



**ENZIM PAPAİN DARI GETAH BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.)
SEBAGAI ANTIBIOFILM *Streptococcus mutans***

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**



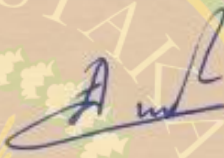
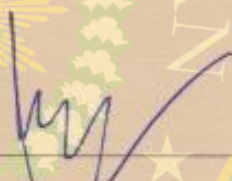


**Disusun Oleh:
Febrinda Ratu Mekha
1404015138**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul
**ENZIM PAPAIN DARI GETAH BUAH PEPAYA (*Carica papaya L.*)
SEBAGAI ANTIBIOFILM *Streptococcus mutans***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Febrinda Ratu Mekha, NIM 1404015138

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Iniding Gusmayadi, M.Si., Apt.		15-5-19
<u>Penguji I</u> Wahyu Hidayati, S.Si., M.Biomed.		14-03-2019
<u>Penguji II</u> Dra. Fitriani, M.Si.		05-03-2019
<u>Pembimbing I</u> Dr. Priyo Wahyudi, M.Si.		15-03-2019
<u>Pembimbing II</u> Hanifah Rahmi, S.Si., M.Biomed.		19-03-2019
Mengetahui :		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		21/3/19

Dinyatakan lulus pada tanggal: 16 Februari 2019

ABSTRAK

ENZIM PAPAIN DARI GETAH BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI ANTIBIOFILM *Streptococcus mutans*

Febrinda Ratu Mekha
1404015138

Obat kumur klorheksidin glukonat untuk pengobatan gigi dan mulut menimbulkan reaksi hipersentivitas, sehingga dilakukan penelitian enzim papain dari getah buah pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai pengobatan alternatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibiofilm *Streptococcus mutans* dari enzim papain getah buah pepaya (*Carica papaya* L.). Sebanyak 112 g getah buah pepaya disentrifugasi untuk memperoleh supernatan. Supernatan diendapkan dengan *phosphate buffer saline* pH 7 kemudian endapannya di *freeze drying* dan diperoleh hasil sebesar 9,0773 g. Enzim papain diuji kadar protein dan aktivitas enzimnya, diperoleh hasil sebesar 108,85 µg/ml dan 5,12 U/ml. Uji antibiofilm menggunakan metode *microtiter biofilm assay* dengan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang 595 nm. Hasil uji menunjukkan enzim papain dari getah buah pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas sebagai antibiofilm terhadap *Streptococcus mutans* dengan IC₅₀ sebesar 479,73 µg/ml sedangkan IC₅₀ klorheksidin glukonat sebesar 1.023,29 µg/ml, dan potensi relatif enzim papain sebesar 2,1330 kali dari klorheksidin glukonat, sehingga enzim papain dari getah buah pepaya lebih baik dibanding klorheksidin glukonat.

Kata kunci: Papain, Getah Buah Pepaya (*Carica papaya* L.), Klorheksidin Glukonat, Antibiofilm, *Streptococcus mutans*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul: **ENZIM PAPAIN DARI GETAH BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI ANTIBIOFILM *Streptococcus mutans*.**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si. selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt. selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA.
7. Bapak Zainul Islam, M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik atas dukungan dan arahan serta bimbingannya.
8. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si. selaku Pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Ibu Hanifah Rahmi, M. Biomed selaku Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. Kedua orang tua saya yang selalu mendoakan dan memberi dukungan baik secara moral maupun materil.
11. Seluruh Dosen serta staf dan karyawan FFS UHAMKA.
12. Seluruh staf laboratorium kampus FFS UHAMKA beserta seluruh asisten dosen yang telah meluangkan waktunya dan turut membantu dalam teknis penelitian.
13. Rekan-rekan FFS UHAMKA angkatan 2014, terkhusus Dhearany Zahara selaku teman penelitian dan seluruh rekan-rekan Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Desember 2018

Penulis

DAFTAR ISI

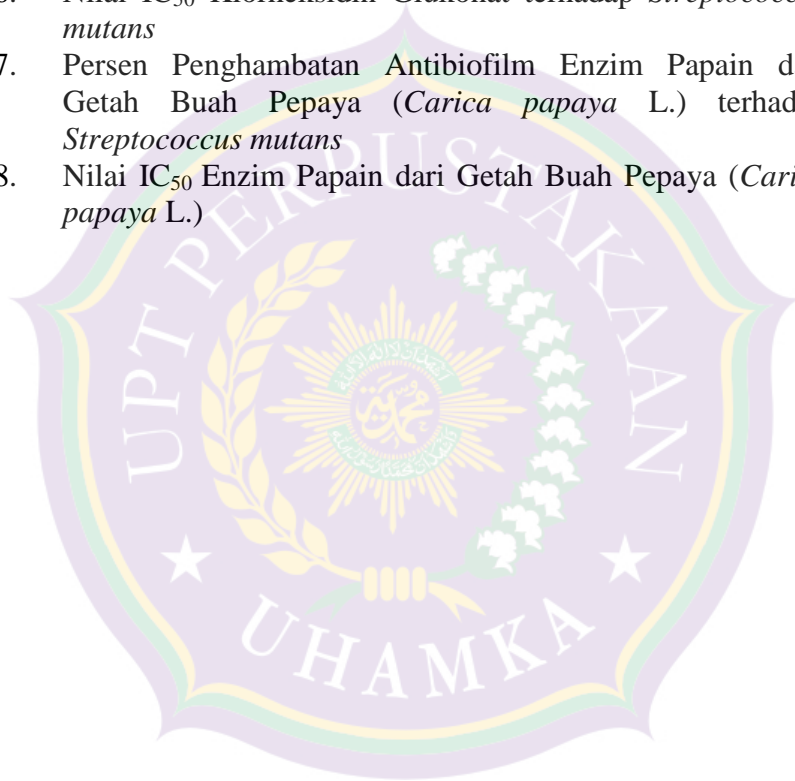
	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	4
2. <i>Streptococcus mutans</i>	5
3. Biofilm	6
4. Klorheksidin glukonat	7
5. Enzim Papain	8
6. Metode <i>Microtiter biofilm assay</i>	9
B. Kerangka Berfikir	10
C. Hipotesis	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
1. Tempat Penelitian	12
2. Waktu Penelitian	12
B. Alat dan Bahan Penelitian	12
1. Alat Penelitian	12
2. Bahan Penelitian	12
C. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi Buah Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	13
2. Karakterisasi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	13
3. Pembuatan Larutan Uji	13
4. Pengambilan Getah dari Buah Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	14
5. Preparasi Enzim Papain dari Getah Buah Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	14
6. Uji kadar Protein	15
7. Uji Aktivitas Enzim	16
8. Uji Antibiofilm	17
9. Analisis Data	20
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	21
A. Determinasi Buah Pepaya (<i>Carica papaya L.</i>)	21
B. Hasil Karakterisasi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	21

	Halaman
C. Hasil Preparasi enzim papain dari getah buah pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	21
D. Hasil Uji Kadar Protein	23
E. Hasil Uji Aktivitas Enzim	24
F. Hasil Uji Antibiofilm	25
BAB V	
SIMPULAN DAN SARAN	29
A. Simpulan	29
B. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN-LAMPIRAN	34



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rincian Perolehan Getah Pepaya dari tiap Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	22
Tabel 2. Hasil Preparasi Enzim Papain dari Getah Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	22
Tabel 3. Kadar Protein Enzim Papain dari Getah Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	23
Tabel 4. Aktivitas Enzim Papain dari Getah Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	24
Tabel 5. Persen penghambatan Antibiofilm Klorheksidin Glukonat terhadap <i>Streptococcus mutans</i>	26
Tabel 6. Nilai IC ₅₀ Klorheksidin Glukonat terhadap <i>Streptococcus mutans</i>	26
Tabel 7. Persen Penghambatan Antibiofilm Enzim Papain dari Getah Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.) terhadap <i>Streptococcus mutans</i>	27
Tabel 8. Nilai IC ₅₀ Enzim Papain dari Getah Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	27



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Penelitian	34
Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	35
Lampiran 3. Hasil Identifikasi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia	36
Lampiran 4. Sertifikat Standar <i>Bovine Serum Albumin</i>	37
Lampiran 5. Mikroskopis <i>Streptococcus mutans</i>	38
Lampiran 6. Perolehan Getah Pepaya dari tiap Buah Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	39
Lampiran 7. Skema Preparasi Enzim Papain	41
Lampiran 8. Hasil Preparasi Enzim	42
Lampiran 9. Perhitungan Rendemen	43
Lampiran 10. Skema Uji Kadar Protein	44
Lampiran 11. Hasil Uji Kadar Protein	46
Lampiran 12. Skema Uji Aktivitas Enzim	48
Lampiran 13. Hasil Uji Aktivitas Enzim	50
Lampiran 14. Skema Pembuatan medium BHI agar dan BHI cair	52
Lampiran 15. Skema Peremajaan Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	53
Lampiran 16. Skema Pewarnaan Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	54
Lampiran 17. Skema Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i>	55
Lampiran 18. Skema Uji Penghambatan Antibiofilm	56
Lampiran 19. Pembuatan Larutan Kontrol positif dan Sampel	57
Lampiran 20. Hasil Uji Penghambatan Antibiofilm	58
Lampiran 21. Alat Penelitian	62
Lampiran 22. Bahan Penelitian	65

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Salah satu penyakit yang sering terjadi pada gigi dan mulut adalah karies gigi. Menurut WHO (2003), anak-anak dan sebagian besar orang dewasa pernah menderita karies gigi. Survei Nasional Riskesdas (2007) menunjukkan, prevalensi karies gigi sebesar 46,5% dan yang mempunyai pengalaman karies gigi sebesar 72,1%. Tamrin dkk. (2014) menyatakan bahwa, ada hubungannya karies gigi dengan konsumsi makanan bersifat kariogenik dan kebiasaan menyikat gigi. Anak-anak adalah yang paling sering mengalami karies gigi karena ketidakteraturannya dalam menyikat gigi. Kebiasaan tersebut merupakan salah satu faktor pendukung terjadinya karies gigi.

Lombardi dan Mendis (2014) menyebutkan bahwa, karies gigi dipengaruhi oleh empat faktor utama yaitu permukaan gigi yang rentan, saliva, karbohidrat yang dapat difermentasi dari makanan, dan biofilm gigi. Karies gigi merusak jaringan gigi secara lokal oleh biofilm yang menempel pada gigi, sehingga menghasilkan gigi berlubang pada mahkota gigi. Samaranayake (2006) menyebutkan bahwa, 65% penyakit infeksi pada manusia disebabkan oleh organisme yang terbungkus biofilm. Biofilm merupakan interaksi mikroorganisme yang sel-selnya menempel satu sama lain pada permukaan terbungkus matriks polimer ekstraselular hasil dari produksi bakteri itu sendiri. Dalam pembentukannya, biofilm memiliki mekanisme yang spesifik yaitu, keterikatan pada permukaan, pembentukan koloni mikroorganisme, pembentukan struktur tiga dimensi, pembentukan biofilm, pematangan, dan detasemen atau penyebaran (Jamal *et al.* 2015). Lombardi dan Mendis (2014) mengatakan bahwa, mikroorganisme yang berperan dalam perkembangan karies gigi adalah bakteri *Streptococci viridans*.

Streptococcus mutans merupakan salah satu spesies dari *Streptococci viridans* (Lombardi dan Mendis 2014). Schuurs (2013) menyebutkan, bakteri *S. mutans* merupakan penyebab utama karies gigi pada umumnya. Bakteri *S. mutans* termasuk organisme kariogenik yang dapat memfermentasi karbohidrat dan memproduksi asam dalam kondisi pH rendah yaitu empat (Gupte 2012). Bakteri

S. mutans bertahan pada pelikel dan berkontribusi terhadap pembentukan biofilm (Lombardi dan Mendis 2014). Jumlah dan laju pembentukan biofilm bervariasi antara individu satu dengan yang lainnya karena perbedaan menyikat gigi, konsumsi gula, antimikroba, saliva, dan lainnya (Schuurs 2013). Peningkatan jumlah dan laju pembentukan biofilm dapat dikurangi dengan terapi singkat menggunakan antimikroba seperti klorheksidin (Samaranayake 2006).

Pemberton dan Gibson (2012) menyebutkan bahwa, produk yang mengandung Klorheksidin sering digunakan untuk pengobatan karena efeknya sebagai agen antimikroba topikal. Penggunaan Klorheksidin sebagai antimikroba secara luas dapat berpotensi menghasilkan reaksi hipersensitivitas. Selain menimbulkan reaksi hipersensitivitas, Klorheksidin juga memiliki potensi resistensi (Kostakioti *et al.* 2013). Adanya efek samping tersebut, maka pencarian pengobatan alternatif pada pengobatan karies gigi sangat diperlukan. Salah satunya dengan menggunakan enzim protease yaitu enzim papain. Van Steenis (2006) menyebutkan, daun muda dan terutama buah mentah pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki kandungan enzim papain.

Pepaya (*Carica papaya* L.) berasal dari keluarga *Caricaceae* yang memiliki banyak khasiat dalam pengobatan. Salah satu khasiat dari pepaya (*Carica papaya* L.) adalah sebagai antibakteri. Kining dkk. (2016) menyebutkan bahwa, ekstrak daun pepaya secara kualitatif mengandung alkaloid, tannin, steroid, dan flavonoid memiliki aktivitas sebagai antibakteri dengan respon hambatan kuat terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Selain sebagai antibakteri, ekstrak daun pepaya juga mampu menghambat perlekatan sel bakteri *P. aeruginosa* sebesar 41,176% pada konsentrasi 25%, suhu 37,5 °C dengan waktu kontak 45 menit, menghambat pertumbuhan biofilm sebesar 46,748% pada konsentrasi 25% v/v, suhu 50 °C dengan waktu kontak 3 hari, dan mampu mendegradasi biofilm sebesar 49,02% pada suhu 37,5 °C, waktu kontak 45 menit dengan konsentrasi 25% (v/v). Herliani (2018) menyebutkan, uji kadar hambat minimum enzim papain pada konsentrasi 30% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S.mutans*. Berdasarkan penelitian sebelumnya, enzim papain yang terkandung di dalam pepaya memiliki aktivitas sebagai antibakteri, sehingga penelitian terhadap enzim papain sebagai antibiofilm dapat dilakukan.

Enzim papain yang terkandung di dalam getah buah pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan enzim pengkatalis hidrolisis protein. Enzim papain sebagai enzim pengkatalis hidrolisis protein dapat memecahkan suatu protein (Toha 2011). Malle dkk. (2015) menyebutkan bahwa, enzim papain diisolasi dari getah buah pepaya (*Carica papaya* L.). Setelah diisolasi, enzim papain yang diperoleh dilakukan uji penghambatan pertumbuhan biofilm dengan metode *crystal violet biofilm assay* (Kining dkk. 2016). Ardani dkk. (2010) melakukan pengujian penghambatan pertumbuhan biofilm dengan menggunakan media *brain heart infusion* (BHI) + sukrosa 2% pada *microplate U bottom*, dan suspensi bakteri *S. mutans*. Kemudian dilakukan pembacaan *optical density* (OD) dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 595 nm.

B. Permasalahan Penelitian

Belum diketahui informasi ilmiah aktivitas antibiofilm *Streptococcus mutans* dari enzim papain getah buah pepaya (*Carica papaya* L.).

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibiofilm *Streptococcus mutans* dari enzim papain getah buah pepaya (*Carica papaya* L.).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian enzim papain dari getah buah pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai antibiofilm *Streptococcus mutans* diharapkan dapat digunakan dalam pengembangan obat herbal sebagai alternatif pengobatan penyakit gigi dan mulut.

DAFTAR PUSTAKA

- Amri E, Mamboya F. 2012. Papain, A Plant Enzyme of Biological Importance : A Review. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. **8**(2) : 99-104.
- Ardani M, Pratiwi SUT, Hertiani T. 2010. Efek Campuran Minyak Atsiri Daun Cengkeh dan Kulit Batang Kayu Manis sebagai Antiplak Gigi. *Majalah Farmasi Indonesia*. **21**(3) : 191-201.
- Arjuna A, Pratama WS, Sartini, Mufidah. Uji Pendahuluan Anti-Biofilm Ekstrak Teh Hijau dan The Hitam Pada *Streptococcus mutans* melalui Metode *Microplate Plate*. *Jurnal Farmasi Galenika*.**4**(1) : 44-49.
- Bendaoud M, Vinogradov E, Balashova NV, Kadouri DE, Kachlany SC, Kaplan JB. 2011. Broad-Spectrum Biofilm Inhibition by *Kingella kingae* Exopolysaccharide. *Journal of Bacteriology*. **193**(15): 3879-3886.
- Bintang M. 2010. *Biokimia Teknik Penelitian*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 103, 175,178.
- Cappuccino JG, Sherman N. 2011. *Microbiology a Laboratory Manual*. Pearson. San Fransisco. Hlm. 69.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 1*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 51-52.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 896.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Riset Kesehatan Dasar (RIKESDAS) 2007*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 142.
- Facklam R. 2002. What Happened to the *Streptococci* : Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. *Clinical Microbiology Reviews*. **15**(4) : 613-630.
- Fitri L, Yasmin Y. 2011. Isolasi dan Pengamatan Morfologi Koloni Bakteri Kitinolitik. *Jurnal Ilmiah Pendidikan Biologi*. **3**(2) : 20-25.
- Geantaresa E, Supriyanti FMT. 2010. Pemanfaatan Ekstrak Kasar Papain Sebagai Koagulan Pada Pembuatan Keju *Cottage* Menggunakan Bakteri. *Jurnal Sains dan Teknologi Kimia*. **1**(1) : 38-43.
- Gupte S. 2012. *The Short Textbook of Medical Microbiology for Dental Students*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. New Delhi. Hlm. 197, 200.
- Hean NY, Othman SNAM, Basar N, Jemon K. 2015. Antibiofilm and Antiadhesion Activities of *Phaleria macrocarpa* Against Oral *Streptococcus mutans*. *Jurnal Teknologi*. **77**(31) : 31-35.

- Herliani H. 2018. Efektifitas Enzim Bromelin dari Limbah Kulit Nanas (*Ananas comosus*) dan Enzim Papain dari Getah Pepaya (*Carica papaya*) Sebagai Bahan Anti Plak dalam Obat Kumur. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA. Jakarta. Hlm. 30.
- Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Andleeb S. 2015. Bacterial Biofilm: Its Composition, Formation and Role in Human Infection. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. **4**(3) : 1-14.
- Kanisavaran ZM. 2008. Chlorheksidine Gluconate in Endodontics : An Update Review. *International Dental Journal*. **58** : 247-257.
- Kaplowltz GJ, Cortell M. 2008. *Chlorhexidine A Multi-Functional Antimicrobial Drug*. Academy of Dental Therapeutics and Stomatology. Chesterland. Hlm. 2,4,5.
- Kining E, Falah S, Nurhidayat N. 2016. Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* secara *In Vitro*. *Current Biochemistry*. **2**(3) : 150-163.
- Kolahi J, Soolari A. 2006. Rinsing with Chlorheksidine Gluconate Solution After Brushing and Flossing Teeth : A Systematic Review of Effectiveness. *Quintessence International*. **37**(8) : 605-612.
- Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. 2013. Bacterial Biofilms : Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. **3** : 1-23.
- Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. 2013. The Virulence of *Streptococcus mutans* and the Ability to Form Biofilms. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. **33**: 499-515.
- Kusumadjaja AP, Dewi RP. 2005. Penentuan Kondisi Optimum Enzim Papain dari Pepaya Burung Varietas Jawa (*Carica papaya*). *Indonesian Journal of Chemical Research*. **5**(2) : 147-151.
- Lemos JA, Quivey RG, Jr, Hyun Koo, Abranches J. 2013. *Streptococcus mutans* : A New Gram-Positive?. *Microbiology*. **159** : 436-445.
- Lombardi L, Mendis R. 2014. Pathology of Dental Caries. Dalam: Warnakulasuriya S, Tilakaratne WM (Eds.). *Oral Medicine and Pathology: A Guide to Diagnosis and Management*. Jaypee Brothers Publishers (P) Ltd. New Delhi. Hlm. 25-27.
- Malle D, Telussa I, Lasamahu AA. 2015. Isolasi dan Karakterisasi Papain dari Buah Pepaya (*Carica papaya L*) Jenis Daun Kipas. *Indonesian Journal of Chemical Research*. **2** : 182-189.

- Ningrum DW, Kusrini D, Fachriyah E. 2017. Uji Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Ekstrak Etanol Daun Johar (*Senna siame Lamk*). *Jurnal Kimia dan aplikasi*. **20**(3) : 123-129.
- Nishimura J, Saito T, Yoneyama H, Bai LL, Okumura K, Isogai E. 2012. Biofilm Formation by *Streptococcus mutans* and Related Bacteria. *Advances in Microbiology*. **2** : 208-215.
- Pemberton MN, Gibson J. 2012. Chlorhexidine and Hypersensitivity Reactions in Dentistry. *British Dental Journal*. **213**(11) : 557-550.
- Permanasari DA, Sakinah EN, Santosa A. 2016. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers) sebagai Penghambatan Pembentukan Biofilm Bakteri *Salmonella typhi*. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. **2**(2) : 24-27.
- Permata DA, Ikhwan H, Aisman. 2016. Aktivitas Proteolitik Papain Kasar Getah Buah Pepaya dengan Berbagai Metode Pengeringan . *Jurnal Teknologi Pertanian Andalas*.**20**(2) : 58-64.
- Pierce CG, Uppuluri P, Tummala S, Ribot JLL. 2010. A 96 Well Microtiter Plate based Method for Monitoring Formation and Antifungal Susceptibility Testing of *Candida albicans* Biofilms. *Journal of Visualized Experiments*. (44) : 1-4.
- Pleszczynska M, Wiater A, Bachanek T, Szczodrak J. 2017. Enzymes in Therapy of Biofilm-related Oral Diseases. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. **64**(3) :337-346.
- Priyanto. 2010. *Farmakologi Dasar untuk Mahasiswa Farmasi dan Keperawatan*. Leskonfi. Depok. Hlm. 83.
- Promega Corporation. 2012. *Protocol and Applications Guide Buffers for Biochemical Reactions*. www.promega.com. Diakses 5 Juli 2018.
- Rusdi NK, Sediarto, Fadila SH. 2010. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etanol 70% dari Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Farmasains*. **1**(2): 89-94.
- Samaranayake L. 2006. *Essential Microbiology for Density Third Edition*. Churchill Livingstone Elsevier. London. Hlm. 269, 272.
- Schuurs A. 2013. *Pathology of The Hard Dental Tissues First Edition*. Wiley Blackwell Publishing Ltd. Amsterdam. Hlm.124, 125, 144.
- Sebayang F. 2006. Imobilisasi Enzim Papain dari Getah Pepaya dengan Alginat. *Jurnal Komunikasi Penelitian*. **18**(2) : 34-38.
- Sholichah NA, Aulanni'am, Mahdi C. 2012. Efek Terapi Ekstrak Air Daun Kedondong (*Lannea coromandelica*) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Protease pada Ileum Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

- Inflammatory Bowel Disease (IBD) Akibat Paparan Indometasin. *Veterinaria medika*. **5**(3): 187-194.
- Sinaga E. 2012. *Biokimia Dasar*. PT ISFI Penerbit. Jakarta. Hlm. 145.
- Tamrin M, Afrida, Jamaluddin M. 2014. Dampak Konsumsi Makanan Kariogenik dan Kebiasaan Menyikat Gigi Pada Anak Sekolah. *Journal of Pediatric Nursing*. **1**(1) : Hlm. 14-18.
- Toha AHA. 2011. *Ensiklopedia Biokimia dan Biologi Molekuler*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 615, 616, 638, 664.
- Van Steenis, CGGJ. 2006. *Flora untuk Sekolah di Indonesia*. Terjemahan: Moeso Surjowinoto. PT Pradnya Paramita. Jakarta. Hlm. 302.
- Valle J, Re SD, Henry N, Fontaine T, Balaestrino D, Lambert PL. 2006. Broad-Spectrum Biofilm Inhibition by Secreted Bacterial Polysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **103**(33) : 12558-12563.
- Vij T, Prashar Y. 2015. A Review On Medicinal Properties of *Carica papaya* Linn. *Asian Pasific Journal of Tropical Disease*. **5**(1) : 1-6.
- Wassel MO, Khattab MA. 2017. Antibacterial Activity against *Streptococcus mutans* and Inhibition of Bacterial Induced Enamel Demineralization of Propolis, Miswak, and Chitosan Nanoparticles Based Dental Varnishes. *Journal of Advanced Research*. **8**(4): 387-392.
- Widyarti S. 2011. Isolasi Protein. Dalam: Astikawati (Ed.). *Biologi Molekular Prinsip Dasar Analisis*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 101, 104, 109.
- World Health Organization. 2003. *The World Health Report*. World Health Organization. Switzerland. Hlm. 164.
- Wijanarko A, Nur DF, Sahla M, Afnan NT, Utami TS, Hermansyah H. 2017. Production of A Biopesticide Based On A Cysteine Protease Enzyme from Latex and Papaya (*Carica papaya*) for *Spodoptera litura* in Red Chili Peppers (*Capsicum Annuum*). *International Journal of Technology*. **8** : 1455-1461.
- Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. 2015. *Carica papaya* Linn: An Overview. *International Journal of Herbal Medicine*. **2**(5) : 1-8.
- Yusriah, Kuswytasari ND. 2013. Pengaruh pH dan Suhu terhadap Aktivitas Protease *Penicillium* sp. *Jurnal Sains dan Seni Pomits*. **2**(1) : 2337-3520.