



Formulasi, Evaluasi, dan Uji Aktivitas *in Vivo* Kapsul Ekstrak Daun Pepaya California (*Carica papaya L.*) pada Model Zebrafish

Adelia Putri Callysta^{1*}, Feris Dzaky Ridwan Nafis², Anis Puji Rahayu³

¹⁻³Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Bandung, Indonesia

*Penulis korespondensi: adeliacallystaputri@gmail.com

Abstract. *California papaya leaves (Carica papaya L.) are known to contain various active compounds that have the potential to stimulate appetite and boost metabolism, making them a promising candidate for development as a pharmaceutical formulation. This study aims to design a capsule formulation of California papaya leaf extract with appropriate excipients and to evaluate its ability to increase body weight through preclinical testing using a zebrafish (Danio rerio). The extract was obtained via maceration with 96% ethanol and formulated into capsules using the wet granulation method in four variations (F0–F3). Physical evaluations included organoleptic properties, flowability, angle of repose, loss on drying, disintegration time, weight uniformity, and stability testing using the cycling test method. The results indicated that all formulas met the physical requirements, with disintegration times of 3–4 minutes and loss on drying <15%. Formula F2 exhibited the most optimal physical characteristics; however, stability testing revealed a decline in physical properties after extreme temperature treatment. Efficacy tests showed a significant increase in zebrafish weight ($p < 0.05$), with F3 yielding the best results. A high survival rate ($\geq 80\%$) suggests the formulation is relatively safe. In conclusion, California papaya leaf extract capsules demonstrate significant potential as an agent to promote weight gain.*

Keywords: *California Papaya Leaf; Capsule; Weight Gain; Wet Granulation; Zebrafish.*

Abstrak. Daun pepaya California (*Carica papaya L.*) diketahui mengandung berbagai senyawa aktif yang berpotensi merangsang peningkatan nafsu makan serta metabolisme tubuh, sehingga memiliki peluang untuk dikembangkan sebagai sediaan farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk merancang formulasi kapsul ekstrak daun pepaya California dengan excipien yang sesuai serta mengevaluasi kemampuannya dalam meningkatkan berat badan melalui uji praklinik menggunakan model zebrafish (*Danio rerio*). Ekstrak diperoleh dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dan diformulasikan menjadi kapsul menggunakan metode granulasi basah dalam empat formula (F0–F3). Evaluasi meliputi uji organoleptik, sifat alir, sudut istirahat, susut pengeringan, waktu hancur, keseragaman bobot, serta uji stabilitas menggunakan metode cycling test. Hasil menunjukkan seluruh formula memenuhi persyaratan evaluasi fisik dengan waktu hancur 3–4 menit dan susut pengeringan <15%. Formula F2 memiliki karakteristik fisik paling optimal, sedangkan uji stabilitas menunjukkan adanya penurunan sifat fisik setelah perlakuan suhu ekstrem. Uji efektivitas menunjukkan adanya peningkatan berat badan zebrafish secara signifikan ($p < 0,05$), dengan formula F3 memberikan hasil tertinggi. Nilai kelulushidupan yang tinggi ($\geq 80\%$) menunjukkan sediaan relatif aman. Berdasarkan hasil tersebut, kapsul ekstrak daun pepaya California berpotensi sebagai agen peningkat berat badan.)

Kata kunci: Daun Pepaya California; Granulasi Basah; Kapsul; Peningkatan Berat Badan; Zebrafish.

1. LATAR BELAKANG

Nafsu makan berperan penting dalam menjaga keseimbangan energi dan status gizi. Penurunan nafsu makan dapat menyebabkan kurangnya asupan nutrisi, penurunan berat badan, dan daya tahan tubuh akibat faktor fisiologis, psikologis, hormonal, maupun penyakit tertentu (Binawan, 2016). Gangguan ini terjadi pada berbagai kelompok usia, seperti anak-anak yang berisiko mengalami hambatan pertumbuhan dan stunting (Yahya dkk., 2024), serta lansia dengan prevalensi kehilangan nafsu makan sebesar 29% secara global dan 15,6% pada penelitian komunitas (Ni et al., 2025). Apabila tidak ditangani dengan baik, kondisi ini dapat menurunkan produktivitas dan memicu berbagai gangguan metabolik yang bersifat jangka

panjang. Hal tersebut mendorong para peneliti untuk terus mengeksplorasi potensi bahan-bahan alami sebagai alternatif peningkat nafsu makan yang lebih aman dan memiliki efek samping minimal dibandingkan produk sintetik (Setiawan dkk., 2024; Jannah et al., 2026).

Pemanfaatan tanaman obat banyak dikembangkan sebagai alternatif untuk mengatasi gangguan nafsu makan karena kandungan senyawa aktifnya mampu merangsang sistem pencernaan dan metabolisme tubuh. Salah satu tanaman yang dinilai menjanjikan adalah pepaya California (*Carica papaya L. Var. California*), sebuah varietas unggul yang banyak dibudidayakan di berbagai wilayah Indonesia (Luki dkk., 2023). Daun pepaya California diketahui mengandung sejumlah metabolit sekunder, antara lain flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan enzim papain, yang masing-masing berperan dalam mendukung berbagai aktivitas biologis (Setiawan dkk., 2024). Selain memiliki ciri morfologi dan struktur urat daun yang khas, daun pepaya California juga memiliki aktivitas antioksidan, gastroprotektif, antimikroba, dan imunomodulator yang dapat membantu menjaga fungsi saluran cerna serta mendukung peningkatan nafsu makan (Nisa et al., 2019; Lim et al., 2021). Oleh karena itu, daun pepaya California memiliki peluang besar untuk dikembangkan sebagai bahan herbal alami yang aman dan efektif dalam meningkatkan nafsu makan (Ismail et al., 2020; Azis et al., 2024).

Untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan dan memastikan ketepatan dosis, ekstrak daun pepaya berpotensi untuk diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kapsul. Sebagai salah satu bentuk sediaan padat yang tergolong dalam unit dosage forms, kapsul mampu mengandung dosis terukur sekaligus melindungi bahan aktif dari pengaruh faktor lingkungan seperti udara, cahaya, dan kelembapan. Bentuk sediaan ini juga memiliki keunggulan dalam menutupi rasa pahit dan aroma yang kurang sedap, mudah untuk ditelan, serta memiliki proses produksi yang relatif lebih sederhana dibandingkan tablet. Dengan berbagai kelebihan tersebut, formulasi kapsul dipilih sebagai bentuk sediaan yang paling sesuai untuk mempertahankan stabilitas, meningkatkan kepatuhan konsumsi, dan mengoptimalkan efektivitas bahan aktif tanpa mengorbankan aktivitas biologisnya (Ansel *et al.*, 2011). Hal tersebut sejalan pada penelitian Feronia *et al.* (2022) yang memperlihatkan bahwa kapsul ekstrak etanol daun pepaya Jepang memiliki sifat fisik dan stabilitas yang memenuhi syarat farmakope. Meski demikian, penelitian ini menggunakan daun pepaya California (*Carica papaya L.*) yang diduga memiliki profil fenolik dan kandungan senyawa bioaktif yang berbeda, sehingga berpotensi memberikan efek biologis yang lebih optimal (Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Face Spray Ekstrak Etanol Daun Pepaya, 2025).

Penelitian Egawati et al. (2025) menunjukkan bahwa penambahan tepung kunyit (*Curcuma longa*) sebanyak 20 g/kg pakan mampu meningkatkan pertumbuhan bobot mutlak ikan nila (*Oreochromis niloticus*). Metode tersebut menjadi acuan dalam penelitian ini dengan penyesuaian pada spesies ikan uji dan bahan aktif, yaitu zebrafish (*Danio rerio*) dan ekstrak daun pepaya California. Sejauh ini, belum terdapat penelitian yang memformulasikan ekstrak daun pepaya California dalam bentuk kapsul serta menguji efektivitasnya terhadap zebrafish, sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengisi kekosongan tersebut melalui modifikasi bahan, bentuk sediaan, dan model uji biologis. Zebrafish (*Danio rerio*) dipilih sebagai hewan uji karena memiliki kemiripan struktur dan fungsi organ dengan mamalia, mudah dipelihara, berukuran kecil, serta efisien digunakan dalam penelitian farmakologi dan toksisitas (Indriyanti, 2020). Selain itu, zebrafish juga efektif digunakan dalam penelitian herbal untuk menilai keamanan dan efektivitas senyawa bioaktif melalui pengamatan perubahan morfologi dan fisiologis secara langsung (Jayasinghe dkk., 2019). Oleh karena itu, kombinasi ekstrak daun pepaya California dan model zebrafish diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan suplemen herbal penambah nafsu makan yang aman dan efektif berbasis bahan alam Indonesia (Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Kelor, 2024).

2. KAJIAN TEORITIS

Nafsu makan merupakan mekanisme fisiologis yang berfungsi dalam menjaga keseimbangan energi dan status gizi tubuh. Mekanisme ini melibatkan interaksi kompleks antara sistem saraf pusat, hormon, kondisi metabolik, serta faktor psikologis dan lingkungan (Binawan, 2016). Nafsu makan yang baik dibutuhkan untuk mendukung asupan nutrisi yang optimal sehingga proses pertumbuhan, metabolisme, dan fungsi fisiologis tubuh dapat berlangsung secara normal. Sebaliknya, penurunan nafsu makan dapat menyebabkan berkurangnya asupan energi dan zat gizi yang berdampak pada penurunan berat badan, gangguan metabolisme, serta menurunnya daya tahan tubuh. Kondisi tersebut banyak ditemukan pada kelompok rentan seperti anak-anak dan lansia. Pada anak-anak, gangguan nafsu makan dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan dan meningkatkan risiko stunting yang berdampak pada perkembangan kognitif serta produktivitas di masa mendatang (Yahya dkk., 2024). Sementara pada kelompok lansia, berkurangnya keinginan makan erat kaitannya dengan perubahan fisiologis yang menyertai proses penuaan, kondisi kesehatan yang ada, serta efek samping obat-obatan yang dikonsumsi, sehingga turut memengaruhi status gizi dan kualitas hidup secara keseluruhan (Springer, 2023). Oleh sebab itu, diperlukan upaya

penanganan yang aman dan efektif untuk membantu meningkatkan nafsu makan dan mempertahankan kondisi fisiologis tubuh.

Salah satu strategi yang terus dikembangkan adalah pemanfaatan tanaman herbal sebagai alternatif penambah nafsu makan. Pilihan ini dinilai lebih menguntungkan karena bahan herbal pada umumnya dinilai lebih aman, mudah diperoleh, dan memiliki efek samping yang relatif minimal dibandingkan produk sintetik. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa tanaman herbal dapat membantu meningkatkan selera makan melalui stimulasi sistem pencernaan, peningkatan metabolisme, serta perbaikan fungsi saluran cerna. Kurniarum dan Novitasari (2016) melaporkan bahwa penggunaan tanaman herbal seperti temu hitam dapat membantu meningkatkan selera makan pada anak balita. Penelitian lain oleh Yahya dkk. (2024) menunjukkan bahwa kombinasi herbal temulawak, kunyit, dan temu ireng dalam bentuk gummy mampu membantu meningkatkan nafsu makan melalui aktivitas kurkumin dan minyak atsiri yang merangsang sistem pencernaan serta efek anthelmintik yang membantu mengatasi gangguan cacingan pada anak. Temuan tersebut menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari tanaman herbal memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai suplemen penambah nafsu makan.

Di antara berbagai tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan, pepaya California (*Carica papaya L.*) menjadi salah satu kandidat yang menarik, khususnya pada bagian daunnya yang kaya akan berbagai metabolit sekunder penting, seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, polifenol, serta enzim papain (Muhammad, 2023). Kandungan fitokimia tersebut terbukti mendukung beragam aktivitas biologis, di antaranya aktivitas antioksidan, perlindungan lambung (gastroprotektif), antimikroba, dan pemodulasi sistem imun (imunomodulator) (Nisa *et al.*, 2019; Lim *et al.*, 2021). Flavonoid dan polifenol bekerja sebagai senyawa antioksidan yang bertugas melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat stres oksidatif, sehingga proses metabolisme dapat berlangsung secara lebih efisien. Selain itu, saponin dan enzim papain diketahui dapat membantu meningkatkan aktivitas sistem pencernaan dan penyerapan nutrisi di saluran cerna, yang secara tidak langsung berkaitan dengan peningkatan nafsu makan dan berat badan (Setiawan dkk., 2024). Aktivitas gastroprotektif dan antimikroba dari daun pepaya juga membantu menjaga kesehatan mukosa lambung dan keseimbangan mikroflora usus sehingga proses penyerapan zat gizi dapat berlangsung lebih baik (Lim *et al.*, 2021). Dengan berbagai keunggulan bioaktif yang dimilikinya, daun pepaya California dinilai memiliki prospek yang menjanjikan sebagai bahan herbal alami untuk mendukung peningkatan nafsu makan secara aman dan efektif.



Gambar 1. Pepaya California (*Carica papaya* L.) (Wardoyo et al., 2024).

Untuk meningkatkan stabilitas bahan aktif sekaligus kenyamanan bagi pengguna, ekstrak daun pepaya California dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kapsul. Kapsul sebagai salah satu bentuk sediaan padat mampu memberikan perlindungan terhadap zat aktif dari berbagai faktor degradasi lingkungan seperti paparan udara, cahaya, dan kelembapan, sekaligus menjamin ketepatan dan konsistensi dosis yang diberikan (Ansel et al., 2011). Selain itu, bentuk kapsul dapat menutupi rasa pahit dan aroma khas dari bahan herbal sehingga lebih mudah diterima oleh pengguna. Penelitian terdahulu oleh Feronia et al. (2022) telah menunjukkan bahwa kapsul berbahan dasar ekstrak daun pepaya memenuhi standar sifat fisik dan stabilitas sesuai ketentuan farmakope. Namun demikian, penggunaan ekstrak dari varietas pepaya California dalam bentuk kapsul sebagai suplemen penambah nafsu makan masih sangat terbatas diteliti, terlebih dalam konteks pengujian menggunakan hewan model zebrafish.



Gambar 2. Zebrafish (*Danio rerio*) (Dewi et al., 2024).

Dalam bidang farmakologi dan toksikologi, zebrafish (*Danio rerio*) telah banyak dimanfaatkan sebagai hewan model penelitian karena memiliki kemiripan yang cukup signifikan dalam hal struktur dan fungsi organ dengan mamalia, mencakup hati, ginjal, jantung, serta sistem saraf pusat (Indriyanti, 2020). Zebrafish juga memiliki ukuran tubuh kecil, mudah dipelihara, siklus hidup singkat, serta biaya pemeliharaan yang relatif rendah sehingga efisien digunakan dalam penelitian laboratorium. Selain itu, zebrafish efektif digunakan dalam penelitian berbasis herbal untuk mengevaluasi aktivitas biologis dan efek fisiologis suatu senyawa bioaktif (Jayasinghe dkk., 2019). Berdasarkan berbagai teori dan penelitian

sebelumnya, formulasi kapsul ekstrak daun pepaya California diperkirakan memiliki potensi sebagai suplemen herbal penambah nafsu makan yang aman dan efektif, baik berdasarkan mutu fisik sediaan maupun pengaruhnya terhadap peningkatan berat badan zebrafish sebagai indikator peningkatan nafsu makan.

3. METODE PENELITIAN

Pengambilan dan Determinasi Tanaman

Daun pepaya California (*Carica papaya L.*) diperoleh secara purposif dari Kebun Percobaan Manoko, Lembang, tanpa membandingkan dengan tanaman dari daerah lain karena karakteristik tanaman telah diketahui sebelumnya. Daun segar yang telah dipanen kemudian dicuci di bawah air mengalir untuk membersihkan kotoran maupun partikel debu yang menempel pada permukaan daun. Selanjutnya, determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Toksikologi Tanaman, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Padjadjaran guna memastikan kebenaran spesies dan klasifikasi taksonominya sebelum digunakan dalam penelitian.

Pembuatan Ekstrak dan Skrining Fitokimia

Daun pepaya California yang telah dibersihkan terlebih dahulu dikeringkan, kemudian dicacah menjadi potongan-potongan kecil untuk menghasilkan simplisia. Proses ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi dengan etanol 96% sebagai pelarut, berlangsung selama tiga hari dengan sesekali dilakukan pengadukan setiap 24 jam guna memaksimalkan kelarutan senyawa aktif. Filtrat yang diperoleh dari proses maserasi kemudian disaring, dikumpulkan, dan selanjutnya diuapkan menggunakan rotary evaporator pada rentang suhu 40–50°C hingga terbentuk ekstrak kental. Ekstrak kental yang dihasilkan kemudian dikeringkan kembali dalam oven pada suhu 40–60°C hingga kadar airnya minimal, sehingga menghasilkan ekstrak kering yang siap digunakan sebagai bahan aktif utama dalam proses formulasi kapsul.

Skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif terhadap ekstrak kering untuk mengidentifikasi golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung, meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, terpenoid, dan fenol. Identifikasi alkaloid dilakukan dengan meneteskan larutan ekstrak ke dalam tiga tabung reaksi yang masing-masing berisi pereaksi Mayer, Wagner, dan Dragendorff, di mana hasil positif ditandai dengan terbentuknya endapan berwarna putih, coklat, atau jingga. Untuk pengujian flavonoid, ditambahkan serbuk magnesium dan HCl pekat ke dalam larutan ekstrak; hasil positif ditunjukkan dengan

munculnya warna merah, jingga, atau kuning. Pengujian saponin dilakukan dengan cara ekstrak dilarutkan dalam air panas kemudian dikocok kuat selama beberapa menit. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya busa stabil yang bertahan lebih dari 10 menit. Pengujian tanin dilakukan dengan cara larutan ekstrak diteteskan ke dalam FeCl_3 1%. Hasil positif ditandai dengan timbulnya warna biru tua atau hijau kehitaman. Pengujian steroid dan triterpenoid dilakukan dengan menambahkan asam asetat glasial dan H_2SO_4 pekat; warna hijau kebiruan mengindikasikan adanya steroid, sementara warna merah keunguan menunjukkan triterpenoid. Pengujian fenol dilakukan dengan mencampurkan ekstrak dengan larutan FeCl_3 , di mana perubahan warna menjadi biru kehitaman hingga hitam pekat menandakan hasil positif.

Formulasi Sediaan Kapsul

Tabel 1. Formulasi Kapsul Ekstral Daun Pepaya California (Feronia, *et al.* 2022)

Bahan	Formula (%)				Fungsi
	F0	F1	F2	F3	
Ekstrak daun pepaya california	-	40	45	50	Zat aktif
Microcrystalline Cellulose (MCC PH-102)	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Pengisi
Maltodextrin	2	2	2	2	Pengikat
Sodium Starch Glycolate (SSG)	4	4	4	4	Disintegran
Magnesium Stearate	2	2	2	2	Lubrikan
Talkum	1,5	1,5	1,5	1,5	Glidan

Prosedur Pembuatan Kapsul

Pembuatan kapsul dilakukan melalui beberapa tahapan berurutan. Pertama, seluruh bahan ditimbang secara cermat menggunakan timbangan analitik ($\pm 0,01$ g) sesuai formula masing-masing. Setiap bahan dilakukan pengayakan menggunakan ayakan mesh 60 untuk memperoleh ukuran partikel yang seragam. Pencampuran dilakukan secara manual menggunakan lumpang dan alu porselen: ekstrak kering dicampurkan dengan sebagian bahan pengisi dan diaduk melingkar selama ± 10 – 15 menit hingga homogen, kemudian sisa bahan pengisi dan SSG ditambahkan dan diaduk kembali selama ± 5 menit. Magnesium stearat dan talkum dimasukkan terakhir dan diaduk perlahan selama ± 2 – 3 menit untuk menghindari overlubrication. Campuran serbuk kemudian diayak ulang dengan mesh 40 untuk memastikan

homogenitas, lalu diisikan ke dalam cangkang kapsul keras menggunakan alat pengisi kapsul manual.

Evaluasi Sediaan

Evaluasi Serbuk dilakukan menggunakan beberapa metode yaitu pengujian sifat alir, pengujian sudut istirahat, dan pengujian susut pengeringan. Uji sifat alir dilakukan dengan mengalirkan serbuk melalui flow tester dan dicatat waktu alirnya dalam satuan gram per detik. Sediaan memenuhi syarat apabila laju alir ≤ 10 g/detik. Uji sudut istirahat dilakukan dengan menimbang 9 gram granul kering, memasukkannya ke dalam corong gelas, lalu membiarkannya mengalir secara bebas membentuk timbunan di atas kertas grafik. Tinggi dan diameter timbunan diukur untuk menghitung sudut istirahat (α) menggunakan rumus $\tan \alpha = 2h/d$. Memenuhi syarat apabila nilai α berada pada rentang 25–45°. Uji susut pengeringan dilakukan dengan menimbang 1 gram serbuk, lalu mengeringkannya dalam oven pada suhu 105°C selama dua jam. Persentase susut pengeringan dihitung berdasarkan selisih bobot sebelum dan sesudah pengeringan; sediaan dinyatakan memenuhi syarat apabila nilai susut pengeringannya kurang dari 15%.

Evaluasi Kapsul meliputi pengujian organoleptik, pengujian cycling test, pengujian keragaman bobot, dan pengujian waktu hancur. Uji organoleptik dilaksanakan melalui pengamatan visual terhadap bentuk, warna, bau, dan tekstur kapsul menggunakan alat indera. Uji cycling test dilakukan dengan menempatkan kapsul secara bergantian pada suhu $4 \pm 2^\circ\text{C}$ dan $40 \pm 2^\circ\text{C}$ masing-masing selama 24 jam per siklus, dilakukan sebanyak 6 siklus, perubahan organoleptik diamati pada setiap siklus. Untuk uji keragaman bobot dilakukan dengan penimbangan kapsul secara individual, kemudian dibuka dan cangkang ditimbang terpisah. Bobot isi dihitung dari selisih keduanya. Nilai penerimaan keragaman bobot $< 15\%$. Selanjutnya uji waktu hancur dilakukan dengan menyiapkan sebanyak 6 kapsul diuji dalam media akuades suhu 37°C menggunakan disintegrating tester secara quadruplo. Memenuhi syarat apabila waktu hancur ≤ 15 menit sesuai Farmakope Indonesia edisi VI.

Persetujuan Etik

Sebelum penelitian ini dilaksanakan, seluruh prosedur penelitian telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (UAD).

Uji Efektivitas Terhadap Zebrafish

Zebrafish (*Danio rerio*) berumur ± 2 bulan diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan, dengan pemberian pakan dasar tanpa bahan aktif dua kali sehari. Penelitian dilaksanakan selama 28 hari dengan enam kelompok perlakuan (K^- , K^+ , F0, F1, F2, dan F3),

masing-masing berisi 5 ekor ikan dalam akuarium volume 2 liter. Pakan diberikan dua kali sehari pada pukul 08.00 dan 16.00, sebanyak 2% dari total biomassa ikan per hari, dengan penyesuaian dilakukan setiap minggu. Sisa pakan dikumpulkan ± 15 menit setelah pemberian untuk menghitung konsumsi pakan harian. Penimbangan bobot ikan dilakukan secara individual setiap minggu menggunakan timbangan digital ($\pm 0,01$ g). Parameter pertumbuhan yang diukur meliputi penambahan bobot (*weight gain*/WG = $W_t - W_o$), rasio konversi pakan (*feed conversion ratio*/FCR = jumlah pakan yang dikonsumsi dibagi penambahan bobot ikan), dan tingkat kelulushidupan (*survival rate*/SR = $N_t/N_o \times 100\%$).

Persiapan pakan perlakuan dilakukan dengan mencampurkan serbuk ekstrak dari isi kapsul ke dalam pakan komersial yang telah digiling halus, menggunakan gelatin 2% (v/v) sebagai pengikat. Campuran tersebut dibentuk menggunakan pakan yang ditambahkan vitamin B kompleks ± 200 mg/kg pakan, sedangkan kontrol negatif menggunakan pakan tanpa bahan aktif, keduanya melalui proses yang sama untuk menjaga keseragaman antar perlakuan.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA pada taraf kepercayaan 95% ($p < 0,05$) untuk menilai perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Apabila ditemukan perbedaan yang bermakna, analisis dilanjutkan dengan uji post-hoc Tukey atau Duncan untuk mengidentifikasi kelompok mana yang berbeda secara nyata satu sama lain. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak IBM SPSS Statistics versi 26.0, sedangkan pembuatan grafik dan tabulasi data dilakukan dengan Microsoft Excel 365.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Daun Pepaya California

Proses ekstraksi daun pepaya California menggunakan metode maserasi dengan etanol 96% sebagai pelarut menghasilkan 112,25 gram ekstrak kering dari 1000 gram simplisia, setara dengan rendemen sebesar 11,23%. Angka rendemen tersebut menunjukkan proses ekstraksi berlangsung baik karena memenuhi kriteria rendemen ekstrak yang baik ($>10\%$) (Salsabila, 2024). Penggunaan etanol 96% dinilai efektif dalam menarik senyawa metabolit sekunder karena mampu melarutkan senyawa dengan tingkat kepolaran berbeda serta meningkatkan penetrasi pelarut ke dalam jaringan simplisia (Fathin, 2022). Temuan ini sejalan dengan laporan Regita (2024) yang menyatakan bahwa etanol 96% menghasilkan nilai rendemen yang lebih tinggi dibandingkan etanol 70%.



Gambar 3. Ekstrak Kering Daun Pepaya *California*

Skrining Fitokimia

Uji skrining fitokimia dilaksanakan secara kualitatif terhadap ekstrak etanol daun pepaya California dengan tujuan mengidentifikasi kelompok senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Pengujian ini dilakukan berdasarkan pengamatan terhadap perubahan warna atau pembentukan endapan yang terjadi setelah penambahan pereaksi spesifik (Feronia *et al.*, 2022). Hasil skrining menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya California mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, terpenoid, dan fenol, yang semuanya memberikan hasil positif.

Uji Evaluasi Kapsul

Organoleptik

Pengamatan organoleptik menunjukkan bahwa formula F1, F2, dan F3 berwarna hijau dengan aroma khas perpaduan daun pepaya dan teh, sementara formula F0 tampak berwarna putih dengan aroma khas sediaan obat. Perbedaan tersebut dipengaruhi oleh penambahan ekstrak daun pepaya California pada formula perlakuan. Pada sediaan kapsul, seluruh formula menunjukkan bentuk dan tampilan yang relatif seragam, sehingga menunjukkan proses pengisian kapsul berlangsung baik. Penggunaan cangkang kapsul juga mampu menutupi rasa dan aroma khas ekstrak daun pepaya sehingga meningkatkan kenyamanan penggunaan sediaan (Ansel *et al.*, 2011).



Gambar 4. Kapsul Ekstrak Daun Pepaya *California*

Uji Sifat Alir

Pengujian sifat alir menunjukkan bahwa semua formula menghasilkan waktu alir dibawah 10 detik sehingga memenuhi persyaratan sifat alir yang baik. Formula F0 memiliki kecepatan alir tertinggi sebesar 5,19 g/detik, sedangkan formula F2 menunjukkan nilai terendah sebesar 3,32 g/detik. Hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar formula ($p < 0,05$), yang menunjukkan bahwa variasi komposisi memengaruhi sifat fisik granul. Meskipun demikian, seluruh formula masih memiliki kemampuan alir yang cukup baik untuk proses pengisian kapsul. Setelah dilakukan cycling test, terjadi peningkatan waktu alir pada seluruh formula yang menunjukkan penurunan sifat alir akibat pengaruh suhu dan kelembapan selama penyimpanan (Wahyu, 2026).



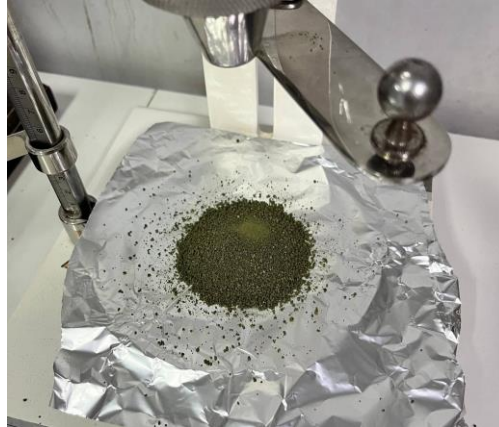
Gambar 5. Evaluasi Sifat Alir Granul Ekstrak Daun Pepaya California

Uji Sudut Istirahat

Pengujian sudut istirahat menunjukkan bahwa semua formula menghasilkan nilai kurang dari 30° , yaitu F0 sebesar $24,70^\circ$, F1 sebesar $26,80^\circ$, F2 sebesar $29,43^\circ$, dan F3 sebesar $26,33^\circ$. Nilai nilai tersebut menandakan seluruh granul memiliki sifat alir yang baik dengan sudut istirahat granul $< 30^\circ$ tergolong dapat mengalir secara bebas (Andi, 2023). Hasil uji ANOVA One Way menghasilkan nilai signifikansi $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar formula. Formula F0 memiliki sudut istirahat terendah, sedangkan F2 menunjukkan nilai tertinggi. Nilai sudut istirahat yang rendah menunjukkan kecilnya gaya kohesi antar partikel sehingga granul lebih mudah mengalir (Wahyu, 2026).

Setelah dilakukan cycling test, nilai sudut istirahat seluruh formula mengalami perubahan menjadi F0 sebesar $20,2^\circ$, F1 sebesar $20,6^\circ$, F2 sebesar $19,4^\circ$, dan F3 sebesar $20,2^\circ$. Nilai tersebut masih menunjukkan sifat alir yang baik. Perubahan hasil pengujian diduga dipengaruhi oleh perbedaan massa sampel sebelum dan sesudah cycling test, sehingga memengaruhi struktur dan distribusi partikel. Selain itu, nilai sudut istirahat yang kecil

menunjukkan bahwa ukuran partikel granul relatif seragam dan kadar air granul masih stabil sehingga tidak menyebabkan penggumpalan (Wahyu, 2026).



Gambar 6. Evaluasi Sudut Istirahat Granul Ekstrak Daun Pepaya California

Uji Susut Pengerinan

Uji susut pengerinan bertujuan untuk mengukur kadar air granul, dimana apabila kadar air yang berlebihan dapat memengaruhi stabilitas dan sifat alir sediaan (Annisa, 2020). Dari hasil pengujian menunjukkan bahwa nilai rata-rata susut pengerinan pada F0 sebesar 10,725%, F1 sebesar 11,75%, F2 sebesar 6,55%, dan F3 sebesar 11,95%. Uji ANOVA One Way diperoleh nilai signifikansi $p < 0,05$ yang membuktikan adanya perbedaan signifikan antar formula.

Formula F2 menunjukkan nilai LOD paling rendah, yang berarti memiliki kadar air terkecil dan tingkat kekeringan terbaik di antara semua formula. Sebaliknya, F1 dan F3 menunjukkan nilai LOD tertinggi ($>11\%$) yang mengindikasikan kadar air granul masih cukup tinggi. Kadar air yang tinggi dapat menyebabkan granul menjadi lembap, mudah menggumpal, serta menurunkan kemampuan alir granul saat proses pengemasan (Annisa, 2020).

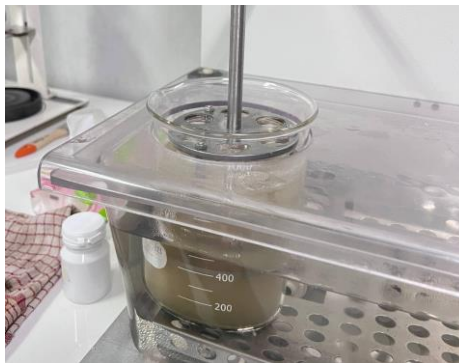


Gambar 7. Evaluasi Susut Pengerinan Granul Ekstrak Daun Pepaya California

Uji Waktu Hancur

Seluruh formula memiliki waktu hancur berkisar antara 3–4 menit, jauh di bawah batas maksimal 15 menit sesuai ketentuan Farmakope Indonesia edisi VI. Cepatnya disintegrasi kapsul mencerminkan kemampuan pelepasan zat aktif yang baik ke dalam saluran pencernaan. Cepatnya waktu hancur dipengaruhi oleh penggunaan Sodium Starch Glycolate (SSG) sebagai disintegran yang bekerja melalui mekanisme swelling sehingga mempercepat pecahnya kapsul saat kontak dengan cairan (Afina, 2024).

Formulasi F1 dan F2 menunjukkan waktu hancur sedikit lebih cepat dibandingkan formula lainnya, namun perbedaannya tidak terlalu besar secara praktis. Uji ANOVA One Way memperoleh nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan perbedaan bermakna antar formula. Keseragaman waktu hancur antar formula diduga dipengaruhi oleh penggunaan komposisi bahan yang relatif sama pada setiap formula (Kiki, 2026). Waktu hancur yang cepat penting untuk mendukung pelepasan zat aktif dan meningkatkan bioavailabilitas sediaan kapsul (Wini, 2025).



Gambar 8. Evaluasi Waktu Hancur Kapsul Ekstrak Daun Pepaya California

Uji Keragaman Bobot

Hasil pengukuran keragaman bobot menunjukkan nilai rata-rata bobot relatif untuk F0, F1, F2, dan F3 secara berurutan sebesar 0,89; 0,99; 1,01; dan 0,98. Formula 1, Formula F1, F2, dan F3 menunjukkan bobot yang mendekati nilai teoritis, sedangkan F0 menghasilkan bobot yang lebih rendah dari yang diharapkan.

Nilai %RSD menunjukkan tingkat variasi bobot antar kapsul. Formula 3 memiliki nilai %RSD paling kecil yaitu 1,02%, diikuti Formula 1 sebesar 1,70%, yang menunjukkan keseragaman bobot yang sangat baik. Berdasarkan persentase deviasi bobot, Formula F1, F2, dan F3 memenuhi syarat keseragaman karena penyimpangan seluruh kapsulnya berada di bawah 7,5% (Iqbal, 2024). Sebaliknya, Formula 0 tidak memenuhi persyaratan karena terdapat kapsul dengan deviasi lebih dari 15%. Variasi bobot antar formula diduga dipengaruhi oleh proses pengisian kapsul secara manual sehingga homogenitas pengisian belum sepenuhnya konsisten (Iqbal, 2024).

Cycling Test

Uji cycling test dilakukan untuk mengkaji kestabilan fisik sediaan dalam menghadapi fluktuasi suhu ekstrem, yakni dengan penyimpanan bergantian pada suhu 2°C dan 40°C selama enam siklus (Zubaydah et al., 2022). Hasil pengamatan organoleptik menunjukkan bahwa Formula F0 relatif stabil karena tidak mengalami perubahan warna dan bau, meskipun tekstur menjadi lebih padat dan sedikit menggumpal setelah cycling test. Sementara itu, Formula F1 hingga F3 menunjukkan perubahan fisik yang lebih nyata, yaitu warna menjadi lebih hijau, cangkang kapsul menjadi rapuh, serta serbuk menggumpal dan lebih padat. Perubahan tersebut menunjukkan adanya ketidakstabilan fisik akibat pengaruh suhu dan kelembapan selama penyimpanan (M. Fadhli, 2025). Ketidakstabilan sediaan dapat ditandai dengan perubahan warna, bentuk, bau, maupun tekstur yang dapat memengaruhi mutu, efektivitas, dan keamanan sediaan farmasi (Oktami et al., 2021; Saputro et al., 2021).

Hasil ini menunjukkan bahwa kondisi penyimpanan memiliki pengaruh penting dalam menjaga stabilitas kapsul ekstrak daun pepaya California. Oleh karena itu, diperlukan penggunaan wadah penyimpanan yang mampu melindungi sediaan dari paparan suhu dan kelembapan, seperti kemasan blister aluminium foil atau wadah tertutup dengan zat pengering untuk menjaga mutu dan kestabilan kapsul selama penyimpanan (Dita, 2019).

Uji Efektivitas Terhadap Zebrafish

Pertumbuhan Zebrafish (Danio rerio)

Hasil penelitian mengonfirmasi bahwa pemberian kapsul ekstrak daun pepaya California memberikan pengaruh positif terhadap pertumbuhan zebrafish. Analisis ANOVA menghasilkan nilai signifikansi $p < 0,05$, yang menegaskan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dalam hal peningkatan berat badan ikan. Kelompok F3 menunjukkan rata-rata pertumbuhan tertinggi dibandingkan kelompok lainnya, sehingga dapat diduga bahwa formulasi pada F3 mampu meningkatkan efisiensi metabolisme dan pemanfaatan nutrisi secara lebih optimal.



Gambar 9. Pertumbuhan Berat Badan Pada Ikan Zebra

Nilai pertumbuhan berat mutlak (Weight Gain/WG) menunjukkan tren peningkatan seiring bertambahnya konsentrasi ekstrak. Kelompok F0 memperoleh WG sebesar 0,022 g, F1 sebesar 0,028 g, F2 sebesar 0,044 g, dan F3 sebesar 0,070 g. Kontrol negatif (K-) mencatatkan WG terendah sebesar 0,016 g, sementara kontrol positif (K+) menghasilkan 0,040 g. Data ini memperlihatkan bahwa formulasi F3 memberikan efek pertumbuhan yang melampaui kontrol positif maupun formula lainnya. Peningkatan berat badan zebrafish ini diduga erat kaitannya dengan sinergi senyawa-senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun pepaya California, seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan enzim papain. Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang mampu meningkatkan efisiensi metabolisme dan melindungi sel dari kerusakan akibat stres oksidatif, sehingga energi yang bersumber dari pakan dapat dimanfaatkan secara optimal untuk mendukung pertumbuhan jaringan tubuh (Nisa et al., 2019). Selain itu, saponin berperan dalam meningkatkan aktivitas enzim pencernaan dan penyerapan nutrisi di usus sehingga efisiensi penggunaan pakan menjadi lebih baik (Setiawan dkk., 2024). Senyawa alkaloid dalam daun pepaya juga diduga berperan dalam meningkatkan respons fisiologis terhadap konsumsi pakan melalui stimulasi sistem saraf yang berkaitan dengan peningkatan nafsu makan dan aktivitas metabolisme (Sari, 2024). Enzim papain yang terkandung dalam daun pepaya California membantu proses pemecahan protein pakan menjadi bentuk yang lebih sederhana dan mudah diserap oleh tubuh ikan, sehingga asam amino yang tersedia dapat digunakan secara optimal untuk pembentukan jaringan dan penambahan massa tubuh. Kondisi tersebut memungkinkan peningkatan pemanfaatan asam amino untuk pembentukan jaringan tubuh dan penambahan massa badan (M. Bangun, 2021).

Hasil ini sejalan dengan penelitian Defy (2025) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya fermentasi pada pakan ikan nila mampu meningkatkan pertumbuhan dan kelangsungan hidup ikan secara bermakna. Penelitian lain oleh Irfan (2025) menyatakan bahwa zebrafish memiliki kepekaan fisiologis yang tinggi terhadap perubahan komposisi nutrisi pada pakan, sehingga pemberian ekstrak daun pepaya dapat menghasilkan efek biologis yang nyata terhadap peningkatan berat badan.

Konsumsi Pakan Zebrafish

Pengamatan terhadap konsumsi pakan menunjukkan variasi yang jelas antar kelompok perlakuan. Kelompok F3 memiliki tingkat konsumsi pakan tertinggi, sedangkan kelompok K- menunjukkan konsumsi pakan terendah. Uji ANOVA menghasilkan nilai $p < 0,05$, yang membuktikan bahwa perlakuan memberikan pengaruh signifikan terhadap tingkat konsumsi pakan zebrafish. Tingginya konsumsi pada kelompok F3 mengindikasikan bahwa keberadaan ekstrak daun pepaya California tidak menurunkan palatabilitas pakan, bahkan cenderung

mendorong peningkatan konsumsi pada dosis tertentu. Sebagaimana dikemukakan oleh Satria *et al.* (2022), jumlah total konsumsi pakan merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi pertumbuhan ikan. Konsumsi pakan yang rendah dapat menyebabkan pertumbuhan menjadi kurang optimal dan meningkatkan risiko kematian ikan.

Selain dipengaruhi oleh jenis dan palatabilitas pakan, konsumsi pakan juga sangat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis ikan serta kualitas lingkungan pemeliharaan. Chilmawati *et al.* (2018) menyatakan bahwa kondisi stres dapat menyebabkan penurunan nafsu makan yang berdampak negatif terhadap pertumbuhannya. Dalam penelitian ini, kandungan senyawa bioaktif ekstrak daun pepaya diduga memiliki efek adaptogenik yang membantu menstabilkan kondisi fisiologis ikan, sehingga konsumsi pakan tetap terjaga dan pertumbuhan dapat berlangsung lebih optimal.

Tingkat Kelulushidupan (Survival Rate/SR)

Hasil pengamatan memperlihatkan tingkat kelulushidupan zebrafish selama penelitian tergolong tinggi selama masa penelitian. Kelompok K-, F0, F1, dan F3 menunjukkan nilai Survival Rate (SR) sebesar 100%, sedangkan kelompok F2 sebesar 80% dan K+ sebesar 60%. Meski demikian, hasil ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok pada parameter kematian ($p > 0,05$), sehingga semua perlakuan dapat dinyatakan relatif aman dan tidak bersifat toksik bagi zebrafish.

Kematian ikan pada penelitian ini terjadi pada akhir masa pemeliharaan, yaitu hari ke-22 pada kelompok K+ dan hari ke-27 pada kelompok F2. Hal ini menunjukkan bahwa kematian ikan kemungkinan lebih dipengaruhi oleh stres jangka panjang atau kondisi lingkungan pemeliharaan dibandingkan proses adaptasi awal. Nasir dan Khalil (2016) menyatakan bahwa kematian ikan pada akhir pemeliharaan dapat dipengaruhi oleh stres, akumulasi sisa pakan dan feses, serta kemungkinan adanya infeksi parasit. Tingginya nilai SR pada sebagian besar kelompok mengindikasikan bahwa kualitas air dan kondisi pemeliharaan selama penelitian berlangsung dalam keadaan yang baik. Fitriadi *et al.* (2014) menjelaskan bahwa kualitas air yang optimal sangat krusial dalam mendukung pertumbuhan dan kesehatan ikan. Selain itu, kandungan senyawa bioaktif dalam pakan diduga membantu memperkuat ketahanan ikan terhadap tekanan lingkungan sehingga tingkat kelulushidupan tetap terjaga pada level yang tinggi.

Kelompok F0, F1, dan F3 menunjukkan tingkat kelulushidupan sebesar 100%, yang mengindikasikan bahwa formulasi kapsul ekstrak daun pepaya California tidak memberikan efek toksik dan berpotensi membantu mempertahankan kondisi fisiologis ikan selama pemeliharaan. Sebaliknya, nilai SR terendah pada kelompok K+ sebesar 60% menunjukkan bahwa perlakuan kontrol positif belum mampu memberikan perlindungan yang optimal terhadap stres lingkungan. Dengan demikian, hasil penelitian ini mendukung potensi kapsul ekstrak daun pepaya California sebagai suplemen herbal penambah nafsu makan yang mampu mendukung pertumbuhan sekaligus mempertahankan kelulushidupan zebrafish (*Danio rerio*).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Formulasi kapsul ekstrak daun pepaya California (*Carica papaya* L.) berhasil dikembangkan dengan metode granulasi basah menggunakan MCC, maltodekstrin, SSG, magnesium stearat, dan talkum. Hasil evaluasi sediaan menunjukkan seluruh formula memenuhi persyaratan evaluasi fisik, dengan waktu hancur 3–4 menit dan susut pengeringan <15%. Formula F2 memiliki karakteristik fisik paling optimal, sedangkan uji stabilitas menunjukkan adanya penurunan sifat fisik pada semua formula setelah perlakuan suhu ekstrem. Pengujian praklinik pada zebrafish menunjukkan kapsul ekstrak daun pepaya California berpotensi meningkatkan berat badan secara signifikan ($p < 0,05$), dengan formula F3 memberikan hasil peningkatan berat badan tertinggi. Nilai kelulushidupan yang tinggi ($\geq 80\%$) menunjukkan sediaan relatif aman. Berdasarkan seluruh data tersebut, kapsul ekstrak daun pepaya California berpotensi sebagai agen peningkat berat badan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Bandung atas dukungan fasilitas selama pelaksanaan penelitian ini. Artikel ini merupakan bagian dari skripsi penulis yang berjudul "Formulasi Kapsul Ekstrak Daun Pepaya California (*Carica papaya* L.) sebagai Suplemen Herbal Penambah Nafsu Makan dan Uji Efektivitas Menggunakan Model Zebrafish (*Danio afinarerio*)".

DAFTAR REFERENSI

- Afina, A., Siswanto, A., & Suparman. (2024). Optimasi superdisintegran sodium starch glycolate, filler-binder Avicel PH 102, dan pemanis manitol dalam fast disintegrating tablet antasida. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 21(2).
- Ansel, H. C., Allen, L. V., & Popovich, N. G. (2011). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* (9th ed., pp. 203–205). Lippincott Williams & Wilkins.
- Azis, M. A., Wardani, T. S., & Fitriawati, A. (2024). Uji aktivitas antibakteri ekstrak dan fraksi n-heksan, etil asetat, air kulit buah naga putih (*Hylocereus undatus*) terhadap *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12238. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 2(4), 41–56. <https://doi.org/10.61132/obat.v2i4.478>
- Bangun Mubaraq, M., Marzuki, M., & Azhar, F. (2021). Pengaruh penambahan serbuk daun pepaya (*Carica papaya*) pada pakan untuk meningkatkan pertumbuhan ikan lele. *Journal of Aquaculture Science*, 6(2), 83–92.
- Binawan. (2016). Hubungan nafsu makan, pengetahuan gizi dengan asupan energi, protein dan status gizi di Rumkital Dr. Mintohardjo tahun 2016. *Jurnal Impuls*, 1(1), 1–9.
- Chilmawati, D., Swastawati, F., Wijayanti, I., Ambaryanto, & Cahyono, B. (2018). Penggunaan probiotik guna peningkatan pertumbuhan ikan bandeng. *Saintek Perikanan*, 13(2), 119–125.
- Dewi, A., Pramiastuti, O., & Nurhidayati, L. G. (2024). Uji toksisitas ekstrak etanol temu blenyeh (*Curcuma purpurascens* Blume) terhadap ikan zebra (*Danio rerio*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 10(2), 169–177.
- Egawati, I. W., & Putri, D. U. (2025). Penambahan kunyit dalam pakan sebagai solusi alami dalam meningkatkan pertumbuhan ikan nila (*Oreochromis niloticus*). *Arborescent Journal*, 2(1), 1–7.
- Feronia, R. C., Trisina, J., & Tinambunan, I. (2022). Optimasi formula kapsul ekstrak etanol daun pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius* (Mill.) I. M. Johnst.). *FaST – Jurnal Sains dan Teknologi*, 6(2), 185–191.
- Fitriadi, B., & Nugrogo, R. A. (2014). Pengaruh recombinant growth hormone terhadap pertumbuhan ikan gurame. *Journal of Aquaculture Management and Technology*, 3(2), 77–85.
- Formulasi dan uji stabilitas sediaan face spray ekstrak etanol daun pepaya (Carica papaya L.)*. (2025). *Jurnal Riset Ilmu Kesehatan Umum dan Farmasi (JRIKUF)*, 3(1), 166–174. <https://doi.org/10.57213/jrikuf.v3i1.544>
- Iqbal, Z., Aisyah, A. N., Khairi, N., Ulfa, M., & Burhan, A. (2024). Formulasi kapsul ekstrak etanol daun sambung nyawa dengan PVP. *Media Farmasi*, 20(2).
- Irfan Nurfakhrurajab, Elfita, L., & Fitriana, N. (2025). Studi ikan zebra sebagai model obesitas dan hiperglikemia. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal*, 7(1), 31–42.
- Ismail, R., Supriati, H. S., & Raun, N. H. (2020). Uji efektivitas ekstrak etanol daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) sebagai analgetik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(2), 37–46. <https://doi.org/10.57214/jusika.v4i2.177>

- Jannah, N. I., Hatima, H., Maulia, D. R., Khairani, N., Zakilah, F., Rahasia, R., ... & Ningrum, A. U. P. (2026). Profil aktivitas farmakologis daun pepaya segar pada sistem saraf: Suatu kajian berdasarkan perbedaan konsentrasi. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 4(1), 28–37. <https://doi.org/10.61132/obat.v4i1.2010>
- Jayasinghe, C. D., et al. (2019). Toxicity assessment of herbal medicine using zebrafish embryos: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 7272808.
- Kurniarum, A., & Novitasari, R. A. (2016). Penggunaan tanaman obat tradisional untuk meningkatkan nafsu makan pada balita. *Jurnal Kebidanan dan Kesehatan Tradisional*, 1(1), 1–8.
- Lim, X. Y., Chan, J. S. W., Japri, N., Lee, J. C., & Tan, T. Y. C. (2021). Carica papaya L. leaf: A systematic scoping review on biological safety and herb-drug interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1–21.
- Luki, F. U., Killa, Y. M., & Lewu, L. D. (2023). Pengaruh pupuk organik cair buah terhadap pertumbuhan bibit tanaman pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Agro Indragiri (JAI)*, 8(1), 19–28.
- Muhammad Fadhli, Hafidz, M. C., & Latifah, N. (2025). Studi stabilitas sediaan suspensi obat pada kondisi suhu berbeda. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 3(4).
- Muhammad, N. A. (2023). Perbedaan daya antibakteri ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) varian Bangkok dan California. *Jurnal Medikah Utama*.
- Nasir, M., & Khalil, M. (2016). Pengaruh filter alami terhadap ikan mas. *Acta Aquatica*, 3(1), 33–39.
- Nisa, F. Z., Astuti, M., Haryana, S. M., & Murdiati, A. (2019). Antioxidant activity and total flavonoid of *Carica papaya* L. leaves with different varieties, maturity and solvent. *Agritech*, 39(1), 54–59.
- Oktami, E., Lestari, F., & Aprilia, H. (2021). Studi literatur uji stabilitas sediaan farmasi bahan alam. *Karya Ilmiah Unisba*, 72–77.
- Salsabila Adlina, S. N. V., Fauziah, N. S., & Endah, S. R. N. (2024). Potensi ekstrak daun kersen sebagai antioksidan. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 715–721.
- Saputro, M. R., Wardhana, Y. W., & Wathoni, N. (2021). Stabilitas hidrogel dalam penghantaran obat. *Majalah Farmasetika*, 6(5), 421–435.
- Sari, N. (2024). Toksisitas akut infusa daun pepaya Calina jantan (*Carica papaya* L.). *Current Biomedicine*. IPB.
- Satria, M. R. D., Chilmawati, D., Hastuti, S., & Subandiyono. (2022). Pengaruh Spirulina platensis pada ikan rainbow boesemani. *Jurnal Sains Akuakultur Tropis*, 6(1), 10–23.
- Setiawan, R., et al. (2024). Potential of California variety papaya leaf extract (*Carica papaya*). *BIOMEDICH Journal*.
- Uji aktivitas antidiare ekstrak etanol daun kelor (Moringa oleifera Lam.) terhadap mencit putih jantan (Mus musculus) yang diinduksi oleum ricini.* (2024). *Jurnal Riset Ilmu Kesehatan Umum dan Farmasi (JRIKUF)*, 2(2), 72–82. <https://doi.org/10.57213/jrikuf.v2i2.241>
- Wahyu Chusnul Chotimah. (2026). Evaluasi sifat alir serbuk dan granul parasetamol. *Maliki Interdisciplinary Journal*, 4(1), 194–198.

- Wardoyo, E. R. P., Oktavia, V., & Turnip, M. (2024). Keragaman pepaya (*Carica papaya* L.) di Kotamadya Pontianak berdasarkan karakter morfologi. *Jurnal Biologi Papua*, 16(1), 42–50.
- Wini Aulia Ika Muharromah, T. D. P. R., Elina, A. A., & Kawiyanto, J. (2025). Optimasi kapsul ekstrak temu putih. *Jurnal Farmasi IKIFA*, 4(1).
- Yahya, H. H., Fitriani, A. R., Nuari, I. C., Ratnasari, D., & Af'ida, N. K. (2024). Inovasi pembuatan suplemen herbal (gummy herbal) penambah nafsu makan anak di Desa Randuboto Kecamatan Sidayu Kabupaten Gresik. *Seminar Hasil Pengabdian Masyarakat dan Kuliah Kerja Nyata, Universitas Muhammadiyah Gresik*.
- Zubaydah, W. O. S., Novianti, R., & Indalifiany, A. (2022). Pengembangan dan pengujian sifat fisik sediaan spray gel dari ekstrak etanol batang *Etlingera rubroloba* menggunakan basis gel Na-CMC. *Journal Borneo: Science Technology and Health Journal*, 2(2), 38–49.