

POTENSI EKSTRAK ETANOL BUAH PEPAYA (*Carica papaya L.*) SEBAGAI AGEN ANTIINFLAMASI MELALUI DERAJAT PERADANGAN DUODENUM PADA MENCIT BALB/c

Nadia Nur Asifa¹, Sri Tasminatun², Sri Nabawiyati Nurul Makiyah^{3*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,

²Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta,

³Bagian Histologi dan Biologi Sel Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

*nurul_makiyah@umy.ac.id

ABSTRAK

Carica papaya L. mengandung flavonoid. Flavonoid bermanfaat sebagai antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui derajat peradangan duodenum mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin setelah pemberian ekstrak etanol buah *Carica papaya L.* Penelitian eksperimental *in vivo* dengan *post-test only control group design* menggunakan 30 mencit BALB/c jantan, ± 20gram, 8 minggu dibagi dalam 6 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, dan tiga kelompok ekstrak *C. papaya* dosis 175, 350, dan 700mg/kgbb per hari. Kelompok perlakuan ekstrak etanol buah *C. papaya L.* dan kontrol positif diberikan selama 28 hari, Ovalbumin diberikan pada hari ke-15 dan ke-22 secara intraperitoneal, dan hari ke-23 sampai dengan hari ke-28 peroral. Pada hari ke-29, mencit dikorbankan dan duodenum diambil untuk dibuat preparat histologi dengan teknik pewarnaan HE. Pengukuran derajat peradangan duodenum berdasarkan pengamatan infiltrasi sel radang menurut Chang. Data dianalisis dengan *one way ANOVA* dilanjutkan uji *Tukey test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata derajat peradangan duodenum kelompok kontrol: $2,48 \pm 0,83$; kontrol negatif: $3,46 \pm 0,27$; kontrol positif: $1,70 \pm 0,20$; ekstrak etanol buah *C. papaya L.* dosis 175mg/kgbb: $3,20 \pm 0,36$; dosis 350mg/kgbb: $1,56 \pm 0,23$; dan dosis 700mg/kgbb: $2,20 \pm 0,45$. Disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah *Carica papaya L.* dosis 350mg/kgbb/hari dan 700mg/kgbb/hari dapat menurunkan derajat peradangan duodenum mencit BALB/c yang diinduksi Ovalbumin.

Kata Kunci : Duodenum, Ekstrak Etanol Buah Pepaya, Ovalbumin, Derajat Inflamasi

POTENTIAL OF PAPAYA FRUIT ETHANOL EXTRACT (*Carica papaya L.*) AS AN ANTI-INFLAMMATORY AGENT THROUGH THE DEGREE OF DUODENAL INFLAMMATION IN BALB/c mice

ABSTRACT

Carica papaya L. contains flavonoids. Flavonoids are useful as an anti-inflammatory. This study aims to determine the degree of duodenal inflammation of BALB/c mice induced by Ovalbumin after administration of ethanol extract of *Carica papaya L.* In vivo experimental study with *post-test only control group design* using 30 male BALB/c mice, ± 20gram, 8 weeks divided in 6 groups: normal control group, negative control, positive control, and three groups of *C. papaya* extract dose 175, 350, and 700mg/kg per day. The ethanol

Penulis Korespondensi :

Sri Nabawiyati Nurul Makiyah
Bagian Histologi dan Biologi Sel Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
email : nurul_makiyah@umy.ac.id

extract treatment group of *C. papaya L.* fruit and positive control were given for 28 days, Ovalbumin was given on the 15th and 22nd days intraperitoneally, and the 23rd day until the 28th day orally. On the 29th day, mice were sacrificed, and the duodenum was taken to make histological preparations with HE staining techniques. Measurement of the degree of duodenal inflammation based on observations of inflammatory cell infiltration according to Chang. Data were analyzed with one way ANOVA followed by the Tukey test. The results showed that the average degree of duodenal inflammation in the control group: 2.48 ± 0.83 ; negative control: 3.46 ± 0.27 ; positive control: 1.70 ± 0.20 ; ethanol extract of fruit *C. papaya L.* dose 175mg / kgbb: 3.20 ± 0.36 ; dose of 350 mg / kg: 1.56 ± 0.23 ; and a dose of 700 mg / kg: 2.20 ± 0.45 . It was concluded that administration of ethanol extract of *Carica papaya L.* fruit at 350mg/kg/day and 700mg/kg/day could reduce the degree of duodenal inflammation of BALB / c mice induced by Ovalbumin.

Keywords : duodenal, ethanol extract fruit of *Carica papaya L.*, Ovalbumine; the degree of inflammation

PENDAHULUAN

Kejadian penyakit infeksi masih menjadi masalah kesehatan yang tinggi khususnya di negara berkembang seperti Indonesia.

Salah satu penyakit infeksi yang menjadi masalah kesehatan dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi di Indonesia adalah gastroenteritis.

Gastroenteritis adalah peradangan akut lapisan lambung dan usus yang ditandai dengan anoreksia, mual, diare, nyeri abdomen, dan kelemahan. Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2009-2010, gastroenteritis merupakan penyebab kematian nomor tiga pada bayi baik di dunia maupun di Asia Tenggara dengan *Proportional Mortality Ratio* (PMR) 17-18%.¹

Radang atau inflamasi adalah serangkaian perubahan kompleks dalam jaringan akibat cedera dan merupakan mekanisme untuk melindungi tubuh. Reaksi jaringan tubuh terhadap cedera berupa respon vaskuler, neurologik, humoral, dan seluler. Reaksi tersebut menimbulkan perubahan pada tempat cedera yaitu calor, dolor, rubor, dan tumor.²

Duodenum adalah bagian awal dari usus halus yang berfungsi mengabsorpsi zat-zat penting makanan yang telah dicerna. Apabila duodenum terkena rangsangan patologis berupa jejas maka akan terjadi perubahan histologi pada duodenum berupa infiltrasi sel radang, desquamasi epitel, erosi dan ulserasi pada mukosa duodenum.³

Meskipun radang merupakan pertahanan tubuh, ada kalanya radang dapat merugikan. Oleh karena itu dibutuhkan agen antiinflamasi untuk menekan inflamasi tersebut. Pada umumnya agen yang digunakan sebagai

antiinflamasi adalah obat-obat antiinflamasi yang digolongkan menjadi golongan steroid dan non-steroid. Pemakaian jangka panjang dari obat tersebut memiliki efek yang merugikan pada beberapa sistem organ tubuh seperti osteoporosis, ulkus peptikum, gangguan sistem imunologi, hipertensi, aterosklerosis, glaukoma, atrofi kulit, supresi hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) dan supresi hormon gonad.⁴ Oleh karena itu diperlukan pilihan terapi alternatif dengan efek samping minimal untuk penatalaksanaan inflamasi.

Pepaya (*Carica papaya L.*) merupakan salah satu komoditas buah yang hampir semua bagiannya dapat dimanfaatkan. Krishna *et al.*, (2007) mengemukakan bahwa bagian tanaman buah pepaya seperti akar, daun, buah dan biji mengandung fitokimia yaitu polisakarida, vitamin, mineral, enzim, protein, alkaloid, glikosida, saponin dan flavonoid yang semuanya dapat digunakan sebagai nutrisi dan obat.⁵ Flavonoid diketahui menunjukkan beberapa jenis bioaktivitas antara lain anti alergi, antiinflamasi, anti mikroba, anti kanker, anti virus, anti mutagen, anti trombosis, serta sebagai vasodilatator. Selain itu, flavonoid juga merupakan antioksidan yang memberikan perlindungan terhadap agen oksidatif dan radikal bebas.⁶

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka perlu diteliti mengenai potensi ekstrak buah pepaya (*Carica papaya L.*) sebagai agen antiinflamasi melalui pengamatan derajat peradangan duodenum pada mencit BALB/c diinduksi Ovalbumin.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental *in vivo* pada hewan uji dengan

post-test only control group design.

Variabel bebas yakni ekstrak *Carica papaya L* dosis 175mg/kgbb/hari, 350mg/kgbb/hari dan 700mg/kgbb/hari. Variabel tergantung adalah jumlah sel goblet duodenum. Variabel terkontrol adalah mencit Balb/C dipelihara dalam kondisi kandang, pencahayaan, pakan standar BR-I yang sama.

Buah *Carica papaya L.* berwarna jingga dikeringkan dalam mesin *freeze drying*, dihaluskan dengan *blender*. Simplisia kemudian dimaserasi dalam pelarut etanol 80% selama 24 jam dan diremaserasi. Maserat diuapkan dengan alat *rotary evaporator* pada suhu 45-50°, sampai pelarut habis menguap, didapatkan ekstrak kental buah *Carica papaya L.*⁷

Mencit Balb/C 24 ekor, 8 minggu, berat ± 20 gram dibagi 6 kelompok yaitu kelompok I tanpa perlakuan sebagai kontrol normal (K-N); kelompok II sebagai kontrol disensitisasi OVA (K-OVA); kelompok III-V diberi perlakuan ekstrak etanol buah *C. papaya* dosis 175, 350, 700 mg/kg bb/hari dan disensitisasi OVA (K-OVA-CP175, K-OVA-CP350; K-OVA-CP700); dan kelompok VI (kontrol positif) dengan metilprednisolon peroral dosis 0,13 mg/mencit/hari dan disensitisasi OVA (K-OVA-MP)⁸.

Perlakuan terhadap hewan uji pada penelitian ini meliputi pemberian ekstrak *C. papaya* peroral selama 28 hari dan sensitisasi mencit Balb/C menggunakan OVA intraperitoneal dan peroral. Sensitisasi OVA secara intraperitoneal pada hari ke-15 dan hari ke-22, peroral pada hari ke-23 hingga hari ke-28⁹. Mencit dikorbankan 24 jam setelah pemaparan OVA yang terakhir. Kulit abdomen mencit dibuka. Bagian saluran pencernaannya yaitu duodenum (usus halus) bagian proksimal, distal dari bagian pylorus lambung disimpan dalam formalin 10% kemudian dibuat preparat histologi dengan teknik pewarnaan HE.

Preparat histologi duodenum pada perbesaran 400x dengan mengamati derajat peradangan duodenum pada 10 lapang pandang tiap sampel hewan uji. Penentuan derajat peradangan pada intestinum mengacu pada derajat reaksi alergi menurut Chang (2006) seperti terlihat pada Tabel 1¹⁰.

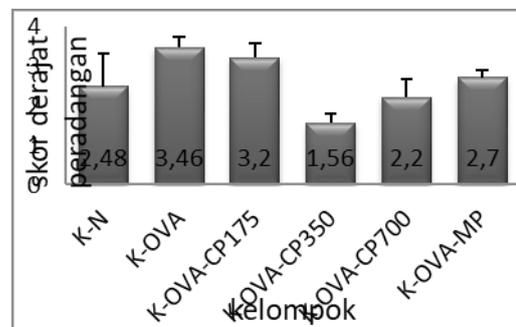
Tabel 1. Derajat Peradangan¹⁰

Derajat	Keterangan
0	Tidak ada infiltrasi sel radang (jaringan normal)
1	Infiltrasi sel radang sampai ke lapisan mukosa
2	Infiltrasi sel radang sampai ke lapisan epitel mukosa dan sedikit infiltrasi ke lapisan submukosa
3	Infiltrasi sel radang sampai ke lapisan submukosa
4	Infiltrasi sel radang sampai ke lapisan muskularis/transmural

Data derajat peradangan duodenum dianalisis menggunakan SPSS15 dengan *one way ANOVA* dan dilanjutkan *Tukey test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

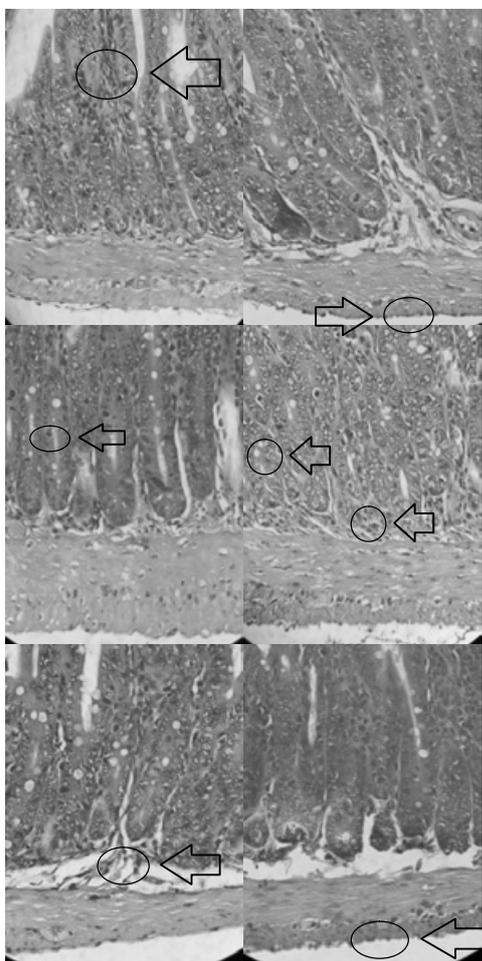
Hasil pengukuran derajat peradangan pada Gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara K-OVA, yaitu kelompok yang hanya disensitisasi dengan Ovalbumin, dengan K-OVA-CP350. K-OVA-CP350 memiliki derajat peradangan yang terendah bahkan lebih rendah dari kelompok kontrol normal (K-N).



Gambar 1. Rata-rata skor derajat peradangan duodenum mencit BALB/c kelompok kontrol (K-N), mencit diinduksi Ovalbumin (K-Ova), mencit diinduksi Ovalbumin dan diberi perlakuan ekstrak etanol *Carica papaya L.* dosis 175, 350, 700 mg/kg bb selama 28 hari (K-Ova-CP175, K-Ova-CP350, K-Ova-CP700) dan mencit diinduksi Ova dan diberi obat standar (K-Ova-MP)

Hasil uji statistik *One way ANOVA* menunjukkan $p = 0,00$ ($p < 0,05$) berarti terdapat perbedaan rata-rata derajat peradangan duodenum yang bermakna antar kelompok. Pada Gambar 2 didapatkan rata-rata derajat

peradangan paling tinggi pada K-OVA dan rata-rata derajat peradangan terendah pada K-OVA-CP350. Sedangkan K-OVA-CP175, K-OVA-CP700, dan K-OVA-MP mengalami penurunan rata-rata derajat peradangan duodenum dibandingkan dengan K-OVA.



Gambar 2. Histologi mukosa duodenum mencit (HE, 400x). Keterangan:

- A. K-N: tampak infiltrasi sel radang sampai ke epitel (derajat 1).
- B. K-OVA: tampak infiltrasi sel radang sampai ke muskularis (derajat 4).
- C. K-OVA-CP175: tampak infiltrasi sel radang sampai ke epitel (derajat 1).
- D. K-OVA-CP350: tampak infiltrasi sel radang sampai ke epitel dan sedikit infiltrasi ke submukosa (derajat 2).
- E. K-OVA-CP700: tampak infiltrasi sel radang sampai ke submukosa (derajat 3).
- F. K-OVA-MP: tampak infiltrasi sel radang sampai ke muskularis (derajat 4).

Hasil dari analisis *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata derajat peradangan duodenum antara K-N dengan

K-OVA dengan $p = 0,00$. Nilai $p \leq 0,05$ menandakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok. Rata-rata derajat peradangan duodenum pada K-OVA-MP dibandingkan dengan K-OVA memiliki perbedaan yang signifikan ($p = 0,00$). Rata-rata derajat peradangan duodenum pada K-OVA-MP dibanding K-N juga memiliki perbedaan yang signifikan ($p = 0,019$). Perbedaan rata-rata derajat peradangan duodenum yang signifikan didapatkan antara K-OVA dengan K-OVA-CP350 ($p = 0,00$) dan K-OVA-CP700 ($p = 0,00$). Kelompok ekstrak *C. papaya* memiliki derajat peradangan lebih rendah dibanding kelompok kontrol negatif. Namun, tidak ada perbedaan yang bermakna antara K-OVA dengan K-OVA-CP175 ($p = 0,746$).

Rata-rata derajat peradangan duodenum K-OVA-MP memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan K-OVA-CP350 dan K-OVA-CP700. Sedangkan antara K-OVA-MP dengan K-OVA-CP175 memiliki perbedaan rata-rata derajat peradangan duodenum yang bermakna.

Respon tubuh terhadap patogen melibatkan berbagai komponen sistem imun dan sitokin, baik yang bersifat proinflamasi maupun antiinflamasi. Termasuk sitokin proinflamasi adalah TNF, IL-1, Interferon ($IFN-\gamma$) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan patogen. Sebagai usaha tubuh untuk bereaksi terhadap antigen maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imunomodulator yaitu : $IFN-\gamma$, IL-2, dan M-CSF (*Macrophage Colony Stimulating Factor*). Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. $IFN-\gamma$ merangsang makrofag mengeluarkan sitokin proinflamasi lainnya¹¹.

Makrofag yang terpapar antigen mengalami aktivasi sehingga meningkatkan produksi dan sekresi sitokin proinflamasi. Sekitar satu jam sejak internalisasi antigen dalam makrofag terjadi aktivasi gen $NF-\kappa B$ sehingga terjadi peningkatan produksi dan sekresi *interleukin-1 β* (IL-1 β) yang menyebabkan malfungsi endotel, kemudian diikuti dengan peningkatan produksi dan sekresi *tumor nekrosis factor- α* (TNF- α) yang menyebabkan destruksi endotel dan *interleukin-6* (IL-6) pada satu jam berikutnya. Melalui perantara reseptor Fc, akan terjadi

interaksi dan komunikasi lebih efektif antara makrofag dan limfosit T¹².

Pada keadaan radang terjadi peningkatan kadar IL-1 β dan TNF- α . Pada beberapa kajian ditemukan bahwa TNF- α dan IL-2 dapat merusakkan endotel pembuluh darah. Selanjutnya TNF- α akan menyebabkan penarikan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dengan cara menginduksi sel endotelial untuk mengekspresikan molekul adhesi untuk leukosit, terutama neutrofil. IL-1 β berperan pembentukan prostaglandin E2 (PG-E2) dan merangsang ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). ICAM-1 menyebabkan neutrofil yang telah tersensitisasi oleh GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*) akan mudah mengadakan adhesi^{11,13}.

Gut associated-lymphoid tissue (GALT) adalah organ limfoid yang terdapat dalam saluran intestinal, terdiri atas 2 jenis agregasi limfosit. Pertama adalah *Peyer's patch* yang merupakan agregasi multipel dari jaringan limfosit yang terorganisir, tempat dimana prekursor sel B dapat melakukan *switching* untuk memproduksi imunoglobulin A (IgA), sedangkan yang kedua disebut *solitary lymphoid nodule* (SLN) yang merupakan agregasi soliter yang tersebar di seluruh saluran intestinal. Lapisan epitel di atasnya dinamakan *microfold cell* (sel M), yaitu epitel usus yang banyak mengandung limfosit, sedikit sel goblet, berbentuk kuboid serta mempunyai lipatan-lipatan (*microfold*) dan bukan mikrovili. Sel-sel ini terpaut erat satu dengan yang lainnya, membentuk struktur sedemikian rupa sehingga memungkinkan sel-sel limfoid mendekati lumen usus tanpa terseret aliran dalam lumen usus tersebut. Sel secara terus menerus akan menghantarkan antigen dari dalam lumen saluran cerna ke limfosit dan makrofag yang terdapat dalam sel. Limfosit atau makrofag yang menangkap antigen tersebut kemudian akan meninggalkan sel M menuju ke folikel limfoid di mukosa gastrointestinal yang ditemukan di usus¹⁴.

IgA mempunyai bentuk sekretorik (sIgA) yang dominan didapat pada mukosa usus mempunyai struktur biokimiawi yang berlainan dengan imunoglobulin serum menunjukkan bahwa imunitas humoral yang terjadi dalam

usus berbeda dengan apa yang terjadi dalam peredaran sistemik. sIgA berperan sebagai unsur pertahanan terhadap infeksi dan kontrol terhadap masuknya antigen dengan cara memblok perlekatan pada mukosa usus sehingga mencegah ambilan antigen oleh epitel usus dan mencegah masuknya antigen kedalam sirkulasi sistemik. sIgA juga dapat menetralkan toksin dan virus¹⁵.

Limfosit pada lamina propia memiliki kedua tipe produksi sitokin Th1, memproduksi IL-12, IFN- α , TNF- α dan mengatur imunitas yang diperantarai limfosit T (cell mediated immunity), serta Th2, memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan terlibat imunitas yang diperantarai oleh antibodi sel B (*B cell antibody mediated immunity*). Paparan bakteri intestinal merangsang aktivitas Th1, sebagai konsekuensinya, mikroba intestinal (penghuni normal saluran cerna atau suplemen) mempengaruhi keseimbangan respon Th1/Th2. Rasio keseimbangan keduanya dapat berubah bergantung pada respon terhadap antigen. Infeksi intraseluler pada makrofag berpotensi kuat merangsang imunitas seluler yang menginduksi IL-12 dan IFN- α . Patogen ekstra seluler, seperti parasit berpotensi kuat merangsang produksi IL-4 dan IL-1. Penelitian Ouwehand dan Lahtinen (2009) pada binatang menunjukkan IFN- α dapat menghambat replikasi virus, mengaktifkan makrofag dan fungsi sel T serta meningkatkan aktivitas fagositosis^{16,17}.

Kortikosteroid menekan reaksi inflamasi melalui mekanisme genomik dan non-genomik. Imunosupresi secara genomik terjadi melalui aktivasi *annexin-1* (*lipocortin-1*) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) *phosphatase* 1. Selain itu kortikosteroid juga meningkatkan transkripsi gen anti-inflamasi *secretory leukoprotease inhibitor* (SLPI), interleukin-10 (IL-10) dan *inhibitor nuclear factor- κ B* (I κ B- α). *Annexin-1* menghambat pelepasan asam arakhidonat sehingga produksi mediator inflamasi menurun (prostaglandin, tromboksan, prostasiklin, dan leukotrien). Kerja enzim MAPK *phosphatase* 1 menyebabkan MAPK 1 tidak aktif sehingga aktivasi sel T, sel dendritik, dan makrofag terhambat¹⁸.

Mekanisme genomik lain berupa inhibisi faktor transkripsi yang berperan dalam produksi mediator inflamasi, yaitu *nuclear factor- κ B* (NF-

κ B) dan *activator protein-1* (AP-1). NF- κ B dan AP-1 mengatur ekspresi gen sitokin, *inflammatory enzymes*, protein dan reseptor yang berperan dalam inflamasi (IFN- γ , TNF- α , dan IL-1) Penghambatan keduanya akan menurunkan produksi mediator inflamasi¹⁸.

Pada akhir penelitian, dua ekor mencit yang diberi sediaan metilprednisolon mati. Paparan metilprednisolon yang dilakukan selama 28 hari membuat daya tahan tubuh mencit menurun melalui efek immunosupresinya. Hal ini juga dapat disebabkan oleh efek samping obat metilprednisolon tersebut. Pemberian kortikosteroid dalam jangka panjang dan dosis tinggi dapat menimbulkan efek samping pada berbagai organ seperti skeletal (osteoporosis, osteonekrosis dan miopati), gastrointestinal (ulkus peptikum, pankreatitis, perlemakan hati), imunologi (predisposisi infeksi, menekan hipersensitifitas tipe lambat), kardiovaskular (retensi cairan, hipertensi, meningkatkan aterosklerosis, aritmia), dan gangguan metabolisme tubuh lain. Penelitian yang dilakukan oleh Satiavani (2010) menunjukkan pemberian kortikosteroid per oral selama 30 hari menyebabkan kerusakan hepar tikus wistar^{19,20}.

Hasil uji fitokimia dalam penelitian yang dilakukan oleh Ramdani, *et al.*, (2013) menunjukkan bahwa buah pepaya mengandung senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid dan terpenoid. Pepaya mengandung flavonoid golongan kuersetin sebanyak 2mg/100gr (Asmariyani, 2012). Kandungan flavonoid ini dapat berperan sebagai antikanker, antiviral, antiinflamasi, mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler dan penangkapan radikal bebas^{21,22,23}.

Kuersetin mempengaruhi banyak sistem enzim diantaranya adalah transport ATPase, *lipoxigenase*, protein kinase, *aldose reductase*, *cyclic nucleotide phosphodiesterase*, *xanthine oxidase*, *catechol-O-methyltransferase*, *hyaluronidase*, *phospholipase A₂*, *histidine decarboxylase*, *cyclooxygenase*, *estrogen synthetase*. Sedangkan inflamasi disebabkan oleh penganlepasan berbagai mediator salah satunya adalah prostaglandin. Prostaglandin menunjukkan efek peningkatan permeabilitas vaskular, dilatasi vaskular, dan induksi kemotaksis neutrofil. Prostaglandin

merupakan hasil dari metabolisme asam arakidonat. Asam arakidonat dimetabolisme melalui dua jalur, yaitu siklooksigenase dan lipoksigenase. Kuersetin dapat menghambat sistem enzim siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga penganlepasan prostaglandin juga terhambat^{24,25,26}.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol buah *Carica papaya L.* dosis 350mg/kgbb/hari dan 700mg/kgbb/hari dapat menurunkan derajat peradangan duodenum mencit Balb/C yang diinduksi Ovalbumin.

SARAN

Perlu dilakukan uji toksisitas terhadap buah *Carica papaya L.* secara akut dan kronis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Fernandus, R., Sarumpaet, S. M., & Hiswani, H. (2014). Karakteristik Bayi Penderita Gastroenteritis yang Dirawat Inap di RSUD Puri Husada Tembilahan Tahun 2011-2012. *Gizi, Kesehatan Reproduksi dan Epidemiologi*, 2(6).
- [2] Yunus, N. A. B. (2010). *Uji Efek Anti Inflamasi Ekstrak Buah Tomat (Solanum lycopersicum L.) Pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus)*. Doctoral dissertation, Universitas Sebelas Maret.
- [3] Puspita, E. C., & Putra, F. E. (2014). *Pengaruh Pemberian Metanil Yellow Peroral Dosis Bertingkat Selama 30 Hari terhadap Gambaran Histopatologi Duodenum Mencit BALB/C*. Doctoral dissertation, Faculty of Medicine Diponegoro University.
- [4] Nugroho, G. C., Kharisma, Y., & Santosa, D. (2015). Gambaran Umum Penatalaksanaan Systemic Lupus Erythematosus pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung. *Prosiding Pendidikan Dokter*, 499-505.
- [5] Suketi, K., Poerwanto, R., Sujiprihati, S., & Widodo, W. D. (2010). Karakter Fisik dan Kimia Buah Pepaya pada Stadia Kematangan Berbeda. *Jurnal Agronomi Indonesia (Indonesian Journal of Agronomy)*, 38(1).

- [6] Jaber, M. Z. (2012). *Hepatoprotective effects of Nigella sativa seeds extract against ethanol induced hepatic tissue changes in Wistar rats*. Masters thesis, Universitas Diponegoro.
- [7] Dewi, F. K. (2010). *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda citrifolia, Linnaeus) terhadap Bakteri Pembusuk Daging Segar*. Diakses pada 28 Maret 2015 dari <http://core.ac.uk/download/pdf/12345430.pdf>
- [8] Subijanto, A.A., Prasetyo, D.H. (2008). Effect of *Nigella sativa* L. Oil on Bronchial Inflammation Grading. *Majalah Kedokteran Indonesia* 58(6) Juni.
- [9] Prinarbaningrum, A. dan Makiyah, S.N.N. (2016). Derajat Peradangan Duodenum Mencit BALB/c setelah Pemberian Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Diinduksi Ovalbumin. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 16(1): 1-7
- [10] Chang, C. &. (2006). Infect Immun. *Campylobacter jejuni* Colonization of Mice with Limited Enteric Flora , 74(9) : 5261-5271.
- [11] Guntur H, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, dan Setiati S. (2007). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi XI. Penyakit Tropik dan Infeksi: Sepsis*. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pp: 1840.
- [12] Halstead, S.B. (2007). Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever. In: Kliegman, Robert M., Behrman, Richard E., Jenson, Hal B., and Stanton, Bonita F., eds. *Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 1412-1414.
- [13] Abbas, A. K, Lichtman AH, Pilai S. (2010). Hypersensitivity . In L. A. Abbas AK, *Cellular and Molecular Immunology* (pp. 423-5). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- [14] Shinta, K. (2011). *Pengaruh probiotik pada diare akut: Penelitian dengan 3 preparat probiotik*. Diakses pada 11 November 2015 dari <http://eprints.undip.ac.id/29187/>
- [15] Saavedra, Jose M. "Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects." *Nutrition in clinical practice* 22.3 (2007): 351-365.
- [16] Ansel, K. M., Ngo, V. N., Hyman, P. L., Luther, S. A., Förster, R., Sedgwick, J. D., ... & Cyster, J. G. (2000). A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature*, 406(6793), 309-314.
- [17] Lahtinen, S., Ouwehand, A., Collado, M. C., Salminen, S., Vesterlund, S., Tang, M., & Satokari, R. (2009). Mechanisms of probiotics. *Handbook of probiotics and prebiotics, 2nd edn. Wiley, Hoboken*, 377-440.
- [18] Sitompul, R. (2011). Kortikosteroid dalam Tata Laksana Uveitis: Mekanisme Kerja, Aplikasi Klinis, dan Efek Samping. *Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*. Jakarta : Universitas Indonesia.
- [19] Nugroho, G. C., Kharisma, Y., & Santosa, D. (2015). Gambaran Umum Penatalaksanaan Systemic Lupus Erythematosus pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung. *Prosiding Pendidikan Dokter*, 499-505.
- [20] Satiavani, Indra. (2010). *Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar*. Diss. Faculty of Medicine.
- [21] Ramdani, F. A., Dwiyantri, G., Siswaningsih, W. (2013). *Penentuan Aktivitas Antioksidan Buah Pepaya (Carica papaya L.) dan Produk Olahannya Berupa Manisan Pepaya*. Diakses pada 2 April 2015 dari <http://repository.upi.edu/2659/>
- [22] Asmariyani, W.G. (2012). Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Kolesterol LDL dan Kolesterol HDL pada Tikus *Sprague Dawley* dengan Hiperkolesterolemis. Skripsi pada Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Diakses pada 21 Oktober 2015 dari <http://eprints.undip.ac.id/38408/>
- [23] Pratimasari, D. (2009). Uji Aktivitas Penangkap Radikal Buah *Carica papaya* L. Dengan Metode DPPH dan Penetapan Kadar Fenolik Serta Flavonoid Totalnya. Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- [24] Hoffmann, D., 2003, *Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine*, 101-103, Inner Traditions/Bear & Co, Britain.

- [25] Putri, M. K. (2014). *Pengaruh Pemberian Kuersetin Terhadap Efek Analgetik dan Hepatotoksisitas Parasetamol pada Mencit Jantan Galur Balb/c*. Doctoral dissertation, Universitas Gadjah Mada.
- [26] Baratawidjaja, Karnen G. (2012). *Imunologi Dasar Edisi Ke Sepuluh*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.