

***SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS KANDUNGAN
SENYAWA AKTIF *CARICA PUBESCENS*
TERHADAP INTERLEUKIN-8 PADA
PENYAKIT DIARE***

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Indry Saputri
1611304017**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

***SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS KANDUNGAN
SENYAWA AKTIF *CARICA PUBESCENS*
TERHADAP INTERLEUKIN-8 PADA
PENYAKIT DIARE***

NASKAH PUBLIKASI

Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Terapan Kesehatan
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta



**Disusun oleh:
Indry Saputri
1611304017**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS KANDUNGAN
SENYAWA AKTIF *CARICA PUBESCENS*
TERHADAP INTERLEUKIN-8 PADA
PENYAKIT DIARE**

NASKAH PUBLIKASI

Disusun oleh :

Indry Saputri

1611304017

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan pada
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis

Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta



Oleh:

Pembimbing : Nazula Rahma Shafriani, S.Si., M. Biomed

Tanggal : 13 November 2020

Tanda Tangan :

SYSTEMATIC REVIEW: ANALISIS KANDUNGAN SENYAWA AKTIF *CARICA PUBESCENS* TERHADAP INTERLEUKIN-8 PADA PENYAKIT DIARE¹⁾

Indry Saputri²⁾ Nazula Rahma Shafriani³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit diare masih menjadi persoalan global dengan derajat kesakitan dan kematian yang tinggi di berbagai negara, di Indonesia tahun 2013 tercatat bahwa diare masih merupakan penyebab kematian bayi yang terbanyak yaitu 46%, sedangkan dalam penyebab kematian untuk golongan usia anak 1-4 tahun disebabkan oleh diare sebanyak 25%. Salah satu tanaman yang berpotensi dijadikan sebagai sumber obat untuk penyakit diare adalah tanaman *Carica pubescens* karena mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tannin, fenol, dan saponin. **Tujuan Penelitian:** Untuk mengetahui efek dan mekanisme pemberian *Carica pubescens* sebagai imunomodulator terhadap interleukin-8 pada penyakit diare serta untuk mengetahui efektifitasnya sebagai obat antidiare. **Metode penelitian:** Metode yang digunakan adalah *systematic review* dengan menggunakan data sekunder dari literatur yang memenuhi kriteria dan relevan dengan masalah penelitian. Kriteria jurnal yaitu jurnal yang diterbitkan tahun 2011-2020, *full text*, dalam bahasi inggris dan Indonesia, serta merupakan penelitian eksperimental. Strategi penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang mengacu pada pola kerangka alat pencari yaitu PICO (*Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) dengan kata kunci yang digunakan adalah diare, *Carica pubescens*, dan interleukin-8. **Hasil Penelitian:** Terdapat kandungan senyawa aktif flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, fenol, dan triterpenoid pada *Carica pubescens* yang berperan terhadap interleukin-8 pada penyakit diare. Terdapat juga aktivitas antiinflamasi dengan adanya senyawa flavonoid yang menghambat dan memodulasi pelepasan sejumlah mediator inflamasi, serta efektif sebagai obat antidiare karena mampu berinteraksi langsung pada bakteri dengan menghambat pertumbuhan bakteri penyebab diare. **Simpulan:** Kandungan *Carica pubescens* dapat berperan dalam aktivitas *interleukin-8* sebagai antiinflamasi dan antidiare. **Saran:** Diperlukan metode penelitian lebih lanjut mengenai kandungan senyawa aktif *Carica pubescens* yang berperan langsung terhadap interleukin-8 pada penyakit diare.

Kata kunci : *Carica pubescens*, Interleukin-8, Antiinflamasi, Antibakteri
Kepustakaan : 83 buah (2000-2020)

Keterangan :

¹⁾ Judul skripsi

²⁾ Mahasiswa Teknologi Laboratorium Medis di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Teknologi Laboratorium Medis di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

A SYSTEMATIC REVIEW: ANALYSIS OF *CARICA PUBESCENS* ACTIVE COMPOUNDS CONTENT ON INTERLEUKIN-8 IN DIARRHEA DISEASE¹⁾

Indry Saputri²⁾ Nazula Rahma Shafriani³⁾

ABSTRACT

Background: Diarrhea still becomes global problem with high illness and mortality rates in many countries. In 2013, in Indonesia, the records shows that diarrhea becomes the highest maternal mortality cause namely 46%, while maternal mortality cause for children aged 1 – 4 years old due to diarrhea is 25%. One of the plants which is potential to be medicinal source for diarrhea is *Carica pubescens* because it contains flavonoid, alkaloid, tannin, phenol, and saponin. **Objective:** The study aims to investigate the effect and mechanism of *Carica pubescens* as immunomodulator on interleukin-8 in diarrhea disease and analyze the effectiveness of the *Carica pubescens* as anti-diarrhea medicine. **Method:** The method used in the study was systematic review by using secondary data from journals which fulfill the criteria and are relevant with study topic. The criteria of journals were 2011 – 2020 publication, text version, English and Bahasa Indonesia journals, and employing experimental literature, RCT, Post-test Only Control Group, clinical trial, comparative study, and cross-sectional study. The strategy of literature searching was by using keywords referring to PICO (Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome) framework and the keywords were diarrhea, *Carica pubescens*, and interleukin-8. **Result:** There was active compounds of flavonoid, alkaloid, tannin, phenol, saponin, and triterpenoid in *Carica pubescens* which played role on interleukin-8 in diarrhea disease. There was also anti-inflammation activities in which there was flavonoid compounds prohibiting and modulating some inflammation mediators' release as well as effectively playing roles as anti-diarrhea medicine because it is able to directly interact with bacteria by prohibiting bacteria growth causing diarrhea. **Conclusion:** *Carica pubescens* content can play roles in interleukin-8 activities as anti-inflammation and anti-diarrhea. **Suggestion:** Further study on *Carica pubescens* active compounds content which directly plays roles on interleukin-8 in diarrhea disease is needed.

Keywords : *Carica pubescens*, Interleukin-8, Anti-inflammation, Anti-bacterial
Bibliography : 83 items (2000-2020)

¹⁾Title

²⁾Student of Technology of Medical Laboratory Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾Lecturer of Technology of Medical Laboratory Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Diare adalah buang air besar (defekasi) yang tidak normal dengan tinja setengah cair dan kandungan air tinja lebih banyak dari biasanya (lebih dari 200 g atau 200 mL/24 jam) (Purwaningdyah, 2015). Magdarina (2010, dalam Hartati, 2018) menyebutkan bahwa penyakit diare juga masih menjadi persoalan global dengan derajat kesakitan dan kematian yang tinggi di berbagai negara. Begitupun di Indonesia, diare masih menjadi masalah kesehatan dan menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian pada bayi dan anak-anak (Muttaqin, *et al.*, 2016). Hasil laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 mencatat bahwa di Indonesia diare masih merupakan penyebab kematian bayi yang terbanyak yaitu 46%, sedangkan dalam penyebab kematian untuk golongan usia anak 1-4 tahun disebabkan oleh diare sebanyak 25% (Kemenkes RI, 2013). Tahun 2018 terjadi kejadian luar biasa (KLB) Diare sebanyak 10 kali yang tersebar di 8 provinsi, 8 kabupaten/kota. Kabupaten Tabanan dan Kabupaten Buru masing-masing terjadi 2 kali KLB. Jumlah penderita 756 orang dan kematian 36 orang (CFR 4,76%) (Kemenkes, 2018).

Kejadian diare secara terus menerus dapat menyebabkan malnutrisi, dehidrasi, dan peradangan pada saluran pencernaan. Peradangan terjadi apabila bakteri masuk dan berkembangbiak sehingga menyebabkan sel epitel hancur kemudian menyebar ke lamina propia, sampai terjadi nekrosis, perdarahan dan pembentukan pseudomembran di atas ulser. Akhirnya terjadi reaksi inflamasi dan

trombosis kapiler (Fitria, *et al.*, 2008). Semakin berat proses inflamasi yang terjadi di saluran pencernaan maka kadar interleukin-8 (IL-8) akan semakin meningkat (Long, *et al.*, 2010 dalam Anam, 2019). Oleh karena itu IL-8 dinilai cukup sensitif menilai kondisi inflamasi saluran cerna (Muzes, *et al.*, 2012 dalam Anam, 2019). Hal tersebut dibuktikan pada sebuah penelitian feses yang menunjukkan peningkatan kadar IL-8 pada pasien dengan infeksi saluran pencernaan karena *Clostridium* dengan gejala diare. Penelitian lainnya juga yang dilakukan oleh Zhen, *et al.* (2015) yang menyatakan bahwa pasien IBS-D (*Irritable Bowel Syndrome Diarrhea*) berkolerasi positif dengan produksi TNF- α dan IL-8.

Salah satu tanaman yang berpotensi dijadikan sebagai sumber obat adalah tanaman *Carica pubescens* (Hidayat, 2000). *Carica pubescens* adalah spesies yang diperkenalkan dari Andes, Amerika Selatan yang tumbuh pada ketinggian 2.000 meter di atas permukaan laut (mdpl), pada suhu rendah dan curah hujan yang tinggi. *Carica pubescens* tidak tumbuh dengan baik di lembah Dieng pada ketinggian \pm 1400 mdpl. Seperti di desa Kejajar, tetapi tumbuh sangat baik di puncak Dieng pada ketinggian \pm 2400 mdpl, seperti di desa Sembungan. Dengan demikian, semakin tinggi tempat di Dataran Tinggi Dieng semakin banyak *Carica pubescens* akan ditemukan karenanya memiliki rentang distribusi yang sempit (Laily, 2012).

Hasil isolasi pada *Carica papaya* menunjukkan teridentifikasinya metabolit sekunder berupa enzim

papain, alkaloid, pseudokarpain, glikosid, karposid dan saponin. Salah satu senyawa *Carica pubescens* adalah flavonoid berguna sebagai antioksidan, antimikrobia, antibakteri, antivirus (Harborne & Williams, 2000 dalam Sasongko, 2016), antiinflamasi, antialergi, antimutagenik, antiklastogenik, antikanker, dan antiplatelet (Setyawan & Darusman, 2008 dalam Sasongko, 2016).

Berdasarkan paparan di atas, maka penelitian ini penting dilakukan untuk menganalisis kandungan senyawa aktif *Carica pubescens* terhadap interleukin-8 pada penyakit diare.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini yaitu *systematic review*. *systematic review* merupakan suatu metode penelitian sistematis dinilai, dipilih, dan di simpulkan terkait topik yang telah ditetapkan (Siswanto, 2010). Tujuan dari *systematic review* adalah untuk membantu peneliti lebih memahami latar belakang dari penelitian yang menjadi subyek topik yang dicari serta memahami kenapa dan bagaimana hasil dari penelitian tersebut sehingga dapat menjadi acuan untuk penelitian baru. Sumber data penelitian ini adalah data sekunder yang bersumber dari literatur yang di dapatkan melalui internet dengan database (DOAJ, PubMed, dan Google Scholar).

Strategi penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang mengacu pada pola kerangka alat pencari yaitu PICO (*Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) dengan kata kunci yang digunakan adalah diare, *Carica pubescens*, dan interleukin-8.

Sumber literatur yang diterbitkan kurang waktu 10 tahun yaitu tahun 2011-2020. Langkah selanjutnya dilakukan seleksi jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan relevan dengan masalah penelitian kemudian dilakukan penelusuran literatur dan analisis data.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Ringkasan Artikel yang Dianalisis

Jurnal yang *direview* terdapat 10 jurnal terdiri dari 5 jurnal yang bersumber dari database Google Scholar, 2 jurnal dari PubMed, dan 3 jurnal dari database DOAJ. Publikasi jurnal terlama pada tahun 2013 dan terbaru pada tahun 2019. Penelitian yang menggunakan populasi manusia adalah penelitian Chen, *et al* (2013) dengan jumlah 122 orang anak, dan Zhen, *et al* (2015) sebanyak 42 orang. Penelitian yang menggunakan populasi hewan uji adalah penelitian Parra, *et al* (2013) pada 23 anak babi, Wijayanti, *et al* (2017) dengan 25 ekor mencit, Blezeinsky *et al* (2019) 5 ekor tikus, Yudina *et al* (2019) 25 ekor mencit, Wijayanti & Febrinasari (2017) sebanyak 24 ekor mencit. Sedangkan penelitian terhadap tanaman yaitu penelitian oleh Sugiyarto, *et al* (2018) pada kulit dan biji tanaman *Carica pubescens* dan Astuti (2018) dengan daun *Carica pubescens*.

2. Kandungan Senyawa Aktif *Carica pubescens*

Carica pubescens yang telah dikenal memiliki berbagai manfaat secara biologis, maupun imunologis. Tanaman ini memiliki bagian seperti daun, buah, biji, kulit dan tangkai yang sering dimanfaatkan baik dalam penelitian maupun pengobatan. Berbagai jurnal telah memaparkan

hasil mengenai kandungan yang terdapat dalam tanaman. Ringkasan

hasil uji fitokimia dipaparkan dalam Tabel 4.3 sebagai berikut :

Tabel 1.1 Hasil Uji Fitokimia dari Beberapa Jurnal

Judul Jurnal	Bagian Tanaman	Hasil
Karakterisasi Ekstrak Bij Pepaya (<i>Carica pubescens</i>) serta Uji Antibakteri terhadap <i>Enteropathogenis Eschericia coli</i> (EPEC) Penyebab Diare pada Mencit Jantan	Ekstrak biji <i>Carica pubescens</i>	Flavonoid (+), tanin (+), terpenoid (+), alkaloid (+), fenol (+), saponin (+)
Aktivitas Antibakteri In Vitro dan Efektivitas Antidiare In Vivo Ekstrak Biji <i>Carica (Carica pubescens)</i> pada Mencit Jantan (<i>Swiss webster</i>) yang Diinduksi Minyak Jarak	Ekstrak Daun <i>Carica pubescens</i>	Flavonoid (+), tanin (+), terpenoid (+), alkaloid (+), fenol (+), saponin (+)
Antibacterial activity of ethyl acetate and n-hexane fractions of <i>Carica pubescens</i> rind and seeds	Ekstrak Kulit dan Biji <i>Carica pubescens</i>	Kulit: Flavonoid (-), tanin (+), alkaloid (+), fenol (-) Biji: Flavonoid (-), tanin (-), alkaloid (+), fenol (-)
Analisis kandungan saponin pada daun dan tangkai daun <i>Carica pubescens</i> Lenne & K. Koch	Tangkai Daun	Saponin (+)
Skrining Fitokimia dan Kandungan Total Flavanoid pada Buah <i>Carica pubescens</i> Lenne & K. Koch di Kawasan Bromo, Cangar, dan Dataran Tinggi Dieng	Buah	Flavonoid (+), tanin (+), triterpenoid (+), alkaloid (-), saponin (-)

Identifikasi fitokimia pada tanaman *Carica pubescens* terdapat perbedaan hasil, hal tersebut dikarenakan penggunaan reagen dan metode yang berbeda yakni menggunakan pelarut etanol 70% dan identifikasi lain menggunakan metode kromatografi lapis tipis (TLC). Penggunaan pelarut akan mempengaruhi hasil ekstraksi. Etanol diketahui sebagai pelarut yang cukup baik untuk ekstraksi polifenol dan aman untuk

dikonsumsi manusia. Beberapa pelarut digunakan dalam proses ekstraksi seperti metanol yang umumnya ditemukan lebih efisien dalam ekstraksi polifenol dengan berat molekul lebih rendah, sedangkan aseton baik untuk ekstraksi flavanol dengan berat molekul yang lebih tinggi.

Senyawa flavonoid terbagi menjadi beberapa jenis, tiap jenis nya mempunyai tingkat kepolaran

yang tidak sama tergantung dari jumlah dan posisi gugus hidroksil dari tiap-tiap jenis flavonoid tersebut sehingga hal ini akan mempengaruhi kelarutan flavonoid pada pelarut. Pelarut bersifat polar, oleh karena itu larutan pengekstraksi di sesuaikan juga dengan sifat kepolaran senyawa. Suatu pelarut akan cenderung melarutkan senyawa yang mempunyai tingkat kepolaran yang sama dan sebaliknya. Proses ekstraksi flavonoid, dengan pelarut etanol bekerja lebih baik daripada metanol dan aseton ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa senyawa flavonoid cenderung larut dalam ekstrak polar dengan prinsip like dissolve like.

3. Mekanisme *Carica pubescens* pada IL-8

Ketika terinfeksi rotavirus maupun norovirus kadar IL-8 akan meningkat. Penelitian Cheng (2013) juga menggunakan interleukin-8 untuk menilai keparahan penyakit gastroenteritis. Hasil dari jurnal tersebut jelas menyatakan bahwa IL-8 ini ternyata lebih sensitif membedakan infeksi yang disebabkan rotavirus dan norovirus pada pasien yang mengalami diare baik karena rotavirus dan norovirus. Keputusan yang kita ambil dengan menggunakan IL-8 tepat untuk mengetahui keterkaitannya dengan penyakit diare. Seperti yang kita ketahui bahwa penyakit diare juga bisa disebabkan karena bakteri maupun dari golongan virus. Ketika terjadi infeksi bakteri atau virus akan menimbulkan gejala diare dan menunjukkan peningkatan yang signifikan pada sitokin proinflamasi. Namun hasil penelitian dari jurnal ini bahwa rotavirus menginduksi kadar

serum IL-8 lebih tinggi daripada infeksi norovirus.

Peningkatan IL-8 akan diikuti dengan migrasi neutrofil. perekrutmen neutrofil itu terjadi apabila IL-8 itu meningkat akibat adanya peradangan karena penyakit diare yang diikuti dengan migrasi neutrofil dari aliran darah. Penyakit diare yang disebabkan karena infeksi virus, maupun bakteri mengakibatkan inflamasi atau peradangan yang tidak terlepas dari keterlibatan IL-8. *Carica pubescens* hadir dalam senyawa flavonoidnya yang begitu banyak dibahas memiliki manfaat salah satunya sebagai antiinflamasi. Dalam jurnal "Flavonoids as a natural treatment against *Entamoeba histolytica*" membahas banyak struktur kimia yang dimiliki flavonoid dan turunan senyawanya. Flavonoid memiliki berat molekul 500-4.000 Da dan memiliki kerangka umum difenilpiran (C6-C3-C6) yang terdiri dari dua cincin fenil yang dihubungkan melalui cincin C piran. Klasifikasi senyawa flavonoid berdasarkan strukturnya yaitu flavon, flavonon, flavonols, flavanol, antosianin, chalcon, dan isoflavonoids yang masing-masing memiliki turunannya.

Seperti penelitian yang dilakukan Yudina (2019) terbukti bahwa senyawa flavonoid dapat memediasi pergeseran dari sitokin-sitokin kekebalan tubuh dalam manusia dan menurunkan jumlah neutrofil. Senyawa flavonoid dapat menurunkan sel neutrofil yang meningkat akibat adanya peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi IL-8 dengan menghambat sintesis *eicosanoid*

sehingga penurunan kandungan asam arakhidonat pada jaringan membran fosfolipid sel yang mengakibatkan terhambatnya pelepasan sejumlah mediator inflamasi. Pada proses inflamasi selain neutrofil yang meningkat limfosit juga ikut meningkat ketika adanya infeksi bakteri dan virus. Pemberian flavonoid mampu menekan proses inflamasi tersebut dengan memodulasi produksi mediator sitokin proinflamasi dan ekspresi gen proinflamasi.

4. Efektivitas Senyawa Aktif *Carica pubescens* Sebagai Antidiare

Carica pubescens memiliki efektivitas sebagai antidiare karena senyawa yang terkandung dalam *Carica pubescens* memiliki peran dalam antibakteri yang menyebabkan diare. Keefektifan *Carica pubescens* sebagai obat antidiare diketahui dengan dosis ekstrak 600 mg/Kg BB. Peran senyawa *Carica* terbukti menimbulkan aktivitas antibakteri pada *Escherichia coli* karena adanya senyawa flavonoid yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara merusak dinding bakteri dan menghambat sintesis protein bakteri. Senyawa saponin sebagai antibakteri dengan penghambatan kolonisasi bakteri, penurunan tegangan permukaan medium ekstraseluler atau dengan cara melisis membran sel bakteri.

Penghambatan bakteri penyebab diare juga karena adanya senyawa tanin yang bersifat astringen dan dapat mengikat serta mengendapkan protein. Keberadaan tanin dapat mengganggu sintesis polipeptidoglikan sehingga pembentukan dinding sel menjadi

tidak memadai, dengan keadaan inilah yang menyebabkan sel-sel bakteri melisis tekanan osmotik sehingga sel bakteri mati. Fenolik dalam memainkan perannya sebagai antimikroba dengan merusak protein sel bakteri, sehingga terjadi gangguan pada membran sel atau inaktivasi enzim tertentu. Mekanisme alkaloid sebagai antimikroba mengganggu pembentukan komponen peptidoglikan pada bakteri sehingga memungkinkan lapisan dinding sel tidak terbentuk dengan sempurna dan menyebabkan kematian sel.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan tentang kandungan senyawa *Carica pubescens* terhadap IL-8, peneliti dapat menarik kesimpulan bahwa senyawa aktif dalam tanaman *Carica pubescens* yang hadir dalam senyawa flavonoid berperan terhadap IL-8 karna mampu membatasi dan menghambat ekspresi sitokin proinflamasi beserta mediator-mediator inflamasi lainnya. Senyawa lainnya seperti alkaloid, tanin, saponin, fenol, dan triterpenoid dan juga flavonoid efektif sebagai antidiare karena mampu menerobos dinding sel bakteri dan mengganggu sintesis protein bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri mati, dengan dosis yang efektif 600 mg/Kg BB.

Saran

Dari hasil penelitian, pembahasan dan kesimpulan yang didapatkan, maka saran yang dapat disampaikan, yaitu untuk peneliti selanjutnya perlu meneliti lebih

lanjut mengenai kandungan senyawa aktif *Carica pubescens* yang berperan langsung terhadap interleukin-8 pada penyakit diare sebagai salah satu cara memaksimalkan hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Blezeinsky, F. N., Gumay, A. R., Hardian. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Daun *Carica pubescens* terhadap Jumlah Neutrofil pada Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi *Azoxymethane*. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 8(3), 955-963.
- Fitria, Y., Astawan, M., Soekarto, S. S., Wiryawan, K. G., Wresdiyati, T., *et al.* (2008). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Teratai terhadap Bakteri Patogen Penyebab Diare. *Jurnal Teknol dan Ind Pangan*, 19(2), 158-164.
- Indranila., Ulfah, M. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Karika (*Caricapubescens*) Dengan Metode DPPH Beserta Identifikasi Senyawa Alkaloid, Fenol dan Flavonoid. *Prosiding Seminar Nasional "Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine"*. Tahun 2015. *Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim*.105-111.
- Kemenkes RI. (2018). Profil Kesehatan 2018. Diambil dari kemenkes.go.id: https://www.kemendes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/PROFIL_KESEHA
- TAN_2018_1. Diakses tanggal 12 November 2020.
- Laily, N. A., & Sugiyarto, S. (2012). Characterization of *Caricapubescens* in Dieng Plateau, Central Java based on Morphological Characters, Antioxidant Capacity and Protein Banding Pattern. *Jurnal Nusantara Bioscience*, 4(1), 16-21.
- Long, K., Rosado, J., Santos, J., Haas, M., Abdullah, M., Dupont, H., *et al.* (2010). Association between Mucosal Innate and Adaptive Immune Response and Resolution of Diarrheal Patogen Infection. *Infection and Immunity*, 78(3), 1221–1228. Dalam Anam, C., Sulistijono, S., Kusuma, H. C. (2019). Kadar Interleukin-4 dan Interleukin-8 Feses Neonatus Prematur yang Mendapat ASI, Predominan Susu Formula, dan Susu Formula. *Jurnal Majalah Kesehatan*, 6(1), 1-10.
- Magdarina, M. (2010). Faktor Kejadian Diare pada Balita. Dalam Hartati, S., & Nurazila. (2018). Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Diare pada Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Rejosari Pekanbaru. *Jurnal Endurance*, 3(2), 400-407.
- Muttaqin, G. M. E., Hartoyo, E., Marisa, D. (2016). Gambaran Isolat Bakteri Aerob Diare Pada Anak Yang Dirawat Di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2015. *Jurnal Berkala Kedokteran*, 12(1), 87-93.
- Múzes, G., Molnár, B., Tulassay, Z., Sipos, F. (2012). Changes of

- the Cytokine Profile in Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal Gastroenterol*, 8(41), 5848-5861. Dalam Anam, C., Sulistijono, S., Kusuma, H. C. (2019). Kadar Interleukin-4 dan Interleukin-8 Feses Neonatus Prematur yang Mendapat ASI, Predominan Susu Formula, dan Susu Formula. *Jurnal Majalah Kesehatan*, 6(1), 1-10.
- Purwaningdyah, Y. G., Widyaningsih, T. D., Wijayanti, N. (2015). Effectiveness Of Papaya Seed Extract (*Carica Papaya L*) As Antidiarrheal In Mice Were Induced *Salmonella typhimurium*. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 3(4), 1283-1293.
- Parra, J., Agudelo, J., Sanin, D., Forero, J., Muskus, C., *et al.* (2013). Intestinal expression of pro-inflammatory cytokines induced by oral intake of lipopolysaccharide (LPS) from *E. Coli* in weaned pigs. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 26(2), 108-118.
- Sugiyarto, Novalina, D., Susilowati, A., Sasongko, H. (2018). Antibacterial Activity of ethyl acetate and n-hexane Fractions of *Carica pubescens* rind and Seeds. *AIP Conference Proceedings*, 2019, 1-7.
- Wijayanti, R., Febrinasari, N. (2017). Karakterisasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica pubescens*) Serta uji Antibakteri Terhadap *Enteropathogenic escherichia coli* (EPEC) Penyebab Diare Pada Mencit Jantan. *MOTORIK Jurnal Ilmu Kesehatan*, 12(25), 1-13.
- Wijayanti, R., Susanti, M., Resty, D., Nurferawati, D., Aeni, S., *et al.* (2017). Aktivitas Antibakteri In Vitro dan Efektivitas Antidiare In Vivo Ekstrak Biji *Carica (Carica pubescens)* pada Mencit Jantan (*Swiss webster*) yang Diinduksi Minyak Jarak. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 3(2), 29-38.
- Yudina, M. S., Gumay, A. R., Muniroh, M. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Daun *Carica pubescens* Terhadap Jumlah Limfosit Tikus *Sparague dawley* yang Diinduksi *Azoxymethane*. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 8(1), 255-266.
- Zhen, Y., Chu, C., Zhou, S., Qi, M., Shu, R. (2015). Imbalance of tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea. *Molecular medicine reports*, 12(4), 5239-5245.