

POTENSI ANTIBAKTERI TANAMAN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP BAKTERI PATOGEN PENYEBAB DIARE

Ni Made Wagi Ambakesari¹, Ni Luh Putu Wina Ewiantini², Ni Kadek Wini Ewintiani³, Garry Ganvis Jonteo Hani⁴, Afta Daniel Zato Waruwu⁵, Ni Kadek Yunita Sari*⁶

^{1,2,3,4,5,6}Program Studi Biologi, Fakultas Kesehatan Sains dan Teknologi, Universitas Dhyana Pura, Jl. Raya Padang Luwih Tegaljaya Dalung Kuta Utara, Bali, Indonesia

Email : *yunitasari@undhirabali.ac.id

ABSTRAK

Escherichia coli, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella thypi* merupakan bakteri penyebab diare. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai pengobatan untuk diare adalah tanaman pepaya. Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan salah satu tanaman herba yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan salah satu manfaatnya adalah kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan bakteri (*antibacterial*) karena tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung berbagai macam senyawa antara lain enzim papain, saponin, flavonoid, serta tanin. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun, biji, kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) dengan berbagai konsentrasi terhadap pertumbuhan bakteri patogen penyebab diare yaitu *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella thypi*. Metode yang digunakan adalah *systematic literature review* dengan cara meninjau jurnal-jurnal ilmiah yang berasal dari Google Scholar, dan PubMed yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Hasil studi literatur ini menunjukkan bahwa bagian daun, daging buah, biji buah, dan kulit batang pepaya dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella thypi* secara in-vitro namun ekstrak etanol daun pepaya memiliki daya hambat paling tinggi dibandingkan dengan bagian lain dari tanaman pepaya.

Kata Kunci : Bakteri penyebab diare, Tanaman Pepaya, Antibakterial

1. Pendahuluan

Diare merupakan penyakit infeksi endemis di Indonesia serta penyakit potensial Kejadian Luar Biasa (KLB) yang sering disertai dengan kematian (Kementerian Kesehatan, 2017). Menurut World Health Organization (2017) diare merupakan penyebab kematian kedua pada anak usia dibawah 5 tahun karena dehidrasi berat serta banyaknya kehilangan cairan. Pada tahun 2016, di Indonesia terjadi 3 kali KLB diare yang terjadi di tiga provinsi di Indonesia yaitu Provinsi Nusa Tenggara Timur Kabupaten Kupang sebanyak 170 kasus dan 3 kematian, Provinsi Jawa Tengah Kabupaten Purworejo sebanyak 56 kasus dan 3 kematian, dan Provinsi Sumatera Utara Kabupaten Binjai sebanyak 35 kasus dengan jumlah keseluruhan penderita sebanyak 198 orang dan kematian sebanyak 6 orang (Kementerian Kesehatan, 2017). Meskipun sudah melewati beberapa tahun dengan perkembangan pengobatan dan pencegahannya, penyakit diare masih menjadi penyebab utama kematian serta kesakitan dan bertanggung jawab atas semakin buruknya kehidupan jutaan orang di seluruh dunia. Berdasarkan Joint Monitoring Review dari WHO dan Unicef bahwa lebih dari 150.000 anak, khususnya balita, meninggal setiap tahun karena diare, pneumonia dan sanitasi yang buruk. Umumnya diare disebabkan oleh infeksi bakteri. Bakteri

yang paling sering menyebabkan diare antara lain: *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella thypi*, *S. paratyphi*, *Staphylococcus aureus*, dan *Vibrio cholerae* (Koletzko & Osterrieder, 2009; Saeed et al., 2015).

Bakteri *Escherichia coli* merupakan flora normal yang terdapat pada saluran pencernaan yaitu usus besar namun jika jumlah bakteri meningkat atau saat daya tahan tubuh pejamu melemah akan menyebabkan pathogen (Brooks et al., 2012). Bakteri *Escherichia coli* dapat menyebabkan infeksi primer pada usus misalnya diare pada anak dan travelers *diarrhea*, infeksi saluran kemih jalur ascending, yang mungkin berkembang dari uretritis menjadi pyelonefritis, pneumonia (karena aspirasi), meningitis pada bayi baru lahir, dan septikemia (Nirosha and Magalanayaki, 2013).

Bakteri *Escherichia coli* dan *Shigella dysenteriae* termasuk ke dalam bakteri Gram negatif, bentuk batang pendek, serta bersifat fakultatif anaerob. *Shigella dysenteriae* termasuk bakteri penyebab patogen pada manusia. *Escherichia coli* dan *Shigella dysenteriae* mampu menghasilkan toksin yang terikat pada mukosa usus sehingga menyebabkan diare (Brooks et al., 2012).

Salmonella typhi merupakan bakteri gram negatif yang berbentuk batang dengan fakultatif aerob, bergerak dengan flagel peritich, mudah tumbuh pada pembenihan biasa dan tumbuh baik pada pembenihan yang mengandung empedu. Sebagian besar *Salmonella typhi* bersifat patogen pada binatang dan merupakan sumber infeksi bagi manusia. Binatang-binatang itu antara lain tikus, unggas, ternak, anjing dan kucing. Selain itu juga *Salmonella typhi* tahan hidup lama dengan air, tanah atau pada bahan makanan, dalam fases diluar tubuh manusia tahan hidup 1-2 bulan (Lestari et al., 2018).

Sedangkan bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram-positif berbentuk bulat, biasanya tersusun dalam bentuk rangkaian tak beraturan seperti anggur. *Staphylococcus aureus* cepat menjadi resisten terhadap beberapa antimikroba dan hal ini merupakan masalah besar pada terapi. *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan pneumonia, meningitis, empiema, endokarditis, atau sepsis dengan supurasi di tiap organ (Jawetz et al., 2012). Gejala klinis yang paling sering terjadi dalam kasus infeksi ini antara lain diare berair, kram perut, demam ringan, mual, dan rasa tidak enak badan (Brooks et al., 2012). Diare yang disebabkan bakteri *E. coli*, *Salmonella thypi*, *Shigella dysenteriae*, dan *Staphylococcus aureus* umumnya dapat diobati dengan antibiotik spektrum luas seperti siprofl oksasin, kotrimoksazol, dan eritromisin (Setiati et al., 2014).

Namun penggunaan antibiotik yang relative tinggi dapat memicu permasalahan mengenai efek antibiotik itu sendiri, seperti alergi ringan hingga berat (Shehab et al., 2016). Antibiotik yang mulanya sensitif terhadap adanya mikroorganisme ini dapat berubah menjadi tidak sensitif, keadaan ini disebut dengan resistensi antibiotik (BPOM, 2014). Resistensi pada obat antibiotik ini dapat terjadi akibat beberapa faktor penyebab seperti penggunaan obat golongan antibiotik yang tidak tepat. Kasus resistensi terhadap obat-obatan antibiotik ini menyebabkan terjadinya peningkatan kebutuhan untuk mencari alternatif antibiotik lain, termasuk obat antibiotik yang berasal dari tumbuh-tumbuhan berkhasiat obat (Purwaningdyah et al., 2015). Pengenalan dan penggunaan tumbuhan berkhasiat obat oleh masyarakat Indonesia sering dilakukan sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi permasalahan kesehatan yang sedang dihadapi (Suparni dan Wulandari, 2012).

Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman herba yang berasal dari famili Caricaceae. Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tumbuhan perdu yang berbatang tegak dan basah (Dey, 2012). Pepaya merupakan salah satu tanaman yang digunakan dalam

pengobatan tradisional. Bagian tanaman ini yang sering digunakan sebagai obat tradisional adalah daunnya, karena mengandung enzim papain (Tim Karya Tani Mandiri, 2011). Selain bagian daunnya bagian lain dari tumbuhan ini seperti batang, buah dan kulitnya memiliki manfaat yang sama sebagai antibakteri baik terhadap bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Namun banyak masyarakat yang belum mengetahui hal tersebut, sehingga bagian lain dari tanaman ini kurang dimanfaatkan selain daun dan daging buahnya. Studi eksperimental oleh (Tuntun, 2016) menemukan bahwa tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, papain, antraquinon, saponin, steroid, tannin, dan triterpenoid.

Komponen antibakteri merupakan komponen yang bersifat dapat menghambat pertumbuhan bakteri atau membunuh bakteri dengan cara mengganggu metabolisme bakteri. Antibakteri hanya dapat digunakan jika memiliki sifat toksik selektif dimana dapat membunuh bakteri penyebab infeksi tetapi tidak beracun bagi penderitanya. Zat aktif yang terkandung dalam berbagai jenis ekstrak tumbuhan diketahui dapat menghambat beberapa mikroba patogen maupun perusak makanan (Triwati, 2014).

Beberapa referensi menyebutkan bahwa hampir semua organ tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan sebagai antibakteri sehingga perlu dikaji lebih lanjut mengenai potensi antibakteri tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) pada bakteri penyebab diare. Diharapkan dari penjelasan dalam review ini, dapat memberikan diferensiasi dalam bentuk literatur khususnya pada bidang pengobatan infeksi pencernaan serta meningkatkan pemanfaatan tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) menjadi sediaan obat herbal terstandar atau bahkan fitofarmaka dimasa yang akan datang.

2. Metode

Metode yang digunakan adalah *systematic literature review* dengan cara meninjau jurnal-jurnal ilmiah yang berasal dari Google Scholar, dan PubMed yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil dari ekstraksi tiap bagian tumbuhan pepaya memiliki senyawa bioaktif yang bersifat antibakterial yang ditandai dengan terbentuknya zona hambat pada media. Menurut (Yanti dan Mitika, 2017) apabila zona hambat yang terbentuk sama atau kurang dari 5 mm maka dikategorikan ke dalam kelompok dengan potensi lemah, ukuran 6-10 mm dikategorikan ke dalam potensi sedang, 11- 20 mm dikategorikan ke dalam potensi kuat dan jika lebih dari atau sama dengan 21 mm maka dikategorikan ke dalam potensi sangat kuat.

Tabel 1. Potensi Antibakteri Tanaman Pepaya

Organ Tanaman	Metabolit Sekunder	Sediaan	Bakteri	Hasil Penelitian dan Metode Pengujian	Referensi
Daun	Tanin, alkaloid karpain, flavonoid, terpenoid, saponin.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus epidermidis</i> .	Metode difusi cakram dengan variasi konsentrasi : 0 %, 25%, 50%, 75%, 100%. Maserasi menggunakan pelarut etanol 96% Konsentrasi efektif : 100% yaitu 14,110 mm Tergolong kategori sangat kuat.	(Lumbantobing et al., 2022)

				<p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).</p> <p>Terpenoid : bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat dan merusak porin, mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri sehingga sel bakteri kekurangan nutrisi, pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Retnowati, 2011).</p>
Daun	Tanin, alkaloid karpain, flavonoid, terpenoid, saponin.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i> .	<p>Metode difusi agar cara Kirby Bauer. Dengan variasi konsentrasi : 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, dan 100%. Maserasi menggunakan pelarut etanol 70%</p> <p>(Tuntun , 2016)</p> <p>Konsentrasi efektif : 100% yaitu 9,1 mm dan 13,2 mm. Tergolong kategori sedang.</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p>

Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).

Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),

Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).

Terpenoid : bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat dan merusak porin, mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri sehingga sel bakteri kekurangan nutrisi, pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Retnowati, 2011).

Daun	Tanin, alkaloid karpain, flavonoid, terpenoid, saponin.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> .	<p>Metode difusi agar menggunakan cakram disk. Dengan variasi konsentrasi : 100%, 75%, 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,12%, 1,56%. Maserasi menggunakan pelarut etanol 70%</p> <p>Konsentrasi efektif : 100% yaitu 16 mm Tergolong kategori sangat kuat.</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan</p>	(Nor et al., 2018)
------	---	---------	---------------------------	---	--------------------

				<p>dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).</p> <p>Terpenoid : bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat dan merusak porin, mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri sehingga sel bakteri kekurangan nutrisi, pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Retnowati, 2011).</p>
Daun	Tanin, alkaloid karpain, flavonoid, terpenoid, saponin.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i> .	<p>Metode difusi padat (sumuran). Dengan variasi konsentrasi : 10%, 15%, dan 20%. Maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. (Karisma, 2016)</p> <p>Konsentrasi efektif : 20% yaitu 14,4 mm dan 13,7 mm. Tergolong kategori sedang.</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang</p>

				<p>mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).</p> <p>Terpenoid : bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat dan merusak porin, mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri sehingga sel bakteri kekurangan nutrisi, pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Retnowati, 2011).</p>
Daun	Tanin, alkaloid karpain, flavonoid, terpenoid, saponin.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Shigella dysenteriae</i> .	<p>Metode difusi agar cara Kirby Bauer. Dengan variasi konsentrasi : 25%, 50%, 75%, dan 100%. Maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. (Hartini & Mursyida, 2019)</p> <p>Konsentrasi efektif: 100% yaitu 18,6 mm dan 18,3 mm</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup</p>

Biji	Flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i>	<p>dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).</p> <p>Terpenoid : bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat dan merusak porin, mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri sehingga sel bakteri kekurangan nutrisi, pertumbuhan bakteri terhambat atau mati (Retnowati, 2011).</p> <p>Metode difusi agar menggunakan <i>punch hole</i>. Konsentari : 500 mg/mL, 400 mg/mL, 300 mg/mL, 200 mg/mL, 100 mg/mL dan 50 mg/mL. Maserasi dengan 7,5 bagian pelarut etanol 80% Konsentrasi efektif : 500 mg/mL yaitu 14,6 mm</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel</p>	(Tambunan et al., 2018)
------	--	---------	-------------------------	---	-------------------------

				tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).	
Biji	Flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i>	<p>Metode difusi sumuran Konsentrasi yaitu 1,25%, 2,5%, 5%, dan 10%.</p> <p>Maserasi dan remaserasi menggunakan pelarut etanol 96%</p> <p>Konsentrasi : 3,6 mm, 4,44 mm, tergolong kategori lemah dan 5,56 mm, dan 6,65 mm tergolong kategori sedang</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013).</p>	(Ariani & Niah, 2018)
Biji	Tanin, fenol, saponin, dan alkaloid	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Shigella dysenteriae</i> .	<p>Metode disk, sumuran dan parit. Konsentrasi : 20%, 40%, 60%, 80%, dan 100% Maserasi menggunakan etanol 96%</p> <p>Pada bakteri <i>Escherichia coli</i> tidak terdapat hambatan sedangkan pada bakteri <i>Shigella dysenteriae</i> konsentrasi : 100% sebesar 16,03 mm, 80% sebesar 13,71 mm dan 60% sebesar 9,99 mm tergolong kategori kuat</p>	(Retnaningsih et al., 2019)

Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).

Tanin : mengkoagulasi protein dan mengerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),

Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013)

Fenol : merusak dinding sel dan merusak enzim-enzim pada bakteri (Mhaske et al., 2012).

Biji	Tanin, fenol, saponin, dan alkaloid	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella thypi</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i>	Metode difusi agar menggunakan medium MHA (Muller Hinton Agar). Dengan variasi konsentrasi : 20 %, 40 %, 60 % 80 % dan 100 %. Maserasi menggunakan pelarut etanol 70% Konsentrasi efektif : 80%-100% tergolong kategori kuat. Pada <i>Escherichia coli</i> : 10,99 mm dan 12,19 mm pada <i>Salmonella thypi</i> : 9,78 mm dan 10,16 mm serta <i>Staphylococcus aureus</i> : 7,9 mm dan 10,1 mm. Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).	(Ayu Lestari et al., 2018)
------	-------------------------------------	---------	--	---	----------------------------

				<p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013)</p> <p>Fenol : merusak dinding sel dan merusak enzim-enzim pada bakteri (Mhaske et al., 2012).</p>	
Kulit buah	Papain, saponin, alkaloid dan glukosid.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i>	<p>Metode difusi agar menggunakan cakram disk. Konsentrasi : 25%, 50%, 75% dan 100%. Maserasi menggunakan pelarut etanol 96%</p> <p>Konsentrasi efektif : 100% yaitu 2,95 mm, sedangkan pada bakteri <i>Escherichia coli</i> tidak terdapat adanya daya hambat bakteri</p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013)</p> <p>Papain : enzim proteolitik yang memiliki efek bakterisid dan bakteriostatik, sehingga menghambat pertumbuhan baik bakteri Gram positif maupun negative. (Sulianti, T 2012)</p>	(Trisna & Nizar, 2018)
Kulit buah	Papain, saponin, alkaloid dan glukosid.	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i> , dan	<p>Metode difusi agar cakram disk. Konsentrasi : 10%, 20%, dan 30%.</p>	(Roni et al., 2019)

				<p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Maserasi menggunakan pelarut etanol 96%.</p> <p>Konsentrasi : 30% sebesar 12,6 ±0,6 pada bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> dan 14,0 ±1 pada bakteri <i>Escherichia coli</i></p> <p>Saponin : menurunkan tegangan permukaan yang mengakibatkan naiknya permeabilitas atau terjadi kebocoran sel yang mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar lalu berdifusi melalui membran luar dan dinding sel yang rentan kemudian mengikat membran sitoplasma sehingga mengganggu dan mengurangi kestabilan membran sel, sehingga hal ini menyebabkan sitoplasma bocor keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Karlina et al., 2013).</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013)</p> <p>Papain : enzim proteolitik yang memiliki efek bakterisid dan bakteristatik, sehingga menghambat pertumbuhan baik bakteri Gram positif maupun negative. (Sulianti, T 2012)</p>	
Daging buah	Alkaloid, flavonoid, tannin, triterpenoid	Ekstrak	<i>Escherichia coli</i>	<p>Metode difusi modifikasi Kirby bauer dengan medium agar Mueller Hilton. Dosis 20mg/ml pengulangan sebanyak 9x.</p> <p>Rata-rata zona hambat : 6,56 mm. tergolong kategori sedang.</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013)</p>	(Iqbal et al., 2016)

Daging buah	Alkaloid, flavonoid, tannin, triterpenoid	Perasan	<i>Staphylococcus aureus</i>	<p>Triterpenoid : bereaksi dengan porin pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri. Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri yaitu dapat menyebabkan kebocoran protein dan enzim dari dalam sel (Retnowati dkk., 2011).</p> <p>Metode difusi agar. Dengan variasi konsentrasi : 20%, 40%, 60% dan 80%. Meserasi menggunakan pelarut aquadest</p> <p>Konsentrasi efektif : 60% yaitu 9,3±2,64mm. Tergolong katagori sedang</p> <p>Flavonoid : menghilangkan permeabilitas sel apabila flavonoid terkena dinding sel bakteri (Karlina et al., 2013)</p> <p>Tanin : mengkoagulasi protein dan mengkerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri sehingga sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup dan pertumbuhannya dapat terhambat atau bahkan mati (Nuria dkk, 2009),</p> <p>Alkaloid : mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh yang akan menyebabkan kematian sel tersebut (Karlina et al., 2013)</p> <p>Triterpenoid : bereaksi dengan porin pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri. Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri yaitu dapat menyebabkan kebocoran protein dan enzim dari dalam sel (Retnowati dkk., 2011).</p>	(Davit Nugraha et al., 2022)
-------------	---	---------	------------------------------	--	------------------------------

Kandungan senyawa aktif berupa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak daun, biji, kulit buah, dan daging buah pepaya sesuai dengan hasil skrining fitokimia yang dilakukan menunjukkan adanya aktivitas yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen penyebab diare. Berdasarkan studi literatur yang dilakukan didapatkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya memiliki senyawa antibakteri seperti alkaloid, flavonoid, tannin, steroid, dan saponin. Pada ekstrak etanol biji pepaya terdapat senyawa antibakteri seperti Flavonoid, saponin, tanin dan alkaloid. Kulit buah pepaya mengandung senyawa antibakteri seperti Papain, saponin, alkaloid dan glukosid, dan daging buah pepaya

mengandung senyawa antibakteri seperti Alkaloid, flavonoid, tannin, triterpenoid. Tinggi rendahnya kadar pada senyawa bioaktif akan mempengaruhi kemampuan senyawa tersebut dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki aktivitas sebagai antibakteri dengan berbagai mekanisme yang berbeda-beda (Ariani & Niah, 2018).

Pemberian ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan berbagai konsentrasi mampu menghambat pertumbuhan bakteri *E. Coli*, *Staphylococcus aureus* dan *S. dysenteriae*. Pemberian ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) mampu menghambat pertumbuhan bakteri *E. Coli*, *S. dysenteriae*, *Salmonella thypi* dan *Staphylococcus aureus*. Pemberian ekstrak etanol kulit buah pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus aureus*. Dan pemberian ekstrak etanol daging buah pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus aureus*.

Pada studi literatur ini, faktor utama yang menyebabkan perbedaan daya antibakteri diantara bagian-bagian tumbuhan pepaya adalah perbedaan jenis senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tiap bagian tumbuhan pepaya dan kadar dari tiap senyawa aktif tersebut. Berdasarkan pada studi Pustaka yang telah dilakukan, dilihat dari kandungan senyawa aktif yang bersifat antibakteri, didapatkan data bahwa ekstrak etanol daun pepaya memiliki jenis kandungan senyawa antibakteri yang paling kompleks diantara bagian tumbuhan pepaya lainnya yaitu senyawa Tanin, alkaloid karpain, flavonoid, terpenoid, saponin. Jenis senyawa aktif serta kadar senyawa aktif dalam tiap bagian tumbuhan pepaya memiliki peranan penting yang memengaruhi tinggi rendahnya daya antibakteri tiap bagian tanaman, hal ini dapat dilihat dari diameter zona hambat yang terbentuk.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Hartini & Mursyida, 2019) yang melakukan uji diameter zona hambat terhadap spesies bakteri *Escherichia coli* menggunakan ekstrak etanol daun pepaya didapatkan hasil berupa ekstrak etanol daun pepaya dapat membentuk diameter zona hambat sebesar 18,67 mm, ekstrak etanol daun pepaya lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella thypi* karena ekstrak daun pepaya memiliki daya antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan bagian lain dari tanaman pepaya. Hal ini dilihat dari hasil rata-rata diameter zona hambat yang dibentuk dimana ekstrak etanol daun pepaya yang memiliki nilai lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etanol pada biji, kulit, serta buah pepaya. Perbedaan zona hambat berbagai volume ini disebabkan oleh faktor volume, metode difusi, jenis bakteri, jenis bahan antimikroba juga menentukan kemampuan menghambat pertumbuhan kuman, adanya perbedaan jumlah kandungan senyawa aktif (Ariani et al., 2019).

4. Simpulan

Tanaman pepaya merupakan salah satu tanaman herba yang memiliki manfaat sebagai antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella thypi*. Selain daun dan daging buahnya, bagian lain dari tanaman ini seperti kulit buah, buah, dan bijinya memiliki khasiat bagi kesehatan, salah satunya dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

Dari studi literatur yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa seluruh organ tanaman pepaya seperti daun, biji, kulit buah, serta daging buah memiliki daya antibakteri yang berbeda-beda. Kandungan senyawa aktif berupa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak daun pepaya menunjukkan adanya aktivitas yang dapat menghambat

pertumbuhan bakteri patogen penyebab diare. Bagian daun pepaya memiliki aktivitas antibakteri terbaik dilihat dari besarnya zona hambat yang dihasilkan.

Ekstrak etanol daun pepaya dengan konsentrasi 100% menghasilkan zona hambat tertinggi pada bakteri *E. Coli* dengan diameter zona hambat 18,6mm, pada bakteri *S. dysenteriae* sebesar 18,3 mm, *Staphylococcus aureus* sebesar 13,7 mm. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun pepaya lebih lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, *S. dysenteriae*, dan *Staphylococcus aureus*. Semakin tinggi konsentrasi yang digunakan maka semakin besar zona hambat yang terbentuk pada kertas cakram.

5. Daftar Rujukan

- A'yun, Q., & Laily, A. N. (2015). Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang. *Pendidikan Biologi, Pendidikan Geografi, Pendidikan Sains*, 1(1), 136–137.
- Ariani, N., Monalisa, & Febrianti, D. R. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 160–166.
- Ariani, N., & Niah, R. (2018). Uji Daya Hambat Ekstrak Kulit Buah Pisang Kepok (*Musa Paradisiaca* Forma *Typica*) Terhadap *Shigella Dysenteriae* Dan *Salmonella Typhi*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(2), 312–317.
- Asghar, N., Naqvi, S. A. R., Hussain, Z., Rasool, N., Khan, Z. A., Shahzad, S. A., Sherazi, T. A., Janjua, M. R. S. A., Nagra, S. A., Zia-Ul-Haq, M., & Jaafar, H. Z. (2016). Compositional difference in antioxidant and antibacterial activity of all parts of the *Carica papaya* using different solvents. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0149-0>
- Ayu Lestari, A. R., Syahfitri, S. A., Cahyo, S. T., Wardaniati, I., & Herli, M. A. (2018). Aktivitas Antibakteri Seduhan Biji Pepaya (*Carica Papaya* L) Terhadap *Escherichia Coli*, *Salmonella Thypi* Dan *Staphylococcus Aureus*. *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 1(2), 39–45. <https://doi.org/10.36341/jops.v1i2.493>
- Davit Nugraha, Anna L. Yusuf, Veri Nugraha, Panji Wahlantio, & Marlina Indriastuti. (2022). AKTIVITAS ANTIBAKTERI AIR PERASAN BUAH PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Staphylococcus aureus*. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(4), 847–852. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i4.470>
- Hartini, S., & Mursyida, E. (2019). EFEKTIVITAS PEMBERIAN EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Escherichia coli* dan *Shigella dysenteriae*. *Klinikal Sains: Jurnal Analisis Kesehatan*, 7(1), 8–17. https://doi.org/10.36341/klinikal_sains.v7i1.590
- Iqbal, P. M., Yuktiana, K., & Indi, A. R. D. (2016). Efek Samping Antibakteri Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda Sebagai Laktagogum Terhadap *Escherichia coli* Secara In Vitro. *Prosiding Pendidikan Dokter*, 2(2), 1005–1012.
- Karisma, E. V. (2016). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus*. 3, 1–23.
- Karlina, C. Y., Ibrahim, M., & Trimulyono, G. (2013). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Krokot (*Portulaca oleracea* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Lentera Bio*, 2, 87–93.
- Koletzko, S., & Osterrieder, S. (2009). Akute infektiöse durchfallerkrankung im kindesalter. *Deutsches Arzteblatt*, 106(33), 539–548. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0539>
- Lohidas, J., Manjusha, S., & Glory Gna Jothi, G. (2015). Antimicrobial activities of carica papaya l. *Plant Archives*, 15(2), 1179–1186.
- Lumbantobing, H., Sartini, S., & Rahmiati, R. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya*) dan Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Ilmiah Biologi UMA (JIBIOMA)*, 4(1), 18–26. <https://doi.org/10.31289/jibioma.v1i1.1226>

- Nirosha, N., & R. Magalanayaki. (2013). Antibacterial Activity of Leaves and Stem Extract of *Carica papaya* L. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 2(3)(3), 473–476. www.ijapbc.com
- Nor, T. A., Indriarini, D., Marten, S., & Koamesah, J. (2018). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* Secara In Vitro. *Journal Medis Cendana*, 15(3), 327–337. <http://ejurnal.undana.ac.id/index.php/CMJ/article/view/662/594>
- Purwaningdyah, Y. G., Widyaningsih, T. D., & Wijayanti, N. (2015). Efektivitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Sebagai Antidiare Pada Mencit Yang Diinduksi *Salmonella Typhimurium* Effectiveness Of Papaya Seed Extract (*Carica papaya* L) as Antidiarrheal in Mice were Induced *Salmonella typhimurium*. 3(4), 1283–1293.
- Retnaningsih, A., Primadhamanti, A., & Marisa, I. (2019). DAYA HAMBAT EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA TERHADAP BAKTERI *Escherichia coli* DAN *Shigella dysenteriae* DENGAN METODE DIFUSI SUMURAN. *Jurnal Analis Farmasi*, 4(2), 122–129.
- Roni, A., Maesaroh, M., & Marliani, L. (2019). AKTIVITAS ANTIBAKTERI BIJI, KULIT DAN DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP BAKTERI *Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Aureus*. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(1), 29. <https://doi.org/10.26874/kjif.v6i1.134>
- Saeed, A., Abd, H., & Sandstrom, G. (2015). Microbial aetiology of acute diarrhoea in children under five years of age in Khartoum, Sudan. *Journal of Medical Microbiology*, 64(4), 432–437. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000043>
- Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Rose, K. O., Weidle, N. J., & Budnitz, D. S. (2016). US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(20), 2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>
- Sudrajat, S., Sadani, S., & Sudiastuti, S. (2012). Analisis Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Kasar Etanol Daun Meranti Merah (*Shorea Leprosula* Miq.) Dan Sifat Antibakterinya Terhadap *Staphylococcus Aureus* Dan *Escherichia Coli*. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 1(4), 307–315. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v1i4.41>
- Tambunan, M. L., Sitompul, E., & Ginting, O. S. B. (2018). Perbandingan aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan ekstrak n-heksana biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Stikna*, 02(01), 1–6. www.jurnal.stikna.ac.id
- Trisna, C., & Nizar, M. (2018). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Pepaya Muda (*Carica Papaya* L) Terhadap *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus* Secara in Vitro. *Jurnal Medikes (Media Informasi Kesehatan)*, 5(2), 96–103. <https://doi.org/10.36743/medikes.v5i2.51>
- Yanti, Y. N., & Mitika, S. (2017). Uji efektivitas antibakteri ekstrak etanol daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(1), 158–168.