat	30-38
Hidung	1	3	Pustul		Sangat berat	>39
Dagu	1	4	Nodul			
Dada	3					
Skor total						

Sumber: (Ramli, Malik, Fadzil *et al*, 2022).

Di Indonesia, penentuan derajat keparahan *acne vulgaris* mengacu pada klasifikasi *Lehman's grading system* yang digunakan dalam praktik klinis di FKUI/RSCM. Klasifikasi ini membagi derajat *acne vulgaris* menjadi ringan, sedang dan berat berdasarkan jumlah total dari komedo, lesi inflamasi (papul, pustul, nodul), dan kista sesuai dengan yang tercantum pada tabel 2.2 dibawah ini (Bernadette, Sitohang, Wasitatmadja, 2015; Agustin, 2016).

Tabel 2. 2 Derajat Keparahan *Acne Vulgaris* Menurut Klasifikasi *Lehman*.

Derajat	Lesi
<i>Acne</i> ringan	Komedo <20, atau Iesi inflamasi <15, atau total Iesi <30
<i>Acne</i> sedang	Komedo 20-100, atau Iesi inflamasi 15-50, atau total Iesi 30-125
<i>Acne</i> berat	Kista >5, atau komedo >100, atau Iesi inflamasi >50, atau total Iesi >125

Sumber: (Bernadette, Sitohang, Wasitatmadja, 2015)

2.1.4 Gambaran Klinis *Acne Vulgaris*

Gambaran *Acne vulgaris* ada dalam berbagai bentuk, antara lain komedo putih, komedo hitam, papula, pustul, nodul dan kistik. Komedo putih disebabkan oleh pori-pori tersumbat sepenuhnya, yang mana menjebak sebum, bakteri, dan sel-sel kulit mati didalamnya sehingga membentuk gumpalan warna putih di lapisan bagian atas kulit.

Karakteristik dari komedo putih yaitu permukaan komedo terlihat putih atau kekuningan, sebum dan sel-sel kulit mati yang berada di dalam pori-pori tidak teroksidasi, komedo putih berukuran lebih kecil dibandingkan dengan komedo hitam, pori-pori yang tersumbat oleh komedo putih dapat terasa sedikit lebih keras dibandingkan dengan area kulit sekitarnya, komedo putih dapat menyebabkan peradangan jika terinfeksi oleh bakteri (Najeeb, Gaurav, Sharma, 2024; Sumarto, 2024).

Komedo hitam terbentuk ketika sumbatan pada folikel rambut atau pori-pori kulit yang didalamnya terdiri dari sebum, keratin dan sel kulit mati yang terbuka, sehingga menyebabkan permukaan komedo teroksidasi menjadi berwarna hitam. Ciri khas komedo hitam meliputi permukaan yang berwarna hitam atau abu-abu akibat oksidasi pori-pori yang tersumbat oleh sebum dan sel kulit mati. Komedo ini ditemukan pada area kulit yang cenderung berminyak seperti hidung, dahi, dan dagu, serta tidak menimbulkan peradangan atau rasa nyeri. Kurangnya perawatan kulit seperti eksfoliasi, perubahan hormon dan genetik juga berkontribusi terhadap produksi minyak dan regenerasi kulit, yang pada akhirnya berdampak pada jenis dan jumlah komedo yang terbentuk (Budi, 2023; Sumarto, 2024).

Papula adalah jenis *acne vulgaris* yang terlihat merah, bengkak, meradang tanpa adanya pus. Papula terjadi ketika pori-pori kulit menjadi terinfeksi oleh bakteri. Sel kulit mati dan produksi minyak berlebih menyediakan nutrisi yang mendukung pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*. Papula seringkali disertai rasa nyeri dan terasa bengkak. Infeksi bakteri memicu respon dari sistem imun, di mana sel-sel imun seperti neutrofil menyerang bakteri tersebut. Hasil dari proses perlawanan ini adalah penumpukan sel imun mati, bakteri mati, dan sisa jaringan yang membentuk nanah, sehingga terbentuklah pus di bawah permukaan kulit yang disebut pustula. Pustula mirip dengan papula tetapi memiliki ciri khas berupa benjolan merah yang memiliki puncak

berisi nanah berwarna putih atau kekuningan. Penumpukan sel kulit mati dan nanah dapat memberikan tekanan pada folikel rambut atau pori-pori kulit. Tekanan yang terlalu besar dapat menyebabkan dinding folikel rambut di sekitarnya pecah atau robek disebut nodul. Nodul berbentuk seperti benjolan besar dan keras disertai peradangan di bawah permukaan kulit serta menimbulkan rasa nyeri. Kistik juga terlihat seperti nodul, tetapi berisi nanah. Kistik ini biasanya berdiameter minimal 10 mm, serta bisa berbekas dan menyakitkan. Adapun karakteristik lesi *acne* tercantum pada tabel 2.3 dibawah ini (Hasanah, Rianto, Riana, 2022; Budi, 2023).

Tabel 2. 3 Karakteristik Lesi pada *Acne Vulgaris*.

Lesi <i>Acne</i>	Ukuran	Warna	Efek	Gambar
Komedo Putih (<i>Whitehead comedones</i>)	Kecil	Putih	Nyeri (-) Inflamasi (-)	
Komedo Hitam (<i>Blackhead comedones</i>)	Kecil	Hitam/ Abu-abu	Nyeri (-) Inflamasi (-)	
Papul	<5 mm	Merah muda	Hangat, nyeri, dan inflamasi (+)	
Pustul	<5 mm	Dasar merah muda dengan puncak putih atau kekuningan	Hangat, nyeri, dan inflamasi (+)	
Nodul	5-10 mm	Merah muda, merah	Hangat, nyeri, dan inflamasi (+)	
Kistik	>10 mm	Merah	Hangat, nyeri, dan inflamasi (+)	

Sumber: (Hasanah, Rianto, Riana, 2022).

2.1.5 Terapi Topikal *Acne Vulgaris*

2.1.5.1 Antibiotik Topikal

Antibiotik topikal bekerja sebagai agen antiinflamasi dengan mengurangi kemotaksis leukosit serta menurunkan kadar asam lemak bebas pro-inflamasi pada permukaan kulit. Selain itu, antibiotik topikal memiliki efek antibakteri yang dapat bekerja secara bakterisidal (membunuh bakteri) atau bakteristatik (menghambat pertumbuhan bakteri) (Oge, Broussard, Marshall *et al.*, 2019; Leung, Barankin, Lam *et al.*, 2020).

Dibandingkan dengan antibiotik oral, penggunaan antibiotik topikal memberikan keuntungan berupa penurunan risiko toksisitas dan efek samping sistemik. Penggunaan antibiotik topikal sebagai terapi tunggal tidak direkomendasikan karena memiliki onset yang lama dan dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi bakteri. Resistensi akan diketahui setelah 2 minggu pengolesan antibiotik topikal. Strategi terapi yang lebih efektif adalah mengombinasikan antibiotik topikal dengan agen lain seperti retinoid topikal atau benzoil peroksida. Pemberian antibiotik topikal bersamaan dengan antibiotik oral sebaiknya dihindari, untuk mencegah tumpang tindih efek serta resistensi silang. Antibiotik topikal seperti klindamisin, eritromisin, dapson, dan minosiklin telah digunakan secara luas dan terbukti efektif dalam tatalaksana *acne vulgaris* (Hazel, Wong, Wee *et al.*, 2019; Habeshian, Cohen, 2020; Leung, Barankin, Lam *et al.*, 2020; Onge, Mobley, 2021).

A. Klindamisin

Klindamisin merupakan golongan dari derivat antibiotik lincomycin. Klindamisin bersifat lipofilik yang mengandung unsur chlorine sehingga penetrasi klindamisin lebih baik daripada lincomycin ke dalam sel bakteri. Klindamisin topikal tersedia dalam konsentrasi 1% dalam vehikulum gel, krim, dan solusio. *Food Drug Administration*

(FDA) telah menyetujui klindamisin untuk dalam pengobatan pada kasus septikemia, infeksi intraabdomen, infeksi saluran nafas bawah, infeksi ginekologi, infeksi tulang dan sendi serta infeksi kulit dan struktur kulit. Penggunaan klindamisin bisa diberikan sebagai lini pertama pada kasus kelainan kulit salah satu contohnya adalah *acne vulgaris* (Murphy, Bistas, Patel *et al.*, 2024; Suherman, 2024).

Mekanisme kerja klindamisin yaitu dengan mencegah pembentukan ikatan peptida, menghambat sintesis protein dengan melakukan pengikatan pada subunit ribosom 50S secara reversibel. Klindamisin sebagai agen bakteriostatik atau bakterisidal bergantung pada tipe organisme, lokasi infeksi, serta dosis obat yang diberikan. Mutasi basa spesifik pada rRNA 23s berperan dalam perkembangan kasus resistensi terhadap obat ini. Klindamisin bisa digunakan pada bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif (Murphy, Bistas, Patel *et al.*, 2024; Suherman, 2024).

Klindamisin topikal dapat menimbulkan gejala seperti gatal (pruritus), kulit kering (xeroderma), kemerahan (eritema), sensasi terbakar, pengelupasan, atau kulit menjadi lebih berminyak (S. Tan, Frimansyah, 2022; Murphy, Bistas, Patel *et al.*, 2024).

B. Eritromisin

Eritromisin merupakan antibiotik golongan makrolida dan merupakan jenis obat yang pertama kali ditemukan pada golongan ini. FDA telah menyetujui eritromisin digunakan sebagai terapi *acne vulgaris* yang efektif diberikan sebagai kombinasi dengan benzoil peroksida dan retinoid (Leung, Barankin, Lam *et al.*, 2020; Farzam, Trevor, Judy *et al.*, 2023).

Mekanisme kerja dari obat ini adalah bersifat bakteriostatik yang menghambat pertumbuhan bakteri dan menghambat sintesis bakteri.

Obat ini akan berikatan dengan molekul RNA ribosom 23S di subunit 50S. Subunit 50S tidak dimiliki oleh manusia sehingga eritromisin tidak akan mempengaruhi sintesis protein dalam jaringan manusia. Eritromisin dapat digunakan secara rutin pada waktu pagi hari dan apabila dikombinasikan dengan retinoid topikal maka bisa digunakan secara rutin pada malam hari. Dengan demikian, bisa mencegah terjadinya peningkatan resistensi terhadap antibiotik (Sibero, Sirajudin, Anggraini, 2019; Farzam, Trevor, Judy *et al.*, 2023).

Eritromisin topikal tersedia dalam konsentrasi 2 – 5% dalam vehikulum gel dan krim. Efek samping yang dilaporkan bersifat lokal, meliputi kulit kering, eritema, deskuamasi, pruritus dan sensasi terbakar. Antibiotik topikal termasuk dalam kategori B dalam kehamilan (Leung, Barankin, Lam *et al.*, 2020; Farzam, Trevor, Judy *et al.*, 2023).

C. Dapsone

Dapsone merupakan antibiotik golongan sulfon yang memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan sintesis DNA bakteri dengan menghambat enzim Dihidropteroat Sintetase (DHPS), enzim penting dalam jalur sintesis asam folat pada bakteri. Asam folat diperlukan oleh bakteri untuk membentuk DNA, RNA, dan protein. Obat ini tersedia dalam bentuk gel 5% dan 7,5%, dan telah terbukti efektif sebagai terapi tambahan untuk *acne vulgaris*, khususnya pada individu dengan kulit sensitif dan wanita dengan jerawat hormonal. Reaksi lokal seperti kering, pengelupasan, kemerahan, dan gatal dapat terjadi pada lokasi aplikasi. Perlu diperhatikan bahwa penggunaan bersamaan dapsone dan benzoyl peroxide dapat menyebabkan diskolorasi kulit sementara berwarna oranye atau coklat akibat proses oksidasi (Kosmadaki & Katsambas, 2017; Mwanthi, Zaenglein, 2018; Zaenglein, 2018; Ashton, Weinstein, 2019; Oge, Broussard, Marshall 2019).

2.1.5.2 Retinoid Topikal

Retinoid topikal merupakan turunan sintetis dari vitamin A, bekerja dengan cara mengatur pertumbuhan dan pergantian sel-sel kulit (keratinosit) melalui ikatan dengan reseptor asam retinoat di inti sel. Mekanisme ini membantu mempercepat pengelupasan kulit mati dan mencegah terjadinya penyumbatan pori. Selain itu, retinoid juga memiliki efek komedolitik yaitu melonggarkan sumbatan di folikel rambut agar sebum dan sel kulit mati tidak menumpuk. Retinoid bersifat anti-inflamasi karena mampu menekan produksi sitokin proinflamasi. Retinoid topikal termasuk tretinoin, adapalene, tazarotene, trifarotene dan isotretinoin (Ministry of Health Malaysia, 2022; Maulida & Topik, 2024).

Retinoid topikal terutama direkomendasikan sebagai monoterapi untuk *acne* komedonal dan sebagai terapi kombinasi dengan Benzoil peroksida topikal. Adapalene dan tretinoin dapat menyebabkan efek samping seperti iritasi dan kemerahan pada kulit. Tazarotene topikal dapat menimbulkan efek seperti kulit bersisik, rasa perih, dan sensasi terbakar. Trifarotene topikal juga dapat mengakibatkan kemerahan, pengelupasan kulit, kekeringan, serta sensasi menyengat atau terbakar. Retinoid topikal akan meningkatkan aktivitas antibiotik pada lesi komedo dan meningkatkan penetrasi antibiotik pada folikel pilosebacea (Ministry of Health Malaysia, 2022; Maulida, Topik, 2024).

2.1.5.3 Benzoil Peroksida Topikal

Benzoil peroksida (BPO) adalah oksidator yang memiliki kemampuan bakterisidal, bersifat antiinflamasi, serta memiliki efek komedolitik ringan. Sediaannya tersedia dalam berbagai konsentrasi, yaitu 2,5%, 5%, dan 10%. BPO setelah diserap melalui kulit mengalami konversi menjadi asam benzoat. Sekitar 5% asam benzoat diserap secara sistemik dan kemudian dikeluarkan oleh ginjal. Asam benzoat yang tersisa akan dimetabolisme oleh sistein di kulit, kemudian kulit

melepaskan radikal bebas oksigen yang aktif dan mengoksidasi protein bakteri, sehingga terjadi penurunan kadar lipid, asam lemak bebas, serta jumlah bakteri *Cutibacterium acnes*. (Ministry of Health Malaysia, 2022; Matin, Preeti, Marcu, 2024).

Efek samping yang paling umum dari benzoil peroksida adalah sifat pemutihnya, yang berpotensi menyebabkan pemutihan rambut. Pada konsentrasi yang lebih tinggi, benzoil peroksida topikal menyebabkan kekeringan ringan, eritema, dan pengelupasan (Sutari, Sadia, Saleh *et al.*, 2023; Matin, Preeti, Marcus, 2024).

2.1.5.4 Asam Azelaic (*Azelaic Acid*)

Asam azelaic efektif digunakan dalam terapi *acne vulgaris* dan *acne rosacea*. Asam azelaic memiliki sifat bakteriostatik (menghambat sintesis protein) dan bakterisidal terhadap mikroorganisme aerob dan anaerob pada kulit. Obat ini juga bersifat antiinflamasi dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi, dan antimikrobal. Asam azelaic juga dapat menurunkan hiperpigmentasi pasca inflamasi pada pasien *acne vulgaris* melalui mekanisme penghambatan enzim mitokondria seperti enzim tirosinase, yaitu enzim penting dalam produksi melanin sehingga memicu efek sitotoksik langsung pada melanosit. Penggunaan krim topikal asam azelaic 20% dalam waktu 9-15 minggu terbukti mampu menurunkan pertumbuhan dari *Cutibacterium acnes* dan menampilkan efek antikreatiniasi, yang berdampak pada penurunan hiperkeratosis folikel. Asam azelaic telah disetujui dan direkomendasikan oleh FDA untuk terapi *acne vulgaris* dengan derajat keparahan ringan hingga sedang (Silvia, 2022; Sauer, Oslizo, Brzostek *et al.*, 2023).

Obat ini dapat menimbulkan efek samping berupa iritasi pada tipe kulit kering. Oleh sebab itu, penggunaannya harus diperhatikan dan disesuaikan dengan tipe kulit wajah pasien *acne vulgaris*. Pada pasien *acne vulgaris* dengan tipe kulit yang kering disarankan untuk

menggunakan pelembab setelah pemakaian asam azelaic sehingga tidak memicu terjadinya iritasi (Silvia, 2022, Sauer, Oslizo, Brzostek *et al.*, 2023).

2.1.5.5 Asam Salisilat

Asam salisilat topikal diindikasikan pada pasien *acne vulgaris* yang tidak merespon terhadap pengobatan retinoid topikal, benzoil peroksida, dan klindamisin. Mekanisme kerja dari asam salisilat adalah sebagai agen keratolitik yang meluruhkan sel-sel kulit mati, agen komedolitik yang membuka dan membersihkan pori-pori yang tersumbat serta memiliki efek anti inflamasi (Sibero, Putra, Anggraini, 2019; Sutari, Sadia, Saleh *et al.*, 2023).

2.1.6 Terapi Oral *Acne Vulgaris*

2.1.6.1 Antibiotik Oral

Antibiotik oral merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan *acne vulgaris* yang tidak memberikan respons optimal terhadap terapi topikal, serta pada jenis *acne vulgaris* yang disertai inflamasi berat, seperti pustula, lesi nodular, dan kistik. Terapi ini juga bermanfaat pada kasus jerawat di area punggung, di mana penerapan topikal sering kali tidak efektif karena keterbatasan akses dan luasnya area yang terlibat. Golongan tetrasiklin, seperti doksisisiklin dan minosiklin merupakan pilihan utama karena memiliki efektivitas tinggi dan profil tolerabilitas yang baik (Hayashi, Akamatsu, Iwatsuki *et al.*, 2018; ; Armstrong, Hekmatjah, Kircik, 2020; Leung, Barankin, Lam *et al.*, 2020).

Golongan antibiotik jenis ini bekerja dengan cara melakukan pengikatan terhadap RNA ribosomal 16S dengan subunit ribosom bakteri 30S untuk menghambat sintesis protein bakteri, menghambat neutrofil kometaksik dan matriks metalloproteinase (MMP) untuk mengurangi efek peradangan, dan menurunkan regulasi sitokin

proinflamasi. Pemberian doksisisiklin 20 mg 2x sehari direkomendasikan untuk efek antiinflamasi dan meminimalisir risiko resistensi antibiotik. Lini kedua antibiotik yang bisa diberikan pada penderita *acne vulgaris* adalah dengan pemberian eritromisin dan azitromisin yang mekanisme kerjanya dengan menghambat proliferasi *Cutibacterium acnes* dalam folikel. Sementara itu, penggunaan antibiotik lain seperti sefalekssin dan trimetoprim-sulfametoksazol tidak dianjurkan karena kurangnya bukti ilmiah yang mendukung efektivitasnya, kecuali jika tetrasiklin dan makrolida tidak dapat digunakan (Madelina, Sulistiyarningsih, 2018; Habeshian, Cohen, 2020;).

Efek samping dari golongan tetrasiklin antara lain gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare), esofagitis, fotosensitivitas, hiperpigmentasi kulit, mukosa, dan gigi (pada anak kecil), kandidiasis vagina, pusing, tinitus, hepatotoksitas, kolitis *Clostridium difficile*, reaksi alergi, sindrom hipersensitivitas, reaksi lupus-like, pseudotumor cerebri, serta gangguan pertumbuhan. Oleh karena itu, penggunaannya dikontraindikasikan pada ibu hamil, wanita usia subur yang tidak menggunakan kontrasepsi, serta anak-anak usia di bawah 8 tahun (Ashton, Weinstein, 2019; Oge, Broussard, Marshall, 2019; Hilary Baldwin, 2020).

2.1.6.2 Hormonal

Agen hormonal telah disetujui oleh FDA untuk terapi *acne vulgaris* dengan empat macam jenis agen hormonal yang diperbolehkan diantaranya etinil estradiol/norgestimate, etinil estradiol/ norethindrone asetat/ fumarat besi, etinil estradiol/ drospirenon, dan danetinilestradiol/ drospirenone/ levomefolate. Agen hormonal pada terapi jerawat bekerja dengan cara menurunkan produksi androgen, meningkatkan hormon globulin, mengikat 16 testosteron bebas sehingga membuat testosteron tidak dapat mengaktifkan reseptor androgen serta menurunkan aktivitas

5-alpha reductase dan memblokir reseptor androgen (Madelina, Sulistiyaningsih, 2018; Hilary Baldwin, 2020).

2.1.6.3 Retinoid Oral

Terapi oral lain yang digunakan untuk mengatasi *acne vulgaris* adalah Isotretinoin yang merupakan salah satu golongan retinoid dan telah disetujui FDA untuk penyembuhan *acne vulgaris* dengan derajat yang sangat parah, *acne vulgaris* yang resisten terhadap pengobatan konvensional, dan lesi *acne* yang telah menimbulkan bekas luka. Isotretinoin (13-cis retinoic acid) bekerja dengan cara memberikan efek pada proliferasi sel, apoptosis sel, dan siklus protein sel pada sebocyte dan kreatinosit yang bertujuan untuk mengurangi produksi sebum dan mencegah penyumbatan pori (Madelina, Sulistiyaningsih, 2018; Reese, Vuthaluru, Nagre *et al.*, 2023).

2.1.6.4 Antiandrogen

Salah satu antiandrogen yang dapat digunakan untuk pengobatan *acne vulgaris* yaitu spironolakton. Penggunaan spironolakton ini masih tergolong obat off-label dimana penggunaan obatnya masih belum disetujui untuk pasien pediatri, geriatrik atau wanita hamil. Pada terapi *acne vulgaris* penggunaan spironolakton diindikasikan pada wanita hiperandrogenisme. Pada wanita dengan hiperandrogenisme akan mengalami peningkatan produksi sebum di glandula sebacea sehingga akan memperparah lesi *acne*. Pada terapi *acne*, spironolakton bekerja sebagai antagonis reseptor androgen yang secara kompetitif bersaing dengan testosteron dan DHT untuk berikatan dengan reseptor androgen. Akibat inhibisi reseptor androgen ini, terjadi penurunan inflamasi folikel pilosebacea dan produksi sebum di glandula sebacea. Pemberian obat ini diberikan dari dosis terkecil terlebih dahulu lalu dinaikkan secara bertahap tergantung dengan respon pengobatan dan tolerabilitas obat. Efek samping yang muncul dari obat ini berupa hiperkalemia, cedera ginjal, gangguan menstruasi, dan pembengkakan payudara.

Setelah pemberian obat ini perlu dilakukan pemantauan serum kalium (Zulfa & Febriana, 2023; Reynolds, Rachel, Yeung *et al.*, 2024).

2.1.6.5 Kortikosteroid Oral

Kortikosteroid digunakan dalam pengobatan *acne vulgaris* karena kemampuannya menekan proses inflamasi. Kortikosteroid menghambat mediator proinflamasi seperti prostaglandin, leukotrien, dan sitokin, serta menekan aktivitas sel imun seperti limfosit dan makrofag, sehingga mampu meredakan kemerahan, nyeri, dan pembengkakan pada lesi inflamasi. Kortikosteroid juga memiliki efek antiproliferatif terhadap keratinosit, yang membantu mencegah penyumbatan folikel rambut (Hilary Baldwin, 2020; Reynolds, Rachel, Yeung *et al.*, 2024).

Menurut *Guideline American Academy of Dermatology* (AAD). Tatalaksana *acne vulgaris* disesuaikan dengan derajat keparahannya sesuai dengan algoritma tatalaksana pada tabel 2.4 dibawah ini.

Tabel 2. 4 Algoritma Menurut *Guideline American Academy of Dermatology* (AAD)

Diet	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat
Menghindari mengonsumsi produk susu skim yang dapat memperparah lesi <i>acne vulgaris</i>	- Monoterapi: Retinoid topikal atau Benzoil peroksida - Kombinasi obat dosis tetap: Antibiotik topikal + Benzoil peroksida atau Retinoid topikal + Benzoil peroksida atau Antibiotik topikal + Retinoid topikal	- Antibiotik oral (Doksisiklin, Minosiklin, Sarecycline) + Retinoid topikal dan Benzoil peroksida - Pada wanita dapat ditambahkan Kontrasepsi oral atau Spironolakton	- Isotretinoin oral + Retinoid topikal ± Benzoil peroksida - Antibiotik oral + Retinoid topikal ± Benzoil peroksida - Pada wanita dapat ditambahkan Kontrasepsi oral atau Spironolakton - Terapi tambahan: Kortikosteroid Intralesi

Sumber : (Reynolds, Rachel, Yeung *et al.*, 2024)

Menurut algoritma tatalaksana *acne vulgaris* Fitzpatrick, (2008), tatalaksana *acne vulgaris* adalah sebagai disesuaikan dengan derajat keparahan lesi dan jenis lesinya sesuai dengan algoritma yang tercantum pada tabel 2.5 dibawah ini.

Tabel 2. 5 Algoritma Tatalaksana *Acne Vulgaris* Menurut Fitzpatrick.

	Ringan	Sedang		Berat	
	Komedo	Papul/ pustul	Papul/ Pustul	NoduI	Conglobata/ Fulminans
Pilihan Pertama	Retinoid topikal	Retinoid topikal + antibiotik topikal	Antibiotik oral + retinoid topikal ± BenzoiI peroksida	Antibiotik oral + Retinoid topikal ± BenzoiI peroksida	Isotretinoin oral ± Kortikosteroid oral
Pilihan Kedua	Asam azelaic/ Asam salisilat	Asam azelaic/ Asam salisilat	Antibiotik oral + Retinoid topikal ± BPO	Isotretinoin oral/Antibiotik oral + Retinoid topikal ± BenzoiI Peroksida	Antibiotik oral dosis tinggi + Retinoid topikal + BenzoiI peroksida
Wanita	-		Kontrasepsi oral/ anti androgen	Kontrasepsi oral/ anti androgen	Kontrasepsi oral/ anti androgen
Pilihan Invasif	Ekstraksi komedo		Ekstraksi komedo	Ekstraksi komedo, Kortikosteroid intralesi	Kortikosteroid intralesi
Terapi Pemeliharaan	Retinoid topikal ± BenzoiI peroksida				

Sumber: (Wolff, Johnson, 2008)

2.1.7 Pencegahan *Acne Vulgaris*

Pencegahan *acne vulgaris* dapat dilakukan dengan menghindari faktor pemicu, melakukan perawatan kulit yang tepat, penerapan gaya hidup sehat seperti menjaga pola makan, rutin berolahraga dan mengelola

stres dengan baik. (Maharani, Suryani, Hapsari, 2021; Sifatullah, Zulkarnain, 2021).

Masalah *acne vulgaris* pada wajah sering kali berkaitan dengan kebersihan individu maupun lingkungan sekitar. Salah satu upaya yang dilakukan untuk mencegah dan mengurangi *acne vulgaris* adalah mencuci wajah tiga kali dalam sehari. Aktivitas ini berperan dalam membersihkan pori-pori kulit dari berbagai akumulasi kotoran, seperti sel kulit mati, debu, polusi, sisa kosmetik, dan sebum berlebih. Pembersih wajah bekerja dengan menyebar di permukaan kulit, masuk ke dalam pori-pori, lalu mengangkat kotoran serta lipid yang dapat menjadi tempat berkembangnya bakteri *Cutibacterium acnes* (Maharani, Suryani, Hapsari, 2021; Sifatullah, Zulkarnain, 2021; Tyas, Oktavia, Asyrofany *et al.*, 2024).

2.2. *Cutibacterium acnes*

2.2.1 Morfologi *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes merupakan bakteri gram positif yang dikenal luas sebagai salah satu agen etiologi pada kasus *acne vulgaris* berbentuk batang atau bacillus dan sedikit melengkung dengan lebar 0,4 hingga 0,7 μm dan panjang 3 hingga 5 μm . *Cutibacterium acnes* awalnya diidentifikasi sebagai *Bacillus acne*, kemudian berganti nama menjadi *Propionibacterium acnes* karena kemampuannya menghasilkan asam propionat. Pada tahun 2016, setelah dilakukan penelitian biokimia dan genomik, bakteri ini diklasifikasikan ulang secara taksonomi. Reklasifikasi tersebut membedakan spesies kulit dari spesies lain. Akibatnya terbentuk genus baru *Cutibacterium*, yang mencakup spesies yang sebelumnya dikenal sebagai *Propionibacterim Acnes*, *Propionibacterim Avidum*, dan *Propionibacterim Granulosum* (Dagnelie, Khammari, Dreno *et al.*, 2018; Jeon, Park, Her *et al.*, 2018).

Bakteri anaerob tidak dapat tumbuh pada media padat dengan adanya oksigen atmosfer sedangkan *Cutibacterium acnes* dikatakan anaerob aerotoleran karena memiliki sistem enzimatik yang mampu mendetoksifikasi oksigen, yang memungkinkannya hidup di permukaan kulit. *Cutibacterium acnes* memiliki struktur dinding sel unik dibandingkan bakteri Gram-positif lainnya. Dindingnya mengandung lipid seperti fosfatidilinositol, triasilgliserol, dan peptidoglikan dengan komposisi khas (asam L-diaminopelat dan D-alanin). Lipoglikannya kaya akan mannosa, glukosa, galaktosa, dan asam aminoheksuronat. *Cutibacterium acnes* mampu bertahan lama dalam jaringan manusia dengan oksigen rendah, karena memiliki sistem fosforilasi oksidatif lengkap, termasuk enzim-enzim respirasi dan sitokrom d oksidase. Meskipun tahan terhadap oksigen, bakteri ini tumbuh sangat lambat (5–7 hari), sehingga sulit dikultur secara aerobik. Gambaran bakteri *Cutibacterium acnes* tercantum pada gambar 2.3 (Davidsson, Carlsson, Molling *et al.*, 2017; Farhah, Mardiyanti, 2024).



Gambar 2. 3 *Cutibacterium acnes* (Farhah, Mardiyanti, 2024)

2.2.2 Klasifikasi *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes diklasifikasikan berdasarkan analisis genetik (filotipe). Secara genetik, bakteri ini dibedakan melalui analisis DNA terhadap gen *16S rRNA*, *recA* dan *tly*. Gen *16S rRNA* digunakan untuk memastikan identitas bakteri karena urutannya khas pada tiap spesies, *recA* digunakan sebagai marker untuk membedakan tipe atau strain

(filotipe) *Cutibacterium acnes*. Gen *tly* berperan dalam mengkode hemolisin, yaitu toksin yang mampu melisiskan sel inang. Deteksi gen ini digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan dan karakteristik hemolisin spesifik yang dimiliki oleh *Cutibacterium acnes*. Berdasarkan analisis sekuens gen tersebut, *Cutibacterium acnes* dibagi menjadi tiga filotipe yaitu tipe I (IA1, IA2, IB, IC), II, dan III. Tipe I, terutama sub tipe IA1, paling sering ditemukan pada penderita *acne vulgaris* karena memiliki faktor virulensi lebih tinggi, tipe II lebih banyak ditemukan pada kulit sehat, tipe III ditemukan pada kulit tubuh bagian bawah serta tidak berkaitan langsung dengan *acne vulgaris* (Spittaels, Ongena, Zouboulis *et al.*, 2020; Heinen, Arregle, Van *et al.*, 2023).

Klasifikasi ilmiah *Cutibacterium acnes* yaitu bakteri ini memiliki kingdom Bacteria, phylum Actinobacteria, class Actinomycetales, order Propionibacteriales, family Propionibacteriaceae, genus *Cutibacterium*, and species *Cutibacterium acnes* (Spittaels, Ongena, Zouboulis *et al.*, 2020; Mayslich, Philippe, Nicolas, 2021) .

2.2.3 Mekanisme Resistensi

Cutibacterium acnes dapat menghasilkan enzim dan molekul lain yang membantu bakteri beradaptasi dengan lingkungan sekitarnya. Pembentukan biofilm oleh *Cutibacterium acnes* memainkan peran penting dalam patogenesis dan dapat mengurangi efektivitas pengobatan antibiotik. Biofilm terdiri dari polimer ekstraseluler (EPS), polisakarida, protein, lipid, dan DNA ekstraseluler. Biofilm ini dapat membantu komunikasi bakteri antarspesies dan intraspesies, transfer gen bakteri, dan dapat meningkatkan resistensi terhadap antibiotik karena mengandung EPS. Biofilm *Cutibacterium acnes* ditemukan terutama setelah terapi antibiotik jangka panjang. Biofilm akan membantu pertumbuhan dan metabolisme *Cutibacterium acnes*, meningkatkan daya rekat pada dinding folikel, meningkatkan faktor

virulensi, dan sifat pro-inflamasi dengan mengaktivasi enzim lipase seluler yang lebih banyak. Biofilm dapat membantu bakteri dalam mereduksi antibakteri menjadi tidak mematikan dan menyebabkan sel-sel yang telah terpapar mengembangkan resistensi dengan cara mengurangi konsentrasi antibakteri melalui penghambatan reaksi difusi. Biofilm melindungi bakteri dari serangan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan ketahanan terhadap antibiotik, yang dapat menyebabkan resistensi (Mayslich, Philippe, Nicolas, 2021; Coenye, Spittaels, Achermann, 2022).

2.3. Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)

2.3.1 Definisi Daun Pepaya

Pepaya merupakan tanaman yang berasal dari kawasan tropis Amerika. Tanaman ini dikenal dengan sebutan *papaya* dalam bahasa Inggris, *papita* dalam bahasa India, dan *Erandakarkati* dalam bahasa Sanskerta. Pepaya memiliki tangkai tunggal yang dapat tumbuh hingga 20 meter, pepaya tumbuh dengan baik di daerah beriklim tropis dengan ketinggian 100 meter di atas permukaan laut dan membutuhkan iklim hangat dan lembab untuk hidup. Daun pepaya memiliki karakteristik daun tunggal yang besar, berbentuk menjari dan bergerigi. Pucuk daun pepaya memiliki ujung runcing dengan tangkai daun yang panjang dan berongga. Permukaan daun pepaya halus dan sedikit berkilau. Daun pepaya yang baik yaitu daun pepaya yang berwarna hijau, tidak berlubang dan tidak ada bercak (Ningsih, 2020; Singh, Mishra, Shyanti, 2021).

2.3.2 Klasifikasi Daun Pepaya

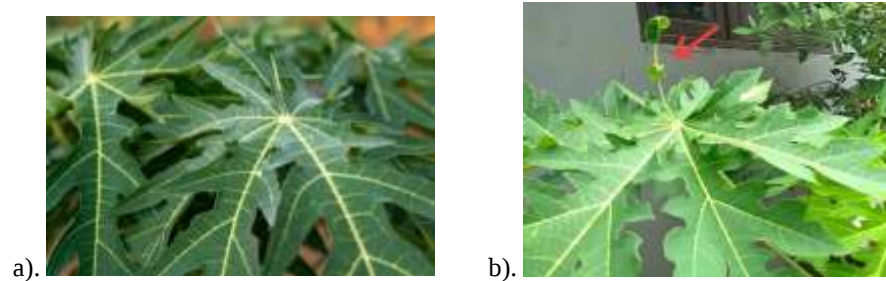


Gambar 2. 4 Daun Pepaya (Rahmawati, Anam, Sasikirana, 2023).

Dalam taksonomi, klasifikasi dari Tanaman pepaya (*Carica papaya* Linn.) meliputi kingdom Plantae, division Spermatophyta, subdivision Angiospermae, class Dicotyledonae, order Caricales, family Caricaceae, genus *Carica*, dan species *Carica papaya* L. Huruf L pada nama species tersebut merupakan Linnaeus (Carolus Linnaeus), ahli botani yang mengembangkan sistem klasifikasi taksonomi modern (Ningsih, 2020; Rahmawati, Anam, Sasikirana, 2023).

Pepaya memiliki berbagai varietas yang dibudidayakan di Indonesia, antara lain varietas hibrida, seperti pepaya California, serta varietas lokal, seperti pepaya Gandul. Pepaya Gandul, yang banyak dijumpai di daerah Jawa dan beberapa wilayah Sumatera, termasuk Lampung, memiliki tinggi tanaman sekitar 2–5 meter dengan daun berukuran besar, ruas batang yang panjang, serta buah berbentuk lonjong membesar di bagian tengah dan meruncing di ujung, dengan bobot berkisar antara 0,5–1,2 kg. Sementara itu, pepaya California memiliki tinggi tanaman sekitar 1,5–2 meter, dengan daun berukuran kecil dan memiliki tanduk daun yang menonjol ke atas pada bagian ujung daun, buah berbentuk lonjong dengan bobot antara 0,8–1,5 kg. Gambar daun pepaya Gandul dan California dapat dilihat pada gambar 2.5 dibawah

ini (Cahyono, Askin, 2015; Fajrin, Tunjung, 2015; Ismaya, Faturochman, Darmawati *et al.*, 2023).



Gambar 2. 5 Daun Pepaya (a) Gandul dan (b) California (Fajrin, Tunjung, 2015).

2.3.3 Manfaat dan Kandungan Daun Pepaya

Pepaya telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan berbagai penyakit, terutama bagian daunnya. Daun pepaya memiliki banyak kandungan seperti antioksidan (vitamin C, vitamin A dan vitamin E), mineral (magnesium dan kalium), vitamin B (*pantothenic acid*), α -karoten, β -karoten, kalkanoid, papain, karpain, polifenol, asamorganik, terpenoid, likopen, lutein, β -kriptoantin, asam folat, serat, protein, lemak dan air. Daun pepaya mengandung zat papain yang tinggi sehingga menjadikan rasanya pahit, komposisi kimia daun pepaya dalam 100 gram bahan segar dapat dilihat pada tabel 2.6 dibawah ini (Joy, Raymond, Tochi, 2019; Singh, Mishra, Shyanti, 2021).

Tabel 2. 6 Komposisi Kimia Daun Pepaya dalam 100 gram Bahan Segar.

Komponen Kimia	Jumlah
Air	57,01%
Lemak	2,01%
Protein	6,5%
Serat	3,10%
karbohidrat	29,20%
Vitamin C	68.59 mg
β -karoten	303,55 mg
Vitamin B1	199,31 mg
Vitamin B2	295,63 mg
Vitamin E	39,78 mg
Natrium	30,42 mg
Kalium	80,13 mg
Kromium	31,10 mg

Sumber: (Joy, Raymond, Tochi, 2019).

Daun pepaya memiliki manfaat dalam pengobatan antara lain sebagai antikanker, antioksidan, antidiabetes, antiinflamasi, antibakteri, antimalaria, antidengue, dan penyembuh luka. Khasiat terapeutik daun pepaya ini berkaitan dengan kandungan senyawa fitokimia didalamnya yang tercantum pada tabel 2.7 dibawah ini (Maria, 2016; Rahayu, Tjitraresmi, 2016; Rupilu, Watuguly, 2019; Singh, Mishra, Shyanti, 2021).

Tabel 2. 7 Hasil Uji Skrinning Fitokimia Daun Pepaya.

Jenis Senyawa	Parameter Positif	Hasil	Kesimpulan
Alkaloid	Tercipta sedimen merah jingga (Pereaksi Dragendroff)	Tercipta sedimen merah jingga	+
	Tercipta sedimen putih (Pereaksi Mayer)	Tercipta sedimen putih	+
Tanin	Tercipta biru Kehitaman atau hijau kecoklatan	Tercipta warna hijau kecoklatan	+
	Tercipta warna merah tua	Tercipta warna merah kecoklatan	+
Flavonoid	Tercipta warna kecoklatan atau violet	Tercipta warna kecoklatan	+
Saponin	Tercipta buih yang seimbang	Tercipta buih	+

Sumber: (Damanik, 2024)

Berdasarkan hasil analisis fitokimia yang telah dilakukan daun pepaya mengandung berbagai senyawa kimia, seperti alkaloid, tanin, flavonoid, triterpenoid, saponin (Pratiwi, Praharani, Arini, 2015; Rahayu, Tjitraresmi, 2016).

2.3.3.1 Alkaloid

Alkaloid memiliki gugus basa nitrogen yang mampu berinteraksi dengan asam amino penyusun dinding sel dan DNA bakteri. Interaksi ini menyebabkan perubahan pada struktur asam amino serta mengganggu kestabilan genetik pada rantai DNA bakteri, sehingga mengakibatkan kerusakan dan lisis sel bakteri yang menyebabkan kematian bakteri (Hartini, Mursyida, 2019; Damanik, 2024).

2.3.3.2 Tanin

Tanin bekerja dengan cara menginaktivasi adhesin bakteri dan menonaktifkan enzim hidrolitik seperti lipase, protease, dan karbohidrolase. Tanin juga menghalangi aktivitas enzim yang berperan dalam protein transpor pada selubung bakteri, sehingga pembentukan sel bakteri menjadi terhambat (Hartini, Mursyida, 2019; Damanik, 2024).

2.3.3.3 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polar yang mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, dan aseton. Flavonoid membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler terlarut, yang dapat merusak membran sel bakteri, sehingga menyebabkan keluarnya senyawa interseluler. Selain itu, flavonoid juga menghambat metabolisme energi dengan cara menghalangi penggunaan oksigen oleh bakteri serta mengurangi motilitas bakteri. Kandungan flavonoid pada daun pepaya lebih tinggi pada daun tua dibandingkan daun muda. (Gogna, Hamid, Dorai, 2015; Hartini, Mursyida, 2019).

2.3.3.4 Triterpenoid

Triterpenoid bekerja sebagai antibakteri dengan berikatan pada protein transmembran, yang terdapat pada membran luar dinding sel bakteri. Ikatan polimer kuat yang terbentuk kemudian merusak protein transmembran tersebut. Kerusakan ini menurunkan permeabilitas membran sel bakteri, mengakibatkan sel bakteri kekurangan nutrisi, yang akhirnya menghambat pertumbuhan atau menyebabkan kematian bakteri (Hartini, Mursyida, 2019; Damanik, 2024).

2.3.3.5 Saponin

Saponin sebagai antibakteri bekerja dengan mengganggu permeabilitas membran sel bakteri, yang menyebabkan kerusakan pada membran sel dan pelepasan protein, asam nukleat, serta nukleotida dari dalam sel bakteri, sehingga mengakibatkan lisis pada sel bakteri (Hartini, Mursyida, 2019; Damanik, 2024).

2.4. Metode Uji Antibakteri

Uji ini bertujuan untuk mengamati bagaimana pertumbuhan mikroorganisme merespons keberadaan agen antimikroba. Salah satu tujuan penting dari uji antimikroba adalah menemukan metode pengobatan yang efektif dan efisien. Kepekaan mikroba terhadap obat ditentukan dengan mencari konsentrasi terendah obat yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba secara *in vitro*. Beberapa metode yang biasa digunakan untuk menguji aktivitas antibakteri antara lain:

2.4.1 Metode Difusi

Pada metode ini, penentuan aktivitas didasarkan pada kemampuan difusi dari zat antimikroba dalam lempeng agar yang telah diinokulasikan dengan mikroba uji. Hasil pengamatan yang akan diperoleh berupa ada atau tidaknya zona hambatan yang akan terbentuk

disekeliling zat antimikroba pada waktu tertentu masa inkubasi. Pada metode ini dapat dilakukan dengan 3 cara yaitu cara cakram cara parit dan cara sumuran (Damayanti, 2014; Prayoga, 2015).

2.4.1.1 Difusi Cakram (Disc)

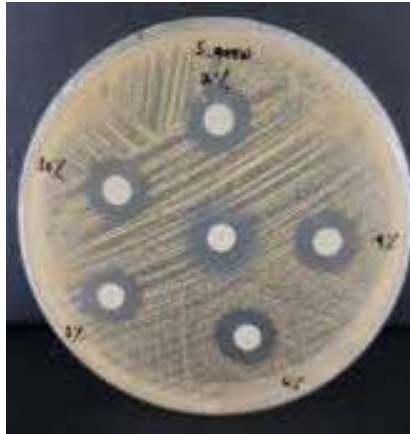
Pada metode ini, digunakan cakram kertas saring yang berfungsi sebagai tempat penampung zat antimikroba. Cakram tersebut kemudian diletakkan di atas media agar yang sudah diinokulasi dengan mikroorganisme uji, lalu diinkubasi pada suhu dan waktu tertentu sesuai kondisi optimal mikroba. Pengamatan hasil dilakukan dengan melihat keberadaan zona bening di sekitar cakram. Klasifikasi efektivitas zat antibakteri dikelompokkan didalam tabel 2.8 dibawah ini (Prayoga, 2015; Hainil, Sammulia, Adella, 2022).

Tabel 2. 8 Klasifikasi Efektivitas Zat Antibakteri.

Diameter zona terang	Respon hambatan pertumbuhan
>20 mm	Kuat
16-20 mm	Sedang
10-15 mm	Lemah
<10 mm	Tidak ada

Sumber : (Prayoga, 2015).

Metode cakram ini memiliki kelemahan yaitu ukuran zona bening yang muncul sangat dipengaruhi oleh kondisi inkubasi, jumlah inokulum, preinkubasi, serta ketebalan media yang digunakan. Jika keempat faktor tersebut tidak tepat, hasil dari metode cakram biasanya sulit diterapkan pada bakteri dengan pertumbuhan lambat maupun mikroorganisme yang bersifat anaerob obligat. Gambaran zona bening yang terbentuk pada metode difusi cakram dapat dilihat pada gambar 2.6f dibawah ini (Damayanti, 2014; Prayoga, 2015; Fadhil, Dedy, Satriani, 2024).



Gambar 2. 6 Metode Difusi Cakram (Fadhil, Dedy, Satriani, 2024).

2.4.1.2 Difusi Silinder

Metode silinder yaitu meletakkan beberapa silinder yang terbuat dari gelas atau besi tahan karat diatas media agar yang telah diinokulasikan dengan bakteri. Tiap silinder ditempatkan sedemikian rupa hingga berdiri diatas media agar, diisi dengan larutan antibakteri yang akan diuji kemudian diinkubasi. Setelah diinkubasi, pertumbuhan bakteri diamati untuk melihat ada tidaknya daerah hambatan di sekeliling silinder (Damayanti, 2014; Purwanto, Saputro, 2022).

2.4.1.3 Difusi Sumuran (Hole/cup)

Pada media agar yang telah diinokulasi dengan bakteri uji, dibuat lubang-lubang kecil yang kemudian diisi dengan senyawa antimikroba yang akan diuji. Setelah semua lubang terisi, media diinkubasi pada suhu dan waktu yang sesuai dengan kondisi optimal pertumbuhan mikroba uji. Pengamatan dilakukan dengan memperhatikan terbentuk atau tidaknya zona hambat di sekitar masing-masing lubang. Gambaran zona bening yang terbentuk pada metode difusi sumuran dapat dilihat pada gambar 2.7 dibawah ini (Prayoga, 2015; Zainab, Munawarroh, 2019; Nurhayati, Yahdiyani, Hidayatulloh, 2020).



Gambar 2. 7 Metode Difusi Sumuran (Zainab, Munawarroh, 2019)

2.4.2 Metode Dilusi

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan zat antimikroba ke dalam media agar, kemudian diinokulasikan dengan mikroorganisme uji. Hasil pengujian ditentukan berdasarkan ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba dalam media tersebut. Aktivitas antimikroba dievaluasi melalui dua parameter, yaitu Konsentrasi Hambat Minimum (KHM), yang merupakan konsentrasi terendah dari zat uji yang masih mampu menghambat pertumbuhan mikroba, dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM), yaitu konsentrasi terendah yang mampu membunuh mikroba secara efektif. Metode ini dapat diterapkan melalui dua pendekatan (Damayanti, 2014; Prayoga, 2015).

2.4.2.1 Dilusi Cair (*Broth dilution test*)

Metode ini diawali dengan pengenceran zat antibakteri, kemudian bakteri uji dimasukkan ke dalam media cair yang mengandung berbagai konsentrasi zat tersebut. Setelah proses inkubasi selama 18–24 jam, hasil pengujian diamati berdasarkan tingkat kekeruhan media, yang menunjukkan ada atau tidaknya pertumbuhan bakteri (Damayanti, 2014; Hasriyani, Zulfa, Anggun *et al.*, 2021).

2.4.2.2 Dilusi Padat (*Solid dilution test*)

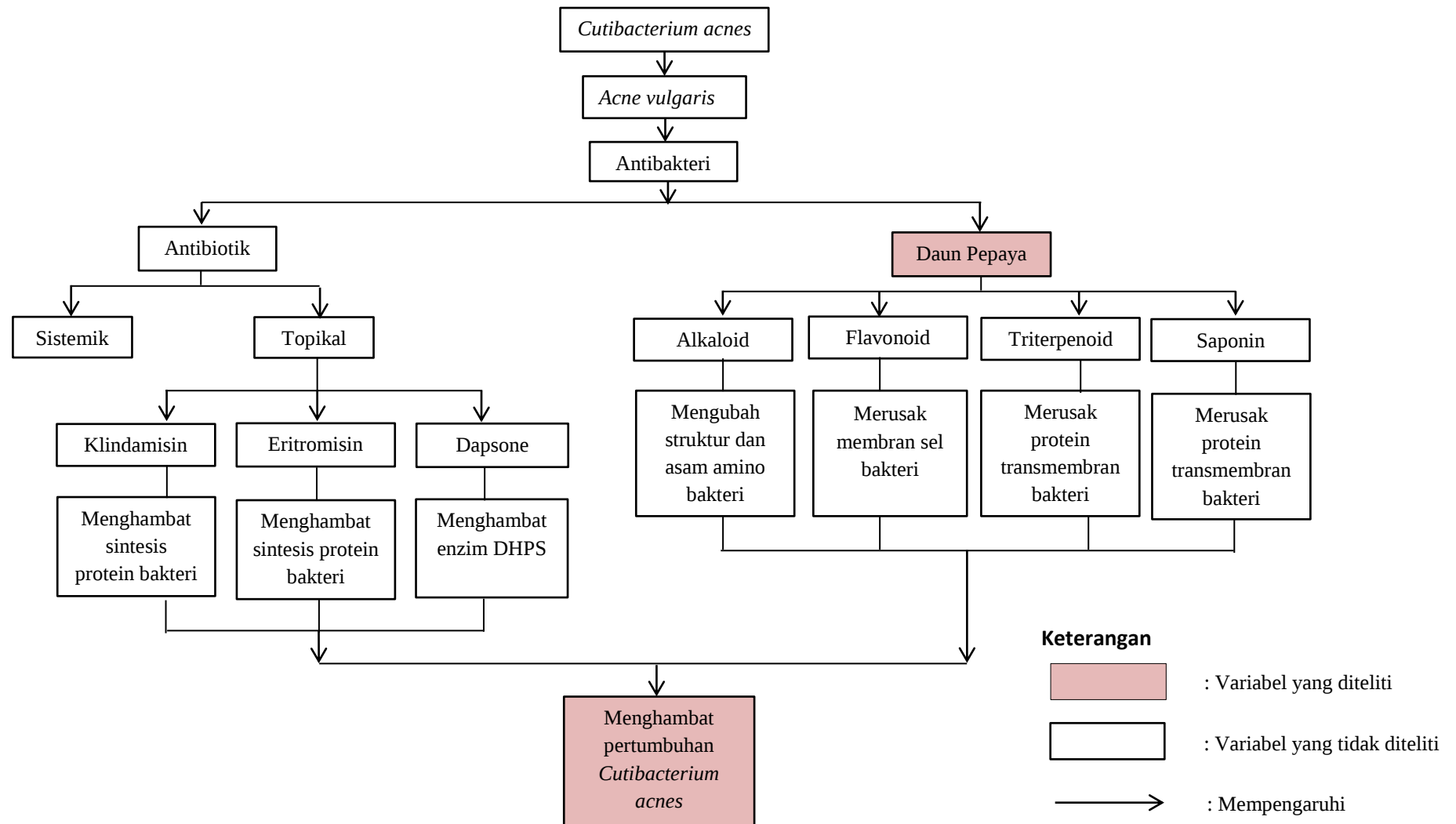
Metode ini dilakukan dengan mencampurkan zat antibakteri yang akan diuji ke dalam media agar, kemudian bakteri uji ditanamkan pada permukaan media tersebut. Untuk mengatur variasi konsentrasi, permukaan agar dibagi ke dalam beberapa bagian berbentuk kotak. Setelah itu, media diinkubasi selama 24 jam atau lebih, kemudian dilakukan pengamatan dan perhitungan terhadap pertumbuhan bakteri (Damayanti, 2014; Hasriyani, Zulfa, Anggun *et al.*, 2021).

2.5 Studi *in vitro*

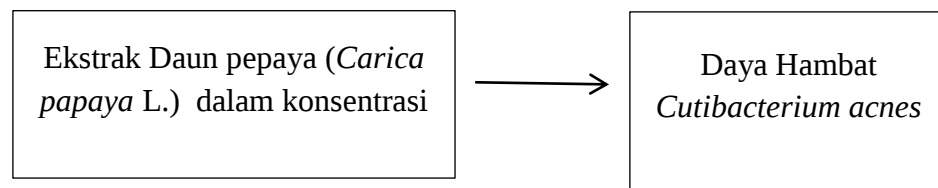
Studi *in vitro* adalah metode penelitian yang dilakukan di luar organisme hidup, dalam lingkungan yang terkendali seperti tabung reaksi, cawan petri, atau media kultur laboratorium. Studi *in vitro* merujuk pada eksperimen yang memungkinkan pengamatan fungsi dan interaksi sel, protein, gen, atau mikroorganisme secara langsung dan terkontrol, tanpa pengaruh kompleks dari sistem organisme utuh (Suminar, Sumadi, Mubarak *et al.*, 2017; Yudistira, 2024).

Metode ini banyak digunakan dalam berbagai bidang seperti penelitian seluler dan molekuler, pengembangan obat, toksikologi, serta uji aktivitas biologis senyawa atau ekstrak tumbuhan terhadap mikroorganisme. Studi *in vitro* memberikan keuntungan berupa sistem lingkungan yang ketat, efisiensi waktu dan biaya, serta pengurangan penggunaan hewan percobaan. Keterbatasannya adalah hasil yang diperoleh tidak selalu dapat langsung digeneralisasi ke kondisi organisme hidup karena kompleksitas interaksi biologis yang tidak sepenuhnya bisa direplikasi di laboratorium. Hasil yang diperoleh masih memerlukan konfirmasi melalui uji coba lebih lanjut pada sistem yang lebih kompleks, seperti uji *in vivo* pada hewan atau uji klinis pada manusia (Suminar, Sumadi, Mubarak *et al.*, 2017; Yudistira, 2024).

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



2.8. Hipotesis

H0: Tidak terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*.

H1: Terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Metode penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan pendekatan kuantitatif yaitu meneliti efek dari ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap diameter zona hambat *Cutibacterium acnes*. Desain penelitian yang digunakan adalah *post-test only control group* yaitu suatu design penelitian yang melibatkan pengukuran variabel pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang dilakukan setelah pemberian perlakuan, tanpa dilakukan pengukuran awal (*Pre-test*). Metode yang digunakan adalah metode difusi sumuran (*well diffusion*) dengan media uji antibakteri *Muller-Hinton Agar* (MHA).

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Uji determinasi, pembuatan ekstrak dan uji fitokimia daun pepaya dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Lampung, sedangkan untuk inokulasi & uji daya hambat bakteri *Cutibacterium acnes* dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan September-Oktober 2025.

3.3 Bahan dan Sampel Uji

3.3.1 Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah daun pepaya berwarna hijau tua, varietas lokal (Gandul) yang didapat dari Desa Karang Anyar, Kec. Jati Agung Kab. Lampung Selatan. Daun tersebut telah melewati uji determinasi tanaman sebelum diproses untuk dibuat ekstrak dengan metode maserasi dan uji fitokimia di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.

3.3.2 Sampel Uji

Penelitian ini menggunakan bakteri *Cutibacterium acnes* yang didapat dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang dikultur pada media MHA (*Mueller-Hinton Agar*). Sampel pada penelitian ini menggunakan 4 kelompok ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 10%, 20%, 30%, dan 40%, 1 kontrol positif yaitu klindamisin, dan 1 kontrol negatif yaitu aquadest. Pengulangan untuk setiap perlakuan sesuai dengan perhitungan menggunakan rumus federer.

$$(k-1).(n-1) \geq 15$$

Keterangan:

k = Jumlah kelompok perlakuan

n = Jumlah sampel yang digunakan dalam tiap kelompok

Sumber: (Hilmi, Hurriyati, Lisnawati, 2018)

Didapatkan hasil sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

$$(k-1).(n-1) \geq 15$$

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

$$4. (n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 \text{ (dibulatkan menjadi 5)} \rightarrow \text{Jumlah sampel} = 5n = 5 \times 5 = 25$$

Jumlah pengulangan yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 5 pengulangan. Banyaknya sampel yang diperlukan sebanyak 25 ditambah dengan 1 kontrol negatif sehingga total sampel yang diperlukan sebanyak 26 sampel.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.). Variabel terikat pada penelitian ini adalah zona hambat pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* pada media kultur.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Ekstrak Daun Pepaya (<i>Carica Papaya</i> L.)	Konsentrasi ekstrak daun pepaya yang dipakai dalam penelitian yaitu 10%, 20%, 30%, dan 40%.	Mikropipet	Mikroliter (μl)	Rasio
2.	Zona hambat pertumbuhan <i>Cutibacterium acnes</i>	Zona hambat merupakan zona bening pada sekeliling lubang sumuran terhadap pertumbuhan <i>Cutibacterium acnes</i> setelah inkubasi selama 24 jam (Husna, 2024).	Jangka sorong	Milimeter (mm)	Rasio

Sumber : (Husna, 2024)

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian:

1. Cawan petri
2. Gelas kimia
3. Gelas ukur
4. Inkubator
5. Jangka sorong
6. Labu erlenmeyer
7. Lampu spiritus
8. *Autoclave*
9. Oven
10. Jarum ose
11. Penangas air
12. Tabung reaksi
13. Rak tabung
14. Timbangan analitik
15. Mikropipet
16. McFarland Equivalence Turbidity Standards
17. *Rotatory evaporator*
18. *Hot plater*
19. Batang pengaduk
20. Kain kasa
21. Grinder
22. Tip kuning
23. Pipet tetes steril
24. Kertas alumunium

3.6.2 Bahan penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian:

1. Daun pepaya sebanyak 2,5 kg
2. Medium *Mueller-Hinton Agar* (MHA)
3. Klindamisin fosfat 1,2% solutio
4. Aquadest
5. Pelarut etanol 70%
6. NaCl
7. Reagen dragendroff
8. Reagen mayer
9. HCL
10. Serbuk Mg (Magnesium)
11. FeCl₃

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Proses Sterilisasi Alat dan Bahan pada Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini dicuci hingga bersih, dikeringkan, kemudian dibungkus kertas alumunium dan disterilisasi menggunakan *autoclave* pada suhu 121°C dan tekanan 1,5 atm selama 15 menit. Sementara bahan penelitian dicuci menggunakan air mengalir dan ditiriskan sebelum digunakan dalam proses ekstraksi.

3.7.2 Determinasi Daun pepaya

Determinasi tanaman merupakan proses identifikasi dan perbandingan suatu tanaman dengan tanaman lain yang sudah diketahui sebelumnya, dengan tujuan untuk mencegah kekeliruan dalam mengenali tanaman yang akan diteliti. Determinasi daun pepaya pada penelitian ini dilakukan di Laboratorium Botani, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Lampung (Irawan, Agustina, Tisnadjaja, 2019; Nababan, 2020).

3.7.3 Penyiapan Simplisia Daun Pepaya

Daun pepaya yang digunakan sebanyak 2,5 kg. Daun pepaya dicuci bersih menggunakan air mengalir dan ditiriskan. Lalu daun pepaya tersebut dijemur di green house FMIPA Universitas Lampung tanpa terkena sinar matahari langsung dengan karung sebagai alas dari daun pepaya. Tujuan dari pengeringan adalah mengurangi kadar air supaya simplisia awet dalam penyimpanan. Pengeringan daun dilakukan dengan 2 cara yaitu diangin-anginkan pada suhu $\pm 28^{\circ}\text{C}$ selama 3 hari kemudian dikeringkan menggunakan suhu oven 40°C selama 24 jam. Daun yang sudah kering dihaluskan menggunakan grinder dan diayak sampai menjadi serbuk atau bubuk halus dan didapatkan 300 gr simplisia daun pepaya. Tujuan dilakukannya penyerbukan ini agar memperluas permukaan dari sampel sehingga dapat mempercepat proses ekstraksi (Syafarina, Irham, Edyson, 2017; Julianto, 2019; Nababan, 2020).

3.7.4 Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya

Ekstraksi serbuk daun pepaya dilakukan dengan metode maserasi. Metode maserasi dilakukan dengan merendam bahan tumbuhan yang telah dikeringkan dan dihancurkan ke dalam pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1: 10 (1 gr simplisia daun pepaya direndam dengan pelarut etanol 70% sebanyak 10ml) selama 3x24 jam pada suhu kamar dengan pengadukan sesekali. Setelah perendaman, larutan disaring dengan kain kasa untuk memisahkan ampas dari cairan ekstrak. Setelah proses maserasi selesai, dilakukan penguapan ekstrak menggunakan *rotatory evaporator* dengan suhu 40°C selama 4,5 jam hingga diperoleh ekstrak kental, berwarna hijau dan beraroma khas daun pepaya. Setelah proses penguapan, kemudian dilakukan perhitungan rendemen ekstrak (A'yun, Ainun, 2015; Puspitasari, Desrita, 2018; Irawan, Agustina, Tisnadjaja, 2019).

Pembuatan variasi konsentrasi ekstrak menggunakan rumus dibawah ini (Putri, 2020).

$$V1.M1 = V2.M2$$

Keterangan:

V1 = Volume larutan yang akan diencerkan (ml)

V2 = Volume akhir larutan yang diinginkan (aquadest + ekstrak) (ml)

M1 = Konsentrasi awal ekstrak daun pepaya yang tersedia (%)

M2 = Konsentrasi ekstrak daun pepaya yang diperlukan (%)

Pada penelitian ini menggunakan kebutuhan volume untuk mengisi setiap sumuran sebesar 50 μ L. Pengulangan yang dilakukan sebanyak 5 kali maka 50 μ L x 5 = 250 μ L/ 0,25 ml ekstrak yang diperlukan untuk masing masing konsentrasi sehingga untuk jumlah ekstrak yang dibutuhkan dapat dilihat pada tabel 3.2 di bawah ini:

Tabel 3. 2 Jumlah Larutan Ekstrak Daun Pepaya.

M1	V2	M2	$V1 = M2.V2/M1$	Vpenggeser – V2-V1
100%	0,25 ml	10%	0,025	0,225 ml
100%	0,25 ml	20%	0,05 ml	0,2 ml
100%	0,25 ml	30%	0,075 ml	0,175 ml
100%	0,25 ml	40%	0,1 ml	0,15 ml

Maka dari tabel diatas didapatkan hasil:

- Konsentrasi 10% disiapkan dengan mencampurkan 0,025 ml ekstrak daun pepaya ditambah dengan aquadest 0,225 ml.
- Konsentrasi 20% disiapkan dengan mencampurkan 0,05 ml ekstrak daun pepaya ditambah dengan aquadest 0,2 ml.
- Konsentrasi 30% disiapkan dengan mencampurkan 0,075 ml ekstrak daun pepaya ditambah dengan aquadest 0,175 ml.
- Konsentrasi 40% disiapkan dengan mencampurkan 0,1 ml ekstrak daun pepaya ditambah dengan aquadest 0,15 ml.

3.7.5 Uji Fitokimia Senyawa Ekstrak Daun Pepaya

3.7.5.1 Uji Alkaloid

Uji alkaloid dilakukan dengan membagi 2 ml ekstrak daun pepaya menjadi dua tabung lalu menambahkan reagen dragendroff 2-3 tetes pada tabung 1 dan menambahkan 2-3 tetes mayer pada tabung 2. Terbentuknya endapan berwarna jingga pada tabung 1 dan endapan berwarna kuning pada tabung 2 menunjukkan adanya alkaloid (Khairol, Khiisfanda, Rizarullah, 2022; Khafid, Wiraputra, Putra *et al.*, 2023).

3.7.5.2 Uji Flavonoid

Uji flavonoid dilakukan dengan menyiapkan ekstrak daun pepaya 1 ml dan dicampur dengan pelarut HCl pekat sebanyak 2 tetes. Setelah itu ditambahkan serbuk Mg (Magnesium) dan diamati terbentuknya warna kuning menandakan adanya flavonoid (Khairol, Khiisfanda, Rizarullah, 2022; Khafid, Wiraputra, Putra *et al.*, 2023).

3.7.5.3 Uji Saponin

Uji saponin dilakukan dengan cara memasukan 1 ml ekstrak daun pepaya ke dalam 10 mL air panas kemudian didinginkan, air panas berfungsi untuk mempercepat larutnya saponin, setelah itu dikocok selama 10 detik. Buih yang terbentuk akan ditambahkan 1 tetes HCl 2N. Apabila buih tidak hilang selama 30 detik menandakan adanya senyawa saponin (Khairol, Khiisfanda, Rizarullah, 2022; Khafid, Wiraputra, Putra *et al.*, 2023).

3.7.5.4 Uji Terpenoid

Uji terpenoid dilakukan dengan cara memasukan 2 ml ekstrak daun pepaya ke dalam tabung reaksi. Kemudian ke dalam

tabung ditambahkan 1 ml Liebermann-Burchard. Hasil positif terpenoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah kehitaman (Singh, Mishra, Shyanti, 2021; Saepudin, Dewi, Nurmalasari *et al.*, 2024)

3.7.5.5 Uji Tanin

Uji tanin dilakukann degan cara 1 ml ekstrak daun pepaya dilarutkan dalam 20 mL aquadest dan didinginkan selama 30 menit agar ekstrak stabil. Setelah itu, ditambahkan larutan NaCl 10% yang berfungsi untuk meningkatkan kejernihan filtrat sebanyak 5 tetes pada larutan tersebut dan disaring. Filtrat dibagi menjadi dua bagian yaitu satu sebagai kontrol dan yang lainnya diuji dengan menambahkan 3 tetes FeCl₃. Perubahan warna pada larutan uji setelah penambahan FeCl₃ mengindikasikan keberadaan tanin dalam dua bentuk, yaitu tanin terhidrolisis yang ditunjukkan dengan warna biru kehitaman, dan tanin terkondensasi yang ditunjukkan dengan warna hijau kecoklatan (Khairol, Khiisfanda, Rizarullah, 2022; Khafid, Wiraputra, Putra *et al.*, 2023).

3.7.5.6 Uji Fenol

Uji fenol dilakukan dengan cara memasukan 1 ml ekstrak daun pepaya ke dalam tabung reaksi. Kemudian ke dalam tabung ditambahkan 1 tetes iodin 5%. Terbentuknya warna hijau kehitaman menandakan adanya fenol (Singh, Mishra, Shyanti, 2021; Saepudin, Dewi, Nurmalasari *et al.*, 2024).

3.7.6 Penyiapan Klindamisin

Sediaan yang digunakan adalah sediaan klindamisin fosfat 1,2% solutio yang diambil sebanyak 50 µl menggunakan mikropipet.

3.7.7 Pembuatan Medium Mueller-Hinton Agar (MHA)

Pembuatan media MHA dilakukan dengan mencampurkan 38 gram media agar ke dalam 1 liter aquadest dalam labu erlenmeyer lalu dipanaskan menggunakan *hot plater* sampai menjadi homogen. Setelah selesai, campuran tersebut disterilisasi dengan menggunakan autoclave pada suhu 121°C dengan tekanan 1 atm durasi 15 menit.

3.7.8 Penyiapan Bakteri Uji

Sampel bakteri *Cutibacterium acnes* diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam bentuk biakan murni pada cawan petri. Sampel bakteri tersebut dikirim ke Bandar Lampung dalam waktu 24 jam dengan kondisi tertutup rapat pada suhu ruang. Biakan murni *Cutibacterium acnes* dikembangkan kembali di Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung menggunakan media agar darah untuk memastikan pertumbuhan bakteri yang optimal. Kemudian biakan aktif dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk dilakukan proses uji aktivitas antibakteri.

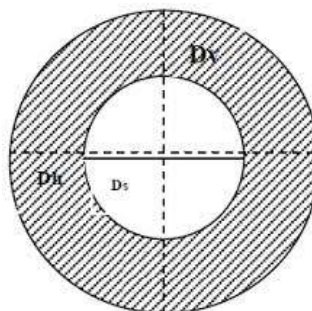
Setelah biakan bakteri siap digunakan, bakteri diambil dari agar darah menggunakan ose steril dan dimasukkan ke larutan NaCl fisiologis 0,9%, kemudian dicampur secara merata hingga tingkat kekeruhannya setara dengan standar McFarland. Selanjutnya, ambil bakteri menggunakan mikropipet sebanyak 1 ml dan dimasukkan ke dalam cawan petri. Ke dalam cawan tersebut ditambahkan 20 ml media MHA dan ditutup. Campuran media dan bakteri kemudian dihomogenkan dengan menggoyangkan cawan petri secara melingkar agar tercampur secara merata (Sidoretno, 2022; Fadhil, Dedy, Satriani, 2024).

3.7.9 Pengujian Daya Hambat

Pengujian daya hambat dalam penelitian ini dilakukan menggunakan metode difusi sumuran. Media agar yang telah diinokulasi dengan bakteri *Cutibacterium acnes*, dibuat lubang berdiameter sekitar 6 mm menggunakan tip kuning. Ke dalam setiap lubang dimasukkan larutan kontrol positif (klindamisin), kontrol negatif (aquadest), serta larutan ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 10%, 20%, 30%, dan 40%, masing-masing sebanyak 50 μ L. Cawan kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Setiap kelompok perlakuan diuji ulang sebanyak 5 kali. Hasil pengujian ditandai dengan terbentuknya zona bening di sekitar lubang, yang menunjukkan adanya aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan *Cutibacterium acnes*. Ukuran zona bening ini diukur menggunakan jangka sorong dalam satuan milimeter (Nurhayati, Yahdiyani, Hidayatulloh, 2020; Purwantiningsih, Freitas, 2019; Sutiyono, Anwar, Aprilia, 2019).

3.7.10 Pengamatan dan Pengukuran Zona Hambat

Proses pengamatan zona hambat dilakukan setelah 1x 24 jam masa inkubasi. Zona hambat yang terbentuk di sekitar sumuran diukur diameternya secara horizontal dan vertikal menggunakan jangka sorong dalam satuan mm yang dapat dilihat dari gambar 7 dibawah ini (Fiana, Kiromah, Purwanti, 2020; Gerung, Fatimawali, Antasionasti, 2021).



Gambar 3. 1 Pengukuran Diameter Zona Hambat (Fiana, Kiromah, Purwanti, 2020).

Rumus diameter zona hambat dapat dilihat dari rumus berikut ini (Fiana, Kiromah, Purwanti, 2020).

$$\frac{(D_v - D_s) + (D_h - D_s)}{2}$$

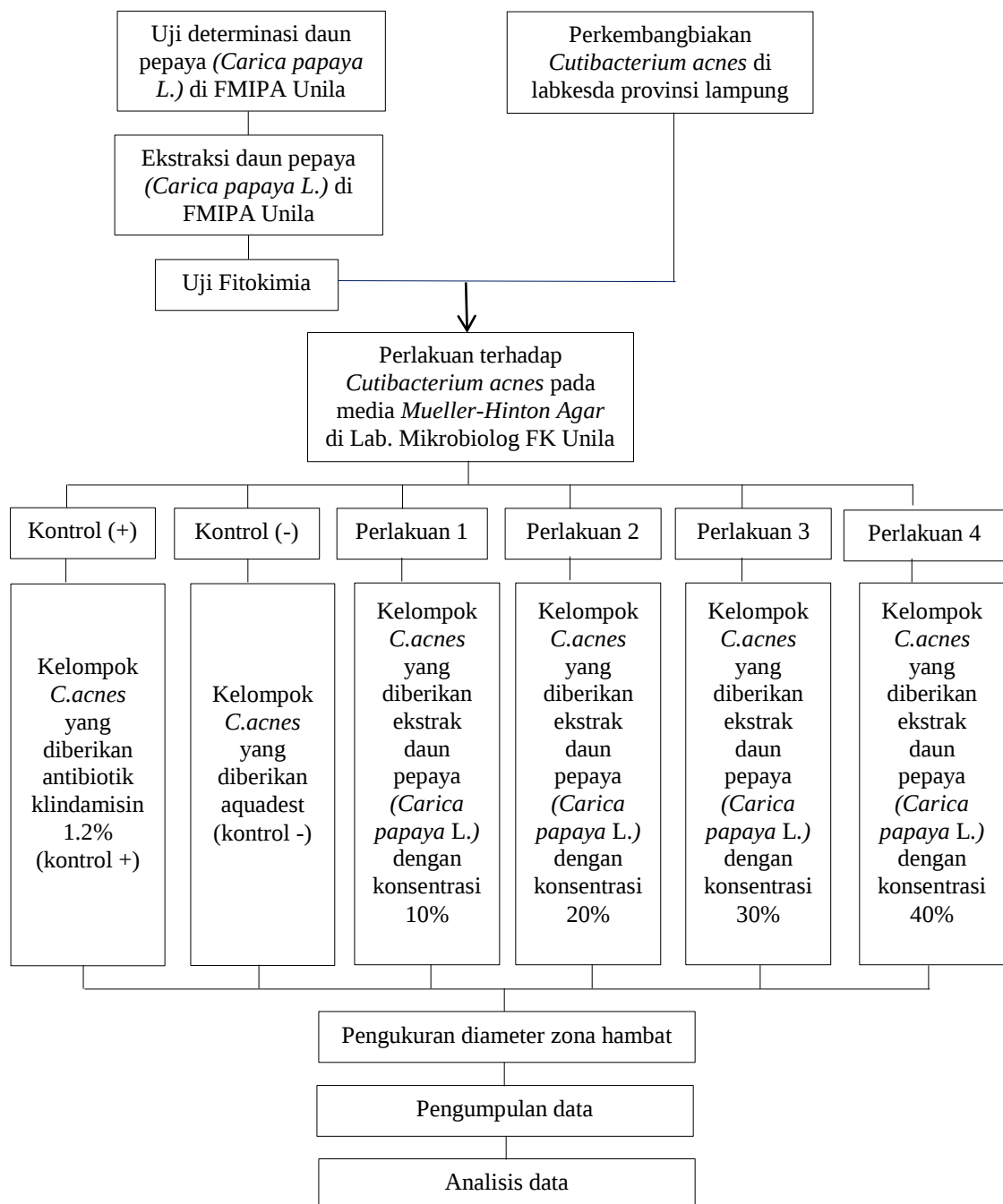
Keterangan:

Dv : Diameter vertikal (mm)

Dh: Diameter horizontal (mm)

Ds: Diameter sumuran (mm)

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dalam penelitian ini dilakukan untuk menilai rerata (*mean*) dan standar deviasi.

3.9.2 Analisis Bivariat

Penelitian ini menggunakan analisis bivariat. Pertama, dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk*, data terdistribusi normal jika *p-values* $> 0,05$, data tidak terdistribusi normal jika *p-values* $< 0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene test*, data homogen dinyatakan jika *p-values* $> 0,05$, data tidak homogen jika *p-values* $< 0,05$. Bila interpretasi data yang dihasilkan telah terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan uji *One Way ANOVA*. Bila pada uji normalitas didapatkan nilai *p-values* $< 0,05$ yang artinya data tidak terdistribusi normal dan uji *Levene test* yang menyatakan data tidak homogen maka uji *One Way ANOVA* tidak bisa digunakan sebagai alternatif maka dapat digunakan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis*. Hipotesis akan dianggap bermakna jika *p-values* $< 0,05$. Apabila bermakna maka uji akan dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc*. Semua analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian (*Ethical Clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang tertuang dalam surat keputusan nomor 4853/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* penyebab *acne vulgaris* secara *in vitro*.

5.2 Saran

1. Untuk penelitian berikutnya, disarankan dilakukan pengujian daya hambat ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah seperti konsentrasi (12,5%, 25%, 50%, 75% dan 100%) terhadap pertumbuhan *Cutibacterium acnes* untuk mengetahui apakah konsentrasi yang lebih tinggi dapat memberikan efek antibakteri yang setara atau bahkan lebih besar dibandingkan antibiotik klindamisin.
2. Untuk penelitian berikutnya, disarankan dilakukan uji toksisitas, untuk memastikan bahwa penggunaan ekstrak daun pepaya aman bagi jaringan kulit dan tidak menimbulkan efek samping berbahaya.
3. Untuk penelitian berikutnya, disarankan dilakukan Uji Kadar Hambat Minimum (KHM) dan Kadar Bunuh Minimum (KBM) untuk mengetahui konsentrasi terendah ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang masih mampu menghambat dan membunuh pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- A'yun, Q., Ainun, N. (2015). Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.). Prosiding Seminar Nasional Konservasi dan Pemanfaatan Sumber Daya Alam (KPSDA). Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sebelas Maret, Surakarta. 1(1): 134–137.
- Agustin, M. (2016). Hubungan Antara Derajat Keparahan Akne Vulgaris Dengan Tingkat Kualitas Hidup Pada Siswa Kelas VIII dan IX Madrasah Tsanawiyah Pembangunan Uin Jakarta Tahun Ajaran 2016-2017 [Skripsi]. In Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Armstrong, A., Hekmatjah, J., & Kircik, L. (2020). Oral Tetracyclines and Acne: A Systematic Review for Dermatologists. *J Drugs Dermatol*, 19(11).
- Ashton, R., Weinstein, M. (2019). Acne vulgaris in the pediatric patient. *Pediatrics in Review*, 40(11), 577–589. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0137>
- Astrid Teresa. (2020). Akne Vulgaris Dewasa: Etiologi, Patogenesis Dan Tatalaksana Terkini. *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*, 8(1), 952–964. <https://doi.org/10.37304/jkupr.v8i1.1500>
- Bae, I. H., Kwak, J. H., Na, C. H., Kim, M. S., Shin, B. S., Choi, H. (2024). A Comprehensive Review of the Acne Grading Scale in 2023. *Annals of Dermatology*, 36(2), 65–73. <https://doi.org/10.5021/ad.23.094>
- Beig, M., Shirazi, O., Ebrahimi, E., Banadkouki, A. Z., Golab, N., Sholeh, M. (2024). Prevalence of antibiotic-resistant *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*) isolates, a systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 39(1), 82–91. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.07.005>
- Bernadette, I. B. S., Sitohang, S., Wasitatmadja, S. M. (2015). Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (Edisi ke-7).
- Budi, P. (2023). Tips Mencegah Jerawat Muncul dan Menjaga Kulit Sehat. Cahaya Harapan.
- Cahyanta, Istriningsih, E., Hidayah, A. A., Wulandari, P. S. (2023). Formulasi dan Uji Aktivitas Salep Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*. *Kunir: Jurnal Farmasi Indonesia*, 1(1), 1–15.
- Cahyono, W. D., Askin, D. W. (2015). Study of Physical Properties of Fruit Papaya (*Carica papaya* L.) Using Digital Image Processing. *Jurnal Berkala Ilmiah Teknologi Pertanian*, 1(1), 1–6.
- Chauhan, P., Sharma, A., Rasheed, H., Mathur, H., Sharma, P. (2023). Treatment

- Opportunities and Technological Progress Prospective for Acne Vulgaris. 20(8), 1037–1048.
- Coenye, T., Spittaels, K. J., Achermann, Y. (2022). The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacterium acnes*. Journal of Dermatological Science, 4(1)
- Dagnelie, M. A., Khammari, A., Dreno, B., Corvec, S. (2018). *Cutibacterium acnes* molecular typing: time to standardize the method. Clinical Microbiology and Infection, 24(11), 1149–1155. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.010>
- Damanik, A. (2024). Efektivitas serbuk daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap penurunan kadar peroksida minyak jelantah di laboratorium sekolah tinggi ilmu kesehatan santa elisabeth medan 2024. 2(1), 306–312.
- Damayanti, M. (2014). Uji Efektifitas Larutan Bawang Putih (*Allium Sativum*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium acnes* Secara *In Vitro*[Skripsi]. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Davidsson, S., Carlsson, J., Molling, P., Gashi, N., Andren, O., Andersson, S. O., et al., (2017). Prevalence of FliP Pili-encoding plasmids in *Cutibacterium acnes* isolates obtained from prostatic tissue. Frontiers in Microbiology, 8(11), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02241>
- Delatti, M., Castellah, C. ., Costa, A., Santos, M. (2023). Acne Vulgaris. Dermatology in Public Health Environments. (2nd ed., pp. 569–587). Cham, Switzerland: Springer Nature. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-031-13505-7_23
- Fadhil, M. A., Dedy, M., Satriani. (2024). Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. Journal Pharmacy Of Pelamonia, 4(2), 91–96.
- Fadhillah, U., Yuliana, D., Sujiah, S. (2024). Hubungan Teknik Mencuci Wajah dengan Keberhasilan Pengobatan *Acne Vulgaris* di Poli Dermatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Malahayati Nursing Journal, 6(12), 5030–5038. <https://doi.org/10.33024/mnj.v6i12.15349>
- Fajrin, A., Tunjung, W. anindito. (2015). The flavonoids content in leaves and fruits of papaya (*Carica papaya* L.) Var. California and Var.Gandul. KnE Life Science, 2(1), 154–158.
- Farhah, A., Mardiyanti, S. (2024). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Sabut Kelapa (*Cocos nucifera* Linn.) Terhadap Bakteri *Cutibacterium acnes*. Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika, 2(2), 76–88. <https://doi.org/10.35760/jff.2024.v2i2.9732>
- Farzam, K., Trevor, A., Judy, Q. (2023). Eritromisin. *Pubmed Central*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532249/>
- Feuillolay, C., Pecastaings, S., Gac, C., Luc, J., Joulia, P., Roques, C. (2016). A *Myrtus communis* extract enriched in myrtucummulones and ursolic acid reduces resistance of *Propionibacterium acnes* biofilms to antibiotics used in

- acne vulgaris. *Phytomedicine*, 23(3), 307–315.
- Fiana, F. M., Kiromah, N. Z. W., Purwanti, E. (2020). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 10–20. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v0i0.10108>
- Gerung, W., Fatimawali, Antasionasti. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Belimbing Botol (*Averrhoa bilimbi L.*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium Acne* Penyebab Jerawat. 10(4), 1087–1093.
- Gogna, N., Hamid, N., Dorai, K. (2015). Metabolomic Profiling of the Phytomedicinal Constituents of *Carica papaya* L. Leaves and Seeds by 1H NMR Spectroscopy and Multivariate Statistical Analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 74–85.
- Habeshian, K. A., Cohen, B. A. (2020). Current issues in the treatment of acne vulgaris. *Pediatrics*, 145(2). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2019-2056L>
- Hadi, Y. A. (2016). Hubungan antara derajat keparahan acne fulgaris dengan kualitas hidup pada siswa kelas VIII, IX Madrasah Tsanawiyah (MTS) Pembangunan UIN Jakarta Tahun 2016 menggunakan kuesioner Cardiff Acne Disability Index (CADI) [Skripsi]. In UIN Syarif Hidayatullah Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.
- Hafsari, A. R., Cahyanto, T., Sujarwo, T., Lestari, R. I. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Daun Beluntas (*Pluchea indica* (L.) LESS.) Terhadap *Propionibacterium acnes* Penyebab Jerawat. *Istek*, 9(1), 142–161.
- Hainil, S., Sammulia, S. F., Adella, A. (2022). Aktivitas Antibakteri *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella thypi* Ekstrak Metanol Anggur Laut (*Caulerpa racemosa*). *Jurnal Surya Medika*, 7(2), 86–95.
- Hartini, S., & Mursyida, E. (2019). , Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Esherichia* dan *Shigella disenteriae*. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrah, Pekanbaru. *Jurnal Analisis Kesehatan Klinikal Sains*, 7(1).
- Hasanah, R. L., Rianto, Y., Riana, D. (2022). Identification of Acne Vulgaris Type in Facial Acne Images Using GLCM Feature Extraction and Extreme Learning Machine Algorithm. *Rekayasa*, 15(2), 204–214. <https://doi.org/10.21107/rekayasa.v15i2.14580>
- Hasriyani, H., Zulfa, A., Anggun, L., Murhayati, R. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 70% Biji Lada Hitam (*Piper nigrum* L) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Indonesia Jurnal Farmasi*, 5(2), 14.
- Hayashi, N., Akamatsu, H., Iwatsuki, K., Shimada-Omori, R., Kaminaka, C., Kurokawa, I., *et.al.*, (2018). Japanese Dermatological Association Guidelines: Guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017. *Journal of Dermatology*, 45(8), 898–935. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14355>
- Hazel, O., Wong, S., Wee, D., Cheong, W. K., Goh, C. L., *et.al.*, (2019). Acne

- management guidelines by the Dermatological society of Singapore. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12(7), 34–50.
- Heinen, F. J., Arregle, F., Van, F. S., Ajmone, N., Bernts, L., Houthuizen, P., *et.al.*, (2023). Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Cutibacterium acnes Endocarditis. *JAMA Network Open*, 6(7). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.23112>
- Hilary Baldwin, M. (2020). Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*, 13(9), 26–32.
- Hilmi, R. Z., Hurriyati, R., Lisnawati. (2018). Uji efektivitas ekstrak kencur (*Kaempferia galanga L.*) terhadap pertumbuhan *Candida Albicans studi in vitro*. 3(2), 91–102.
- Husna, P. S. (2024). Uji Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina Del.*) Terhadap Zona Hambat Bakteri *Cutibacterium acnes*. Pandu Husada, 5(2), Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan.
- Irawan, H., Agustina, E., Tisnadjaja, D. (2019). Pengaruh Konsentrasi Pelarut Etanol Terhadap Profil Kromatogram dan Kandungan Senyawa Kimia Dalam Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) dan Daun Patikan Kebo (*Euphorbia hirta L.*) Prosiding Seminar Nasional Kimia. Pusat Penelitian Bioteknologi-LIPI., 40–45.
- Ismaya, P. L., Faturachman, H. Y., Darmawati, E., Setyadjit, S. (2023). Perubahan Mutu Buah Pepaya Varietas IPB 9 (Calina) Selama Penyimpanan Pasca Simulasi Transportasi. *Jurnal Teknologi Pangan Dan Hasil Pertanian*, 18(2), 39.
- Jahns, A. C., Alexeyev, O. A. (2014). Three dimensional distribution of *Propionibacterium acnes* biofilms in human skin. *Experimental Dermatology*, 23(9), 687–689.
- Jeon, J., Park, S. C., Her, J., Lee, J. W., Han, J. K., Kim, Y. K., *et.al.*, (2018). Comparative lipidomic profiling of the human commensal bacterium: *Propionibacterium acnes* and its extracellular vesicles. *RSC Advances*, 8(27), 15241–15247. <https://doi.org/10.1039/c7ra13769a>
- Jhawar, V., Gulia, M., Maddiboyina, B., Dutt, R., Gupta, S. (2020). Fate and Applications of Superporous Hydrogel Systems: A Review. 10(4), 326–341.
- Joy Ugo, N., Raymond Ade, A., Tochi Joy, A. (2019). Nutrient Composition of Carica Papaya Leaves Extracts. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, 02(03), 274–282. <https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000026>
- Julianto, T. (2019). Fitokimia, Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A. L., Enk, A. H., Margolis, D. J., McMichael, A. J., *et.al.*, (2019). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (9th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kemenkes RI. (2017). Formularium Ramuan Obat Tradisional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Kemenkes RI. (2019). Gerakan Masyarakat Cerdas Menggunakan Obat (GeMa CerMat). Jakarta: Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat.
- Khafid, A., Wiraputra, M. D., Putra, A. C., Khoirunnisa, N., Putri, A. A. K., Suedy, S. W. A., *et.al.*, (2023). Uji Kualitatif Metabolit Sekunder pada Beberapa Tanaman yang Berkhasiat sebagai Obat Tradisional. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 8(1), 61–70.
- Khairol Razi, T., Khiisfanda, Rizarullah. (2022). Analysis of Anti-Bacterial Activity Test of Binahong leaves Ethanol Extract Agains Bacteria. 5(2), 97–189.
- Kosmadaki, M., Katsambas, A. (2017). Topical treatments for acne. *Clinics in Dermatology*, 35(2), 173–178.
- Leung, A. K. C., Barankin, B., Lam, J. M., Leong, K. F., Hon, K. L. (2020). Dermatology: How to manage acne vulgaris. *Drugs in Context*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-6>
- Liling, V., Lengkey, Y., Sambou, C., Palandi, R. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya *Carica papaya* L. Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat *Propionibacterium acnes*. *Vania. The Tropical Journal of Biopharmaceutical*, 2(2), 158–169.
- Linfante, A., Allawh, R. M., Allen, H. B. (2017). The Role of *Propionibacterium acnes* Biofilm in Acne Vulgaris. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*, 09(01), 2–5.
- Madelina, Sulistyaningsih. (2018). Review: Resistensi Antibiotik pada Terapi Pengobatan Jerawat. *Farmaka*. 16(2), 105–117.
- Maharani, T. E. H., Suryani, Hapsari, W. D. (2021). Hubungan Pemakaian Compact Powder Terhadap Tingkat Keparahan Acne Vulgaris Pada Remaja Wanita Di MA YPI Klambu. *Journal of TSCS1Kep*, 6(2).
- Maria, T. (2016). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Jurusan Analisis Kesehatan, Politeknik Kesehatan Tanjung Karang. Jurnal Kesehatan*, 7(3), 497–502.
- Matin, T., Preeti, P., Marcus, B. (2024). Benzoin Peroksida. *Pubmed Central*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537220/>
- Maulida, Y., & Topik, M. M. (2024). Penanganan Acne Vulgaris Terkini. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan Dan Kedokteran*, 2(3), 98–111.
- Mayslich, C., Philippe, A., & Nicolas, D. (2021). Cutibacterium acnes sebagai Patogen Oportunistik: Pembaruan Faktor Terkait Virulensinya. *Pubmed Central*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913060/>
- Ministry of Health Malaysia. (2022). Dermatological Society of Malaysia, & Academy Medicine of Malaysia. Management of Acne Vulgaris. Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS). (Vol. 1). <http://www.moh.gov.myhttp://www.acadmed.org.myhttps://www.dermatolog y.org.my/>

- Murphy, P., Bistas, K., Patel, P., Jacqueline, K. (2024). Klindamisin. Pubmed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>
- Mwanthi, M., Zaenglein, A. L. (2018). Update in the management of acne in adolescence. *Current Opinion in Pediatrics*, 30(4), 492–498.
- Nababan, I. N. (2020). Pengaruh Metode, Jenis Pelarut, dan Waktu Ekstraksi Terhadap Rendemen Ekstrak Pewarna Alami Dari Daun Suji (*Plomele angutifolia*). [Skripsi]. Sumatera: Fakultas Teknik Universitas Sumatera Utara.
- Najeeb, A., Gaurav, V., Sharma, R. (2024). Comedones in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 90(3), 396–407.
- Narang, I., Sardana, K., Bajpai, R., Garg K, V. (2019). Seasonal aggravation of acne in summers and the effect of temperature and humidity in a study in a tropical setting. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(4), 1098–1104.
- Ningsih, S. (2020). Karya tulis ilmiah studi litelatur manfaat daun pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai antiacne terhadap bakteri *Propionibacterium Acnes* ditinjau dari sifat fisik sediaan. 21(1), 1–9.
- Nurhayati, LS Yahdiyani, N., Hidayatulloh, A. (2020). Perbandingan Pengujian Aktivitas Antibakteri Starter Yogurt dengan Metode Difusi Sumuran dan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, 1(2), 41–46.
- Oge, L. K., Broussard, A., Marshall, M. D. (2019). Acne vulgaris: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 100(8), 475–484.
- Onge, E. S., Mobley, W. C. (2021). Minocycline Topical Foam: A New Drug for the Treatment of Acne. *Annals of Pharmacotherapy*, 55(1), 105–110.
- Pratiwi, E., Praharani, D., Arini, Y. M. . (2015). Daya Hambat Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Adhesi Bakteri *Porphyromonas gingivalis* pada Neutrofil. *Pustaka Kesehatan*. 3(2), 193–198.
- Prayoga, E. (2015). Perbandingan Efek Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Dengan Metode Difusi Disk Dan Sumuran Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Foundations of Physics*, 34(3), 361–403.
- Purwantiningsih, R., Freitas. (2019). Uji In Vitro Antibakteri Ekstrak Bawang Putih sebagai Bahan Alami untuk Menghambat Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Sains Peternakan*. 17(1), 1–4.
- Purwanto, A., Saputro, D. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guahava L.*) terhadap *Escherichia Coli* dengan Metode Difusi Silinder. *JIIP - Jurnal Ilmiah Ilmu Pendidikan*, 5(6), 1900–1905.
- Puspitasari, D., Desrita. (2018). Pengaruh Metode Perebusan Terhadap Uji Fitokimia Daun Mangrove (*Excoecaria agallocha*). *Jurnal Penelitian Pendidikan Sosial Humaniora*, 3(2), 423–428.
- Putri, H., Trimulyono, G. (2023). Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro Inhibitory Test of Papaya Leaf Extract (*Carica papaya L.*) Against the

- Growth *Staphylococcus aureus* Bacteria In Vitro. *Lentera Bio*, 12(2), 172–178.
- Putri, N. (2020). Efek Antibakteri Ekstrak *Gynura pseudochina* Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* pada Plat Akrilik Heat Cured [Skripsi]. Palembang. Universitas Sriwijaya.
- Rahayu, S., Tjitraesmi, A. (2016). Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Manfaatnya dalam Pengobatan. *Jurnal Farmaka*, 14(1).
- Rahmawati, A. M., Anam, K., Sasikirana, W. (2023). Review Artikel : Potensi Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai Antikanker. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 3(1), 27–35.
- Ramli, R., Malik, A. S., Fadzil, A., Jamil, A. (2022). Acne Analysis, Grading and Computational Assessment Methods: An Overview. *Skin Research and Technology*, 18, 1–14.
- Reene, S.E., Vuthaluru, K., Nagre, A., Jawed, I., Patel, P. A., Sidhu, H. K. (2023). Role of Oral Retinoids in Treatment of Acne Vulgaris With a Bioinformatics-Based Perspective of Personalized Medicine. *Cureus*, 15(4), 4–11. <https://doi.org/10.7759/cureus.38019>
- Reynolds, R., Rachel, F., Yeung, H., Cheng, C. E., Bolden, F., Desai, S. R., *et.al.*, (2024). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 90(5), 1006.e1-1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>
- Rupilu, B., Watuguly, T. (2019). Studi Pemanfaatan Tumbuhan Obat Tradisional Oleh Masyarakat Suku Oirata Pulau Kisar Kecamatan Pulau-Pulau Terselatan Kabupaten Maluku Barat Daya. *Biopendix: Jurnal Biologi, Pendidikan Dan Terapan*, 5(1), 53–64.
- Saepudin, S., Dewi, L., Nurmalasari, R., Kartikawati, E., Hidayat, T., Azzahra, Y. (2024). Skrining Fitokimia dari Tiga Tanaman Famili Asteraceae dengan Berbagai Pereaksi Kimia. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(3), 333–347.
- Sari, P. E., Prayoga, T., Imelia, D. (2023). Uji Daya Hambat Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus costaricensis*) Sebagai Antibakteri Terhadap Pertumbuhan *Propionibacterium acnes*. *Majalah Farmaseutik*, 19(1), 9.
- Sauer, N., Oslizło, M., Brzostek, M., Wolska, J., Lubaszka, K., Karłowicz-Bodalska, K. (2023). The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. *Postepy Dermatologii Alergologii*, 40(6), 716–724.
- Saurat, J. H., Halioua, B., Baissac, C., Cullell, N. P., Hayoun, Y., Aroman, M., *et.al.*, (2024). Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 90(5), 1016–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.038>
- Sheffer, S., Rimon, A., Lerer, V., Shlomov, T., Glazer, S., Rakov, C., *et.al.*, (2020). Antibiotic susceptibility of *Cutibacterium acnes* strains isolated from Israeli acne patients. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(17), 1–8. <https://doi.org/10.2340/00015555-3654>

- Sibero, H. T., Putra, I. W. A., Anggraini, D. (2019). Tatalaksana Terkini Acne Vulgaris. JK Unila, 3(2), 313–320.
- Sibero, H. T., Sirajudin, A., Anggraini, D. (2019). Prevalensi dan Gambaran Epidemiologi Akne Vulgaris di Provinsi Lampung The Prevalence and Epidemiology of Acne Vulgaris in Lampung. Jurnal Farmasi Komunitas, 3(2), 62–68.
- Sidoretno, W. M. (2022). Potential of the Ethanolic Extract of Matoa Leaves (*Pometia pinnata* J.R. & G.Forst) against *Staphylococcus aureus* bacteria. JPK : Jurnal Proteksi Kesehatan, 10(2), 107–112.
- Sifatullah, N., Zulkarnain. (2021). Jerawat (Acne vulgaris): Review Penyakit Infeksi Pada Kulit. Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals , November, 19–23. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
- Silvia, E. (2022). Efektifitas Antibiotik Azelaic Acid Terhadap Propioni Bakterium Acne Dengan Metode Difusi Pada Pasien Acne Vulgaris. 2(3), 586–597.
- Singh, S. P., Mishra, A., Shyanti, R. K. (2021). Silver Nanoparticles Synthesized Using Carica papaya Leaf Extract (AgNPs-PLE) Causes Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Prostate (DU145) Cancer Cells, 199, 1316–1331.
- Spittaels, K. J., Ongena, R., Zouboulis, C. C., Crabbé, A., Coenye, T. (2020). *Cutibacterium acnes* Phylotype I and II Strains Interact Differently With Human Skin Cells. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10(11), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575164>
- Suherman, A. (2024). Perbandingan Daya Hambat Probiotik *Lactobacillus plantarum*, Antibiotik Clindamycin, dan Erythromycin Terhadap Pertumbuhan *Cutibacterium acnes* Penyebab Akne Vulgaris : Studi In Vitro [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Sumarto, M. (2024). Kulit Cantik Tanpa Komedo: Panduan Praktis untuk Menghilangkan Komedo Secara Alami. Cahaya Harapan.
- Suminar, E., Sumadi, S., Mubarak, S., Sunarto, T., Endah Rini, N. S. (2017). Percepatan Penyediaan Benih Sumber Kedelai Unggul Secara In Vitro. Agrikultura, 28(3), 126–135.
- Sutari, A. H., Sadia, M., Saleh, H. M. (2023). Acne Vulgaris. Pubmed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
- Sutiyono, T., Anwar, R., Aprilia, Z. (2019). Efektivitas Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Penyebab Gingivitis. Insisiva Dental Journal., 8(2), 31–34.
- Syafarina, M., Irham, T. Edyson. (2017). Perbedaan Total Flavonoid Antara Tahapan Pengeringan Alami dan Buatan pada Ekstrak Daun Binjai (*Mangifera caesia*). Jurnal Kedokteran Gigi, 1(1), 84–88.
- Tan, J., Bhate, K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. British Journal of Dermatology, 172, 3–12.

- Tan, S., Frimansyah, Y. (2022). Brief and Evidence Review Kombinasi Tretinoin, Klindamisin, dan Dexamethason Topikal untuk Terapi Acne Vulgaris. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Tyas, S. C., Oktavia, A. W., Asyrofany, F. Z., Azzahra, D. D., Kanzaffa, F. A. T., Yuliani, S. S. (2024). Profil Pengetahuan, Sikap, dan Perilaku mengenai Penggunaan Cleanser sebagai Upaya Pencegahan Acne Vulgaris. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 11(1), 8–15. <https://doi.org/10.20473/jfk.v11i1.53126>
- Umar, M. S., Tadeus, D. Y., Mangkusasmito, F., Bawono Putranto, A. (2022). Rancang Bangun Sistem Pengendalian Suhu Dan Kelembaban Pada Box Penyimpanan Produk Berbahan Kulit Berbasis Mikrokontroller Arduino Uno. *Berkala Fisika*, 25(1), 27–35.
- Vasam, M. (2023). Jerawat vulgaris: Tjauan patofisiologi, pengobatan, dan kemajuan nanoteknologi terkini. *Pubmed Central*.
- Veronica, S. N., Huda, C., Safitri, Y. D. (2023). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol 70% daun papaya terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* secara difusi. *Pharmasipha : Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 7(1), 60–67.
- Wang, X., Wu, Y., Zhao, P., Wang, X., Wu, W., Yang, J. (2024). The causal relationship between serum metabolites and acne vulgaris: a Mendelian randomization study. *Scientific Reports*, 14(1), 1–9.
- Wardani, H. . (2020). Potensi Ekstrak Daun Sirsak Dalam Mengatasi Kulit Wajah Berjerawat. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2, 563–570.
- Wendy, W., Pratiwi, L., Kusharyanti, I. (2014). Efektivitas Krim Ekstrak Metanol Batang Dan Daun Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 2(4), 192–202.
- Wilcock, J., Kuznetsov, L., Ravenscroft, J., Rafiq, M. I., Healy, E. (2021). New NICE guidance on acne vulgaris: Implications for first-line management in primary care. *British Journal of General Practice*, 71(713), 568–570.
- Wolff, Johnson. (2008). Fitzpatrick's: Color Atlas and Synopsis of Clinical Seventh edition.
- Yudistira, P. (2024). Potensi bakteri probiotik freeze dry pada pakan terhadap pertumbuhan dan kelangsungan hisup ikan mas (*Cyprinus carpio*) [Skripsi] Universitas Pendidikan Indonesia.
- Zaenglein, A. L. (2018). Acne vulgaris. *New England Journal of Medicine*, 379(14), 1343–1352. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702493>
- Zainab, Munawarroh, A. F. (2019). Aktivitas Antibakteri Fraksi Larut Etil Asetat Dari Ekstrak Etanol 50% Daun Murbei Hitam (*Morus nigra* L.) Terhadap *Staphylococcus Aureus* Dan Penetapan Kadar Flavonoid Total. *Jurnal Unpad*, 2(3), 25–35.
- Zulfa, A., Febriana, F. (2023). Review Artikel: Spironolakton Sebagai Obat Off Label Untuk Jerawat Pada Wanita Dewasa. *Farmaka*. 21(3), 419–428.