



**POTENSI PERASAN DAUN PEPAYA (*Carica papaya L.*) TERHADAP  
JUMLAH MAKROFAG PASCA GINGIVEKTOMI PADA TIKUS WISTAR  
JANTAN**

**SKRIPSI**

Oleh :  
**Fardina Rahmi Wardani**  
**NIM 081610101020**

**BAGIAN BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**



**POTENSI PERASAN DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP  
JUMLAH MAKROFAG PASCA GINGIVEKTOMI PADA TIKUS WISTAR  
JANTAN**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter Gigi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh :

**Fardina Rahmi Wardani**

**NIM 081610101020**

**BAGIAN BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**

## **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ayah dan mamaku tercinta yang tak pernah lelah untuk selalu memberikan yang terbaik, serta dukungan dan doa yang tiada henti;
2. Kakak-kakak dan adikku tercinta yang selalu memberikan semangat dan senyumnya;
3. Guru-guruku yang selalu membimbing sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
4. Sahabat dan kawan-kawanku angkatan 2008 yang telah berjuang bersama;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

## MOTTO

Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain; dan hanya kepada Tuhan-mulah hendaknya kamu berharap.<sup>1</sup>

Sesungguhnya Allah tidak akan merubah keadaan suatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.<sup>2</sup>

Bila Anda berpikir Anda bisa, maka Anda benar. Bila Anda berpikir Anda tidak bisa, Anda pun benar. Karena itu ketika seseorang berpikir tidak bisa, maka sesungguhnya dia telah membuang kesempatan untuk menjadi bisa.<sup>3</sup>

Biasakanlah untuk berpikir bahwa sukses hanya tinggal selangkah lagi dan pasti akan diraih, niscaya masa depan yang cerah akan ada di depan Anda.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Al-Qur'an, Surat A Lam Nasyrah:5-6.

<sup>2</sup> Al-Qur'an, Surat Ar Ra'ad:11.

<sup>3</sup> Henry Ford.

<sup>4</sup> Andrew Carnegie.

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fardina Rahmi Wardani

NIM : 081610101020

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Potensi Perasan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah Makrofag Pasca Gingivektomi Pada Tikus Wistar Jantan” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sudah sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar

Jember, 13 Februari 2012

Yang Menyatakan

Fardina Rahmi Wardani

NIM 081610101020

## **SKRIPSI**

# **POTENSI PERASAN DAUN PEPAYA (*CARICA PAPAYA L.*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PASCA GINGIVEKTOMI PADA TIKUS WISTAR JANTAN**

Oleh  
Fardina Rahmi Wardani  
NIM 081610101020

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : drg. Rina Sutjiati, M.Kes  
Dosen Pembimbing Anggota : drg. Hj. Herniyati, M.Kes

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Potensi Perasan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah Makrofag Pasca Gingivektomi Pada Tikus Wistar Jantan” telah diuji pada:

hari, tanggal :Senin, 13 Februari 2012

tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua

drg. Rina Sutjiati, M.Kes

NIP. 196510131994032001

Anggota I

Anggota II

drg. Hj. Herniyati, M.Kes  
NIP. 195909061985032001

drg. Yuliana, MDA, M.Kes  
NIP. 197506182000122001

Mengesahkan,  
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember

drg. Hj. Herniyati, M.Kes  
NIP. 195909061985032001

## RINGKASAN

**Potensi Perasan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah Makrofag Pasca Gingivektomi Pada Tikus Wistar Jantan;** Fardina Rahmi Wardani, 081610101020; 2012: 53 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Indonesia memiliki sekitar 1300 tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Penggunaan obat tradisional memiliki makna yang cukup penting di masyarakat disamping ketidakmampuan masyarakat dalam memperoleh obat-obatan modern, selain itu tanaman obat juga memiliki efek samping yang relatif kecil. Salah satu tanaman obat yang memiliki banyak khasiat adalah daun pepaya. Daun pepaya mengandung komposisi berupa alkaloid, vitamin C, dan flavonoid. Flavonoid dalam daun pepaya diyakini sebagai anti peradangan. Flavonoid akan bekerja menghambat proses peradangan dengan menurunkan jumlah makrofag. Salah satu bentuk peradangan di rongga mulut dapat disebabkan karena luka akibat gingivektomi. Salah satu tanda dari peradangan adalah adanya sel makrofag yang memiliki fungsi sebagai fagositosis. Tujuan penelitian adalah: (1) untuk mengetahui potensi perasan daun pepaya terhadap jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistar jantan, dan (2) untuk mengetahui lamanya efektifitas perasan daun pepaya dalam menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistar jantan.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada bulan Agustus-September 2011. Sampel yang digunakan sebanyak 48 ekor tikus Wistar jantan, berat  $\pm$  200 gram, dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Setelah dilakukan gingivektomi, kelompok kontrol diberi aquadest sebanyak 2 ml secara per oral, sedangkan kelompok perlakuan diberi perasan daun pepaya sebanyak 2 ml secara per oral sekali sehari selama 7 hari. Pada hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7



dilakukan dekapitasi dan diambil mandibula sebelah kiri tikus Wistar jantan. Kemudian dilakukan pembuatan sediaan preparat pada gingiva tikus Wistar jantan yang sebelumnya dilakukan gingivektomi. Selanjutnya dilakukan penghitungan rata-rata jumlah makrofag pada mikroskop binokuler. Data dianalisa secara statistik menggunakan uji *one way* ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata jumlah makrofag antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini didapatkan hasil rata-rata jumlah makrofag pada kelompok kontrol pada hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7 terjadi penurunan rata-rata jumlah makrofag. Pada kelompok perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7 terjadi penurunan rata-rata jumlah makrofag, dan hari ke-5 menunjukkan peningkatan rata-rata jumlah makrofag. Pada hari ke-3 dan hari ke-5 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah makrofag pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Flavonoid yang terdapat pada daun pepaya dapat menghambat pengaktifan makrofag melalui jalur asam arakhidonat, sehingga dengan adanya penurunan jumlah makrofag maka proses peradangan akan semakin cepat. Walaupun demikian, pada penelitian ini terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, antara lain: (1) dosis yang kurang adekuat, (2) kehomogenan kandungan daun pepaya karena pemerasan (3) aktivasi makrofag melalui pelepasan sitokin oleh limfosit, dan (4) jenis flavonoid.

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa statistik, tidak terdapat potensi perasan daun pepaya dalam menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistar jantan.

## PRAKATA

Penulis memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Potensi Perasan Daun Pepaya (*Caricapapaya* L.) Terhadap Jumlah Makrofag Pasca Gingivektomi Pada Tikus Wistar Jantan”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. drg. Hj. Herniyati, M. Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam membimbing penulis hingga selesainya penulisan skripsi ini;
2. drg. Rina Sutjiati, M. Kes, selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan perhatiannya pada penulis untuk memberikan pengarahan dan bimbingan sejak awal hingga selesainya penulisan skripsi ini, drg. Yuliana, MDA, M.Kes selaku Sekretaris Penguji yang telah memberikan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
3. drg. Muhammad Nurul Amin, M.Kes, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan motivasi dan nasehat selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi;
4. Kedua orang tuaku, Ayahanda A.Hamid Syarief. dan Ibunda Wiwiek Halimah atas kesabaran tiada batas, segala nasehat dan dorongan, serta cinta dan doa yang tiada henti yang telah diberikan;
5. Kakakku Fajar Wajdi, Faishal Riza, Faradillah Rahmi, dan adikku Fatrisia Rahmi atas segala hiburan, doa, dan dukungannya selama ini;

6. Rekan selama penelitian Yulianik Siskawati dan Sukma Surya Putri yang selalu memberikan saran dan dorongan semangat selama penelitian;
7. Laboratorium Biomedik (Laboratorium Fisiologi dan Laboratorium Histologi) Mas Agus dan Mbak Wahyu yang telah banyak membantu selama proses penelitian;
8. Sahabat-sahabatku Ayung, Megen, Rizka Ayu, dan Destyka yang telah menemani dan memberikan dorongan untuk selalu semangat;
9. Teman-teman Islamic Dentistry yang memberikan semangat;
10. Teman-teman Gema Suara Denta yang memberikan motivasi;
11. Seluruh teman-teman angkatan 2008 yang telah berjuang bersama-sama baik senang maupun duka;
12. Warga kost “AMARIN” atas semangat yang diberikan;
13. Semua pihak yang terlibat baik langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari akan keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan skripsi ini, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan penulisan selanjutnya. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, Februari 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN MOTTO .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN.....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>RINGKASAN ... ..</b>	<b>vii</b>
<b>PRAKATA.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvi</b>
<b>Bab 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>Bab 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1. Pepaya.. ..	5
2.1.1. Taksonomi Tanaman Pepaya.....	6
2.1.2. Kandungan Kimia Daun Pepaya.....	7
2.2. Gingivektomi dan Penyembuhan Pasca Gingivektomi .....	11
2.2.1. Gingiva .....	11
2.2.2. Gingivektomi .....	12
2.2.3. Penyembuhan Pasca Gingivektomi .....	13
2.3. Peradangan .....	14
2.3.1. Macam Radang .....	16

2.3.2. Mediator Peradangan .....	19
2.4. Sel Makrofag .....	23
2.4.1. Definisi Sel Makrofag.....	23
2.4.2. Pembentukan Makrofag.....	25
2.4.3. Bentuk dan Histologi Makrofag .....	25
2.4.4. Fungsi Makrofag.....	27
2.4.5. Reaksi Makrofag terhadap Inflamasi.....	28
2.5. Hipotesis .....	29
<b>Bab 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
3.1. Jenis Penelitian .....	30
3.2. Rancangan Penelitian .....	30
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian .....	30
3.3.1. Tempat Penelitian .....	30
3.3.2. Waktu Penelitian.. .....	30
3.4. Variabel Penelitian .....	30
3.4.1. Variabel Bebas.....	30
3.4.2. Variabel Terikat.....	31
3.4.3. Variabel Terkendali .....	31
3.5. Definisi Operasional .....	31
3.5.1. Perasan Daun Pepaya.....	31
3.5.2. Gingivektomi .....	31
3.5.3. Makrofag.....	32
3.6. Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.6.1. Populasi Penelitian.....	32
3.6.2. Sampel Penelitian .....	32
3.6.3. Besar Sampel .....	33
3.7. Alat dan Bahan .....	33
3.7.1. Alat Penelitian .....	33
3.7.2. Bahan Penelitian .....	34

3.8.	Prosedur Penelitian .....	35
3.8.1.	Pembuatan Perasan Daun Pepaya .....	35
3.8.2.	Persiapan Hewan Coba .....	35
3.8.3.	Pengelompokan Hewan Coba .....	35
3.8.4.	Perlakuan Hewan Coba .....	36
3.8.5.	Tahapan Pembuatan Preparasi Jaringan .....	37
3.8.6.	Tahap Dekalsifikasi Jaringan .....	38
3.8.7.	Tahapan Pembuatan Sediaan Histologi .....	39
3.8.8.	Tahapan Pengamatan dan Perhitungan Jumlah Makrofag .....	42
3.9.	Analisis Data .....	42
3.10.	Alur Penelitian .....	43
<b>Bab 4</b>	<b>HASIL DAN ANALISA DATA .....</b>	<b>44</b>
4.1.	Hasil Penelitian .....	44
4.2.	Analisis Data .....	45
4.3.	Pembahasan .....	48
<b>Bab 5</b>	<b>PENUTUP .....</b>	<b>53</b>
5.1.	Kesimpulan .....	53
5.2.	Saran .....	53
	<b>DAFTAR BACAAN .....</b>	<b>54</b>
	<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>61</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pemeriksaan Kimia Dari Daun Pepaya .....	8
Tabel 2.2 Kandungan Biochemical Daun Pepaya.....	8
Tabel 3.1 Volume Maksimum Larutan yang Bisa Diberikan pada Binatang.....	37
Tabel 3.2 Prosedur Fiksasi, Dehidrasi, <i>Clearing</i> , dan Impregnasi Jaringan .....	39
Tabel 4.1 Rata-rata SD Jumlah Makrofag pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	44
Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Jumlah Makrofag Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	46
Tabel 4.3 Hasil Uji Homogenitas Jumlah Makrofag Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan .....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pohon Pepaya .....	6
Gambar 2.2 Daun Pepaya.....	7
Gambar 2.3 Mekanisme Peradangan.....	22
Gambar 2.4 Sel Makrofag.....	24
Gambar 3.1 Rahang tikus Wistar jantan .....	36
Gambar 3.2 Gingivektomi Dilakukan Dari M1 Sampai M3.....	36
Gambar 3.3 Alur Penelitian.....	43
Gambar 4.1 Histogram Rata-Rata Jumlah Makrofag.....	45



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Penghitungan Jumlah Sampel.....	61
Lampiran B. Data Pengamatan Makrofag Tikus.....	62
Lampiran C. Foto Hasil Penelitian.....	64
Lampiran D. Gambar Penelitian .....	67
Lampiran E. Analisis Data .....	71

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Indonesia memiliki kekayaan keanekaragaman hayati yang luar biasa, yaitu sekitar 40.000 jenis tumbuhan dan jumlah tersebut sekitar 1300 diantaranya digunakan sebagai obat tradisional dapat dikembangkan secara luas (Rustam *et al*, 2007). Keuntungan penggunaan obat tradisional adalah antara lain karena bahan bakunya mudah diperoleh dan harganya murah. Obat tradisional mempunyai makna yang sangat penting karena di samping ketidakmampuan masyarakat untuk memperoleh obat-obat modern, juga karena obat tradisional adalah obat bebas yang dapat diperoleh tanpa resep dokter (Pudjarwoto,1992).

Dibandingkan obat-obat modern, memang tanaman obat memiliki beberapa kelebihan, antara lain: efek sampingnya relatif rendah, dalam suatu ramuan dengan komponen berbeda memiliki efek saling mendukung, pada satu tanaman memiliki lebih dari satu efek farmakologi serta lebih sesuai untuk penyakit-penyakit metabolik dan degeneratif (Katno dan Pramono, tanpa tahun). Potensi yang besar ini harus difikirkan agar penggunaan tanaman obat dapat menunjang kebutuhan akan obat-obatan yang semakin mendesak dan untuk mendapatkan obat pengganti jika resistensi obat terjadi secara meluas. Penelitian akan tanaman obat ini telah berkembang luas di beberapa negara seperti Cina, India, Thailand, Korea dan Jepang (Zein, 2005)

Salah satu tanaman obat yang memiliki banyak khasiat, yaitu pepaya. Pepaya (*Carica papaya* L.) merupakan tanaman obat yang berasal dari Amerika Tengah, yang kemudian menyebar ke berbagai belahan dunia, termasuk Afrika dan Nigeria. Pepaya berisi dua komponen bioaktif utama, yaitu *papain* dan *chymopapain* yang digunakan sebagai bahan tekstil dan penyamakan (Brocklehurts dan Salih. 1985). Sedangkan komponen seperti alkaloid, flavonoid, dan komponen fenol yang

lain digunakan untuk mengobati demam malaria, diabetes mellitus (Ayoola dan Adeyeye, 2010).

Salah satu bagian dari tumbuhan pepaya yang dapat dimanfaatkan, yaitu daun pepaya. Dilaporkan bahwa daun pepaya dapat mempercepat penyembuhan luka pada luka sayat pada kulit mencit (Iwan dan Atik, 2010). Daun pepaya juga memiliki aktivitas anti-tumor dengan menginduksi apoptosis pada sel tumor (Otsuki, *et al*, 2009), serta aktivitas anti bakteri dan antioksidan (Mahmood, *et al*, 2005). Di dalam daun pepaya sendiri terkandung flavonoid, polifenol, dan alkaloid. Alkaloid adalah suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh senyawa alkaloid berasal dari tumbuh-tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan, yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri (Juliantina, *et al*, tanpa tahun). Sedangkan flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Pada suatu penelitian, ditemukan bahwa flavonoid menghambat beberapa enzim yang dapat mengaktifkan proses radang, seperti prostaglandin, dan *nitric oxide* (Gallego, *et al*, 2002).

Radang adalah suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan penyebab awal jejas sel serta membuang sel dan jaringan nekrotik yang diakibatkan oleh kerusakan sel. Radang dibagi dua, yaitu radang akut dan radang kronis. Radang akut merupakan respon segera dan dini terhadap jejas yang dirancang untuk mengirimkan leukosit ke tempat jejas. Sesampainya di tempat jejas, leukosit membersihkan setiap agen infeksi yang menginvasi dan memulai proses penguraian jaringan nekrotik (Robbins dan Kumar, 2007). Sedangkan radang kronik dapat dianggap sebagai radang memanjang (berminggu-minggu, hingga berbulan-bulan, bahkan bertahun-tahun), dan terjadi radang aktif, jejas jaringan, dan penyembuhan secara serentak (Robbins dan Kumar, 2007).

Segera setelah dimulainya proses peradangan, daerah yang mengalami radang akan diserbu oleh neutrofil dan makrofag. Makrofag adalah sel mononuklear yang besar dan sangat fagositik serta merupakan turunan monosit yang ditemukan pada dinding pembuluh darah dan dalam jaringan ikat longgar. Makrofag tidak

bekerja sendiri dalam menanggulangi infeksi. Mereka berinteraksi dengan limfosit yang juga berkumpul di tempat invasi bakteri (Fawcett, 2002). Makrofag merupakan sel fagosit yang jauh lebih kuat daripada netrofil, seringkali mampu memfagositosis sampai 100 bakteri ketika diaktifkan oleh sistem imun (Guyton, 2008). Aktivasi makrofag adalah suatu proses yang bertahap terjadi sebagai jawaban atas rangsang dari luar yang harus disampaikan dalam urutan yang teratur (Robbins dan Kumar, 1995).

Salah satu prosedur dalam kedokteran gigi adalah gingivektomi. Gingivektomi adalah pengambilan jaringan gingiva dengan menghilangkan dinding poket yang menghasilkan penglihatan dan jalan masuk untuk menghilangkan kalkulus dan menghaluskan akar (Carranza, 2006). Prosedur gingivektomi menimbulkan luka terbuka yang dapat menimbulkan peradangan melalui fase sekunder (Manson, 1993). Proses peradangan yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan walaupun proses fagositosis merupakan mekanisme pertahanan tubuh. Semua mekanisme pertahanan termasuk proses fagosit dapat menimbulkan efek samping yang akhirnya dapat menghambat penyembuhan luka itu sendiri khususnya pada jaringan (Spector, 1993). Proses peradangan dapat ditekan apabila biosintesis mediator-mediator peradangan terutama prostaglandin dan leukotrien dihambat (Wilmana, 2007).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka proses peradangan harus dikendalikan agar tidak berlebihan. Oleh karena itu, peneliti ingin mengaji potensi perasan daun pepaya terhadap jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistarjantan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah

1. Bagaimana potensi perasan daun pepaya (*Caricapapaya* L.) terhadap jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistarjantan?

2. Berapa lama efektifitas potensi perasan daun pepaya dalam menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistarjantan?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui potensi perasan daun pepaya (*Caricapapaya* L.) terhadap jumlah makrofag pasca gingivektomi pada jaringan gingiva tikus Wistarjantan.
2. Untuk mengetahui lamanya efektifitas perasan daun pepaya dalam menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistarjantan.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Menambah kasanah ilmu pengetahuan mengenai daun pepaya (*Caricapapaya* L.) sebagai efek antiinflamasi pada tikus Wistarjantan. .
2. Untuk dapat dijadikan acuan pada penelitian selanjutnya.

## **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Pepaya**

Pepaya (*Carica papaya* L.) berasal dari *familiy Caricaceae*. Pepaya bukan pohon, melainkan tanaman obat berair banyak yang mempengaruhi *self supporting* pada batang (Dick, 2003). Pepaya merupakan tanaman obat yang memiliki pertumbuhan yang cepat dan masa hidup yang pendek, tetapi dapat memproduksi buah hampir lebih dari 20 tahun (Peter, 1991).

Menurut sejarahnya, tanaman pepaya berasal dari Amerika Tengah. Beberapa literatur memastikan bahwa plasma nuftah tanaman pepaya berasal dari Meksiko dan Costa Rica para pedagang Spanyol berjasa dalam menyebarkan tanaman pepaya dari kawasan Amerika ke berbagai negara di dunia. (Rukmana, 1995).

Tumbuhan pepaya biasanya tumbuh di daerah India Utara, Filipina, Srilanka, India, Bangladesh, Malaysia, dan di negara tropis. Banyak sekali bagian dari pepaya yang bernilai komersial. Bagian berbeda dari tumbuhan pepaya (buah, daun, getah, dan biji) bisa dimakan dan bisa dijadikan obat untuk berbagai penyakit. Dalam beberapa studi, daun pepaya terbukti sebagai antispasmodik, dan efektif melawan ulser gastrik pada tikus, sedangkan bunga pepaya terbukti memiliki aktivitas antibakteri (Halim, *et al*, 2011)

Selama pengembangan budidaya tanaman pepaya umumnya masih bersifat usaha sampingan (sampingan), yakni dijadikan tanaman pengisi halaman rumah (pekarangan). Buah pepaya selain digemari oleh hampir semua kalangan masyarakat untuk dikonsumsi sebagai “buah segar”, juga dapat diolah menjadi berbagai bentuk makanan dan minuman. Di samping citarasa buah pepaya manis dan menyegarkan, juga mengandung gizi yang tinggi dan lengkap (Rukmana, 1995).

### 2.1.1 Taksonomi Tanaman Pepaya

Kedudukan tanaman pepaya dalam sistematik (taksonomi) tumbuhan diklasifikasikan sebagai berikut

Kingdom : *Plantae* (tumbuh-tumbuhan)  
Divisi : *Spermatophyta* (Tumbuhan berbiji)  
Sub-Divisi : *Angiosperma* (Biji Tertutup)  
Kelas : *Dicotyledonae* (Biji berkeping dua)  
Ordo : *Caricales*  
Famili : *Caricaceae*  
Spesies : *Carica papaya* L.(Rukmana, 1995)



Gambar 2.1 : Pohon Pepaya (*Caricapapaya* L.) (da Silva, 2007)

Spesies lain yang sering tumbuh di daerah-daerah dataran tinggi (pegunungan) adalah *C.cauliflora*. Ciri-ciri tanaman pepaya ini adalah buahnya kecil-kecil, licin, tahan terhadap serangan penyakit akar ataupun virus, tetapi tidak biasa dimakan (Rukmana, 1995).

Nama umum pepaya di dunia “Pawpaw”, namun di berbagai negara memiliki nama yang beragam. Misalnya di Malaysia disebut “Betik”, di Tamil

dinamakan “Pappali”, di Cina dikenal dengan “Pohon Melon” (*Tree-melon*), dan di Indonesia populer dengan nama “Pepaya”(Rukmana, 1995).

Bentuk dan susunan tubuh bagian luar tanaman pepaya termasuk tumbuhan perdu yang umur sampai berbunganya dikelompokkan sebagai tanaman buah-buahan semusim, namun dapat tumbuh setahun atau lebih. Sistem perakarannya memiliki akar tunggang dan akar-akar cabang yang tumbuh mendatar ke semua arah pada kedalaman 1 meter atau lebih dan menyebar sekitar 60-150 cm atau lebih dari pusat batang tanaman (Rukmana, 1995).

Batang tanaman pepaya berbentuk bulat lurus berbuku-buku (beruas-ruas), di bagian tengahnya berongga, dan tidak berkayu. Ruas-ruas batang merupakan tempat melekatnya tangkai daun yang panjang, berbentuk bulat, dan berlubang. Daun pepaya bertulang menjari (*palminervus*) dengan warna permukaan atas hijau-tua, sedangkan warna permukaan bagian bawah hijau muda (Rukmana, 1995).

#### 2.1.2 Kandungan Kimia Daun Pepaya

Daun pepaya mengandung sejumlah komponen aktif yang dapat meningkatkan kekuatan total antioksidan di dalam darah dan menurunkan level *peroxidation level*, seperti papain, chymopapain, cystatin,  $\alpha$ -tocopherol, ascorbic acid, flavonoid, cyanogenic glucosides dan glucosinolates (Seigler, 2002).



Gambar 2.2 Daun Pepaya (<http://omdimas.com/manfaat-daun-pepaya/>)



Daun pepaya mengandung enzim papain, alkaloid karpain, pseudo karpain, glikosida, karposid, dan saponin. (Muhlisah, 2001).

Tabel 2.1 : Pemeriksaan Kimia dari Daun Pepaya

Konstitusi	Bioassay		
	Daun Hijau	Daun Kuning	Daun Coklat
Saponin	+	+	+
Tannins	-	-	-
Cardiac glycoside	+	+	+
Alkaloid	+	+	+

Sumber: Ayoola dan Adeyeye (2010)

Tabel 2.2 Kandungan Biochemical Daun Pepaya

Bahan Aktif	Kandungan (ppm)
Alkaloid	1.300-4.000
Flavonoid	0-2.000
Tannin	5.000-6.000
Dehydrocarpaine	1.000
Pseudocarpaine	100

Sumber : Cornell University (2009)

### 1. Alkaloid

Merupakan golongan senyawa organik yang paling banyak ditemukan dalam tumbuhan. Alkaloid merupakan senyawa yang menyerupai basa, terbukti dari asal namanya alkali (basa) dan oid (menyerupai). Dalam struktur dasarnya alkaloid banyak mengandung gugus atom N. Sebagian besar terbentuk dari gugusan asam amino (Trubus Vol 8, tanpa tahun).

Alkaloid memiliki aktivitas terapeutik yang menonjol. Isolasi murni alkaloid dan derivatnya digunakan untuk sebagai bahan medis dasar karena efek analgesik, antispasmodik dan antibakteri (Stray, 1998). Senyawa yang bersifat sitotoksik seperti alkalod dapat mempunyai efek immunosupresif pada dosis tinggi. Immunosupresif dapat menghambat proliferasi sel imun, sitotoksikitas, dan menghambat produksi limfosit sel T (Hargono, 1996).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sanoesi (2008), pemberian ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi 100% dapat menurunkan jumlah makrofag pada ikan mas yang diinduksi oleh *A. hydrophila*.

## 2. Flavonoid

Hasil metabolisme sekunder yang termasuk dalam senyawa fenolat terdiri dari beragam senyawa dengan struktur molekul yang heterogen. Yang terkenal dalam dunia pengobatan dan farmasi adalah kelompok flavonoid dan tanin. Sudah ada kurang lebih 2.000 macam flavonoid yang berhasil diidentifikasi. Flavonoid bertanggung jawab melindungi tanaman dari pengaruh buruk sinar ultra violet dan berperan sebagai pemberi warna pada tanaman (Trubus Vol 8, tanpa tahun).

Flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu efek antitumor, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang, antivirus, antibakteri, dan anti fungi. Penelitian membuktikan bahwa senyawa flavonoid dapat meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel CD4+, kemudian menyebabkan sel Th<sub>1</sub> teraktivasi (Baratawidjaja, 2002). Sel Th<sub>1</sub> yang teraktivasi akan mempengaruhi SMAF (*Spesific Makrofag Activating Factor*), yaitu molekul molekul multipel termasuk IFN  $\gamma$  yang dapat mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag mengalami peningkatan angka metabolik, motilitas dan aktivitas fagositosis secara cepat dan lebih efisien dalam membunuh bakteri, atau mikroorganisme patogen lainnya (Paul, 2003).

Diantaranya jenis flavonoid, yaitu flavonol, flavone, dan glikosida sering terdapat di daun atau di bagian luar dari tanaman, kecuali pada bawang. Aktivitas biologi flavonoid telah baru-baru ini diketahui. Dari banyak hasil studi menunjukkan bahwa flavonoid memiliki banyak manfaat untuk kesehatan manusia karena kapasitas antioksidan dari flavanoid dan kemampuannya dalam :

- a. memodulasi enzim yang berbeda.
- b. interaksi dengan reseptor spesifik.
- c. efek vasodilatasi.
- d. berikatan dengan ion logam seperti Cu dan Fe (Pietta dan Paolo, 1999).

Sifat antiinflamasi dari flavonoid telah terbukti secara *in vivo* maupun *in vitro*, sedangkan mekanisme flavonoid dalam menghambat terjadinya inflamasi melalui dua cara, yaitu:

- a. Menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotelial.
- b. Menghambat fase proliferasi dan fase eksudasi dari proses inflamasi. *Landofi et al* (Sabir, 2003), melaporkan bahwa konsentrasi tinggi dari beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan enzim lisosom dari membran dengan jalan memblok jalur siklooksigenase, jalur lipoksigenase, dan fosfolipase A<sub>2</sub>, sementara pada konsentrasi rendah hanya memblok jaringan lipoksigenase. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat bagi jalur siklooksidasase dan lipooksidasase pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, asam hidrosiekosatetrainoat, leukotrin disisi lainnya (Sabir, 2003).

### 3. Vitamin C

Dalam 100 gram daun pepaya segar terdapat 140 mg vitamin C (LIPI, 2009). Vitamin C dapat berbentuk sebagai dan asam L-dehidroaskorbat, keduanya mempunyai keaktifan sebagai vitamin C. Kekurangan vitamin C menyebabkan kerapuhan dinding-dinding kapiler, gusi berdarah, gigi mudah tanggal, sariawan, dan penyakit pada sendi tulang (Anonim, 2009). Vitamin C termasuk vitamin yang larut dalam air, berpengaruh penting dalam pembentukan kolagen, komponen penting pembentuk jaringan ikat dalam tubuh. Sintesis kolagen yang adekuat perlu untuk ligamen yang kuat, tendon, dentin kulit, pembuluh darah, dan tulang, dan untuk proses penyembuhan luka (Economos, 1999).

Vitamin C mempunyai sifat sebagai antioksidan yang dapat melindungi molekul-molekul yang sangat diperlukan oleh tubuh seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat dari kerusakan oleh radikal bebas dan reaktif oksigen spesies (Higdon, 2004). Beberapa fungsi vitamin C dipercaya berhubungan dengan konversi reaksi reduksi-reduksi di dalam jaringan tubuh. Beberapa zat dalam makanan, di

dalam tubuh dihancurkan atau dirusak jika mengalami oksidasi. Seringkali zat tersebut dihindari dari oksidasi dengan menambahkan antioksidan. Suatu oksidan adalah zat yang dapat melindungi zat lain dari oksidasi dimana dirinya sendiri yang dioksidasi. Vitamin C, karena memiliki daya antioksidan, sering ditambahkan pada makanan untuk mencegah perubahan oksidatif.

Dalam penelitian Goldenberg (2003), vitamin C dapat melindungi aktivitas fagositosis dari auto-oksidasi, meningkatkan produksi interleukin-1 dan TNF- $\alpha$ , dan meningkatkan fagositosis sel NK dan sel makrofag. Selain itu, vitamin C juga menghambat terjadinya kerusakan jaringan dengan menghambat produksi *reactive oxygen species (ROS)* secara berlebih (Arifin, *et al*, 2007)

## **2.2 Gingivektomi dan Penyembuhan Pasca Gingivektomi**

### **2.2.1 Gingiva**

Gingiva adalah bagian mukosa rongga mulut yang mengelilingi gigi dan menutupi linggir (*ridge*) alveolar. Merupakan bagian dari apparatus pendukung gigi, periodonsium, dan dengan membentuk hubungan dengan gigi, gingiva berfungsi melindungi jaringan di bawah perlekatan gigi terhadap pengaruh lingkungan rongga mulut. Gingiva tergantung pada gigi geligi; bila ada gigi-geligi, gingiva juga ada dan bila gigi dicabut gingiva akan hilang (Manson, 1993).

Pada gingiva normal, tidak terdapat inflamasi maupun eksudat oleh karena bakteri plak—berwarna merah muda dan berstippling. Gingiva memiliki lebar bervariasi antara 1-9 mm dan meluas dari free gingiva margin hingga ke mukosa alveolar. Antara gingiva dengan mukosa alveolar dipisahkan oleh pembatas yang disebut *mucogingival junction (MGJ)* (Rosenstiel, 2001)

Secara umum gingiva dibagi menjadi tiga bagian, yaitu :

1. *Free gingiva* : membentuk *cuff* selebar 1-2 mm di sekitar leher gigi dan dinding eksternal leher gingiva yang mempunyai kedalaman 0-2 mm. *Cuff* dapat dipisahkan dari gigi dengan menggunakan sonde tumpul. Antara gigi-geligi dan

tepi gingiva terdapat papila gingiva yang berbentuk konus, permukaan labialnya seringkali mempunyai *groove* yang disebut sebagai *sluice-way*. Papila mengisi ruang pada apikal embrasur interdental sampai titik kontak dan berbentuk fasial-lingualnya sesuai dengan kurvatur dari daerah pertautan semento-enamel untuk membentuk *col* interdental (Manson, 1993).

2. *Attached gingiva* : meluas dari *epitelial attachment* ke junction antara gingiva dengan mukosa alveolar (MGJ) (Rosenstiel, 2001)
3. *Interdental papilla* : proyeksi triangular dari daerah gingiva antara gigi terdekat dan terdiri atas komponen bukal dan lingual dipisahkan oleh konkaf *col* (Rosenstiel, 2001).

### 2.2.2 Gingivektomi

Gingivektomi memberikan jarak penglihatan dan jalan masuk untuk mengambil semua kalkulus dan lebih seksama dengan menghilangkan dinding poket. Menghasilkan lingkungan yang baik untuk penyembuhan gingiva dan mengembalikan kontur gingiva (Carranza, 2002).

Gingivektomi adalah pemotongan jaringan gingiva dengan membuang dinding lateral poket yang bertujuan untuk menghilangkan poket dan peradangan gingiva sehingga didapat gingiva yang fisiologis, fungsional dan estetik baik (Goldman dan Cohen, 1980). Keuntungan teknik gingivektomi adalah teknik sederhana, dapat mengeliminasi poket secara sempurna, lapangan penglihatan baik, morfologi gingiva dapat diramalkan sesuai keinginan (Trijani, 1996).

Indikasi gingivektomi :

1. Adanya poket supraboni dengan kedalaman lebih dari 4 mm, yang tetap ada walaupun sudah dilakukan skaling dan pembersihan mulut yang cermat berkali-kali, dan keadaan di mana prosedur gingivektomi akan menghasilkan daerah perlekatan gingiva yang adekuat.
2. Adanya pembengkakan gingiva yang menetap dimana poket “sesungguhnya” dangkal namun terlihat pembesaran dan deformitas gingiva yang cukup besar.

Bila jaringan gingiva merupakan jaringan fibrosa, gingivektomi merupakan cara perawatan yang paling cocok atau dapat memberikan hasil yang memuaskan.

3. Adanya kerusakan furkasi (tanpa disertai cacat tulang) di mana terdapat daerah perlekatan gingiva yang cukup lebar.
4. Abses gingiva, yaitu abses yang terdapat di dalam jaringan lunak.
5. Flap perikoronar (Manson, 1993).

Kontra indikasi :

1. Dibutuhkan untuk pembedahan tulang atau pemeriksaan bentuk tulang dan morfologinya.
2. Situasi dimana bagian dari tepi poket berada di apikal *mucogingival junction*.
3. Pertimbangan estetik, terutama di daerah maksila (Carranza, 2002).

### 2.2.3 Penyembuhan Pasca Gingivektomi

Reaksi awal sistem imun tubuh dalam penyembuhan pasca gingivektomi adalah terbentuknya permukaan gumpalan; dibawah jaringan terjadi peradangan akut, disertai dengan beberapa nekrosis. Gumpalan tersebut akan digantikan dengan jaringan granulasi. Selama 24 jam, akan terjadi peningkatan sel-sel jaringan ikat baru, terutama angioblast dibawah permukaan lapisan peradangan dan nekrosis (Carranza, 2002).

Pada hari ke-tiga, sejumlah fibroblast yang terlokalisasi di area. Terjadi peningkatan vaskularisasi pada jaringan granulasi yang tumbuh, menghasilkan free gingival margin yang baru dan sulkus. Kapiler didapatkan dari pembuluh darah dari periodontal ligamen bermigrasi ke jaringan granulasi dan dalam waktu 2 minggu, kapiler akan terhubung dengan jaringan granulasi (Carranza, 2002).

Setelah 12 hingga 24 jam, sel epitelial pada daerah margin akan mulai bermigrasi ke jaringan granulasi, memisahkan diri dari permukaan lapisan gumpalan. Aktivitas epitel mencapai puncak margin dalam waktu 24 hingga 36 jam, sel epitel yang baru terbentuk dari basal dan lapisan spinous yang lebih dalam dari tepi epitel yang terluka dan migrasi ke atas permukaan lapisan fibrin yang kemudian resorpsi

dan digantikan dengan jaringan ikat. Sel epitel maju dengan *tumbling action*, dengan sel menjadi bentukan tetap susbrat oleh hemidesmosome dan lamina basal yang baru (Carranza, 2002).

Permukaan terepitelisasi secara menyeluruh dalam waktu 5 hingga 14 hari. Selama 4 minggu pertama setelah gingivektomi keratinisasi akan berkurang (Kantarci, 1999). Keratinisasi permukaan mungkin tidak tampak hingga hari ke 28–42 setelah operasi (Lies, 1997). Perbaikan epitelisasi secara penuh membutuhkan waktu satu bulan. Vasodilatasi dan vaskularisasi menurun setelah hari ke-4 penyembuhan dan tampak normal setelah hari ke-16. Perbaikan jaringan ikat secara penuh membutuhkan waktu 7 minggu (Carranza, 2002).

Aliran cairan gingiva pada manusia akan segera meningkat setelah gingivektomi dan akan berkurang seiring proses penyembuhan. Maksimal aliran cairan gingiva akan mencapai puncaknya setelah 1 minggu, sama seperti maksimal waktu peradangan (Carranza, 2002).

Walaupun terjadi perubahan pada jaringan pasca gingivektomi, penyembuhan pada setiap individu adalah sama. Namun waktu yang diperlukan untuk benar-benar sembuh berbeda tiap-tiap individu, tergantung dari daerah yang di insisi, keterlibatan iritasi lokal dan infeksi. Pada pasien dengan gingiva yang mengalami *melanosis*, maka pigmentasi akan menurun seiring dengan penyembuhan gingiva (Carranza, 2002).

### **2.3 Peradangan**

Bila terjadi cedera jaringan, entah karena bakteri, trauma, bahan kimia, panas, atau fenomena lainnya, maka jaringan yang cedera itu akan melepaskan berbagai zat yang menimbulkan perubahan sekunder yang dramatis di sekeliling jaringan yang tidak cedera. Keseluruhan kompleks perubahan jaringan ini disebut peradangan(inflamasi).

Menurut kamus Dorland (2002), radang merupakan respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan karena trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung (sekuester) baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu. Menurut Lemont *et al* (2003) secara definisi, radang dalam kondisi akut ditandai dengan adanya tanda-tanda klinik, yaitu : sakit, panas, kemerahan, bengkak, dan perubahan fungsi, sedangkan pada fase kronik ditandai dengan infiltrasi makrofag, limfosit, dan sel plasma, kerusakan jaringan, dan perbaikan pembuluh darah, dan fibrosis.

Peradangan merupakan usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur derajat perbaikan jaringan (Mycek, 2001). Hal ini diawali oleh sejumlah agen atau rangsang dan terjadi di bagian tubuh manapun tetapi ciri dasarnya selalu sama apapun penyebab dan dimanapun tempatnya (Lawler, 2002). Hasilnya adalah netralisasi dan pembuangan agen penyerang, penghancuran jaringan nekrotik, dan pembentukan keadaan yang dibutuhkan untuk perbaikan serta pemulihan, sehingga peradangan sebenarnya merupakan gejala yang menguntungkan dan defensif (Price dan Wilson, 2006).

Peradangan ditandai oleh :

1. Vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan (Guyton, 2008). *Pre-capillary arteri* yang mengelilingi daerah yang terkena jejas langsung mengalami kontraksi, dalam periode waktu yang pendek. Jumlah vasokonstriksi tergantung pada tingkat keparahan pembuluh darah yang terkena jejas. Vasokonstriksi mengikuti waktu perpanjangan vasodilatasi. Sejumlah zat kimiawi dilepaskan selama proses peradangan seperti histamin, prostaglandin, dan leukosit (Copstead, 2000).
2. Peningkatan permeabilitas kapiler, memungkinkan kebocoran banyak sekali cairan ke dalam ruang intersitital. Salah satu aksi awal dari mediator adalah vasodilatasi dan menyebabkan sel endotelial menjadi kontraksi dan membulat, lalu terjadi peningkatan permeabilitas kapiler. Karena adanya



sejumlah besar volume dari pembuluh darah meningkat. Meningkatnya volume pembuluh darah disertai dengan meningkatnya permeabilitas hingga cairan keluar dari pembuluh darah dan ke daerah interstitial. Oleh karena dilatasi pembuluh darah dan kapiler terbuka, lebih banyak darah menyebabkan kemerahan, sakit, panas, dan pembengkakan (Copstead, 2000).

3. Seringkali terjadi pembekuan cairan di dalam ruang interstitial yang disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler dalam jumlah besar.
4. Migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan.
5. Pembengkakan sel jaringan.

(Guyton, 2008)

### 2.3.1 Macam Radang

Radang terbagi menjadi 2, yaitu radang akut dan kronik. Radang akut merupakan respon yang relatif singkat, hanya berlangsung beberapa jam atau hari. Sedangkan radang kronik disebabkan oleh rangsang yang menetap, seringkali selama beberapa jam atau hari, sedangkan radang kronik disebabkan oleh rangsang yang menetap, seringkali selama beberapa minggu atau bulan.

#### 1. Radang Akut

Peradangan akut merupakan respons langsung tubuh terhadap cedera atau kematian sel. gambaran mikroskopik peradangan digambarkan 2000 tahun lalu dan masih dikenal sebagai *tanda-tanda pokok peradangan*; yang mencakup kemerahan, panas, nyeri, dan pembengkakan, atau dalam bahasa Latin klasik, *rubor*, *kalor*, *dolor*, dan *tumor*. Pada abad terakhir ditambahkan tanda pokok yang kelima, yaitu perubahan fungsi, atau *functio laesa*.

##### a. Rubor (kemerahan)

Rubor atau kemerahan biasanya merupakan hal pertama yang terlihat di daerah yang mengalami peradangan. Seiring dengan dimulainya reaksi peradangan, arteriol yang memasok daerah tersebut berdilatasi sehingga memungkinkan lebih banyak darah mengalir ke dalam mikrosirkulasi lokal. Kapiler-kapiler yang

sebelumnya kosong, atau mungkin hanya sebagian meregang, secara cepat terisi penuh dengan darah. Keadaan ini, disebut *hiperemia* atau *kongesti*, menyebabkan kemerahan lokal pada peradangan akut. Tubuh mengontrol produksi hiperemia pada awal reaksi peradangan, baik secara neurologis maupun kimiawi melalui pelepasan zat-zat seperti histamin (Price dan Wilson, 2006).

b. Kalor (panas)

Kalor atau panas, terjadi bersamaan dengan kemerahan pada reaksi peradangan akut. Sebenarnya, panas secara khas hanya merupakan reaksi peradangan yang terjadi pada permukaan tubuh, yang secara normal lebih dingin dari  $37^{\circ}\text{C}$  yang merupakan suhu inti tubuh. Daerah peradangan di kulit menjadi lebih hangat dari sekelilingnya karena lebih banyak darah (pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$ ) dialirkan dari dalam tubuh ke permukaan daerah yang normal. Fenomena hangat lokal ini tidak terlihat di daerah-daerah meradang yang terletak jauh di dalam tubuh, karena jaringan-jaringan tersebut sudah memiliki suhu inti  $37^{\circ}\text{C}$  dan hiperemia lokal tidak menimbulkan perbedaan (Price dan Wilson, 2006).

c. Dolor.

Dolor atau nyeri, pada suatu reaksi peradangan tampaknya timbulkan dalam berbagai cara. Perubahan pH lokal atau konsentrasi lokal ion-ion tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf. Hal yang sama, pelepasan zat-zat kimia tertentu seperti histamin atau zat-zat bioaktif lain dapat merangsang saraf. Selain itu, pembengkakan jaringan yang meradang menyebabkan peningkatan tekanan lokal yang tidak diragukan lagi dapat menimbulkan nyeri (Price dan Wilson, 2006).

d. Tumor (Pembengkakan)

Aspek paling mencolok pada peradangan akut mungkin adalah tumor, atau pembengkakan lokal yang dihasilkan oleh cairan dan sel-sel yang berpindah dari aliran darah ke jaringan interstitial. Campuran cairan dan sel-sel ini yang tertimbun di daerah peradangan yang disebut eksudat. Pada awal perjalanan reaksi peradangan, sebagian besar eksudat adalah cairan, seperti yang terlihat secara cepat di dalam lepuhan setelah luka bakar ringan pada kulit. Kemudian,

sel-sel putih atau leukosit, meninggalkan darah dan tertimbun sebagai bagian eksudat (Price dan Wilson, 2006).

e. Fungsi laesa

Fungsi laesa, atau perubahan fungsi merupakan bagian yang lazim pada reaksi peradangan. Sepintas mudah dimengerti, bagian yang bengkak, nyeri, disertai sirkulasi abnormal, dan lingkungan kimiawi lokal yang abnormal, seharusnya berfungsi secara abnormal. Akan tetapi, cara bagaimana fungsi jaringan yang meradang itu tidak dipahami secara terperinci (Price dan Wilson, 2006).

## 2. Radang Kronik

Radang kronik disebabkan oleh rangsangan menetap, seringkali selama beberapa minggu atau bulan, menyebabkan infiltrasi mononuklear dan proliferasi fibroblas. Sel-sel darah putih yang tertimbun, sebagian besar terdiri dari makrofag dan limfosit dan kadang-kadang juga ditemukan sel plasma (Lawler, 1992). Maka eksudatleukosit pada radang kronik disebut mononuklear untuk membedakan dari eksudat *polymorphonuklear* pada radang akut (Robbins dan Kumar, 1995).

Peradangan kronik dapat timbul setelah peradangan akut, misalnya infeksi yang tidak sembuh atau kurang baik penyembuhannya. Peradangan kronik juga dapat terjadi tanpa di daului oleh peradangan akut, misalnya apabila tubuh menjumpai mikroorganisme tersebut dibungkus oleh suatu dinding agar terisolasi. Contoh-contoh mikroorganisme yang dapat menyebabkan peradangan kronis adalah golongan mikobakteri yang merupakan penyebab *tuberkulosis* dan lepra. Bakteri-bakteri ini dapat bertahan hidup di dalam makrofag, yang menyatu untuk membentuk suatu kapsul protektif sel-sel yang disebut granuloma (Corwin, 2001).

Di samping infeksi oleh bakteri dan mikroorganisme lain, lebih lanjut radang kronik dapat disebabkan oleh agen kimiawi dan fisikal, dengan intensitas sedang atau konsentrasi rendah secara berturut-turut, yang tidak cukup untuk menimbulkan radang akut (Wakefield dan Kumar, 2001).

Kontak lama dengan bahan yang tidak dapat hancur. Benda asing yang sangat besar seperti pecahan kaca atau benang jahitan dapat mengakibatkan radang

kronik, karena iritasi fisik dan mekanik. Respon pada kasus-kasus ini disebut *reaksi benda asing* dan sering dengan pembentukan *sel datia* karena fusi makrofag (Robbins dan Kumar, 1995).

### 2.3.2 Mediator Peradangan.

Fenomena vaskular, cairan, dan selular yang dramatik pada peradangan jelas di bawah pengawasan yang ketat. Meskipun beberapa cedera secara langsung merusak endotel pembuluh dan dengan demikian menimbulkan kebocoran protein dan cairan di daerah cedera, pada sebagian besar kasus cedera mencetuskan pembentukan dan/atau pelepasan zat-zat kimia di dalam tubuh, dan mediator-mediator ini menimbulkan peradangan. Mediator peradangan digolongkan-golongkan menjadi kelompok-kelompok sebagai berikut :

#### 1. Histamin

Histamin menyebabkan kontraksi otot polos antara lain pada bronkus dan usus, tetapi menyebabkan relaksasi kuat pada otot polos pembuluh darah kecil, sehingga permeabilitasnya meningkat dan timbul pruritus (White, 1999). Sejumlah besar histamin disimpan di dalam granula sel-sel jaringan ikat yang dikenal sebagai *sel-sel mast*, yang tersebar luas di dalam tubuh (histamin juga terdapat di dalam basofil dan trombosit). Histamin yang disimpan tidak aktif dan mengeluarkan efek vaskularnya hanya jika dilepas. Banyak cedera fisik menyebabkan degranulasi *sel mast* dan pelepasan histamin. Cedera tertentu awalnya mencetuskan aktivasi sistem komplemen serum, komponen tertentu yang kemudian menyebabkan pelepasan histamin. Beberapa reaksi imunologik juga mencetuskan pelepasan mediator ini dari sel mast. Histamin terutama penting pada awal peradangan dan merupakan mediator utama dalam beberapa reaksi alergik yang sering. (Price dan Wilson, 2006).

#### 2. Faktor-faktor Plasma

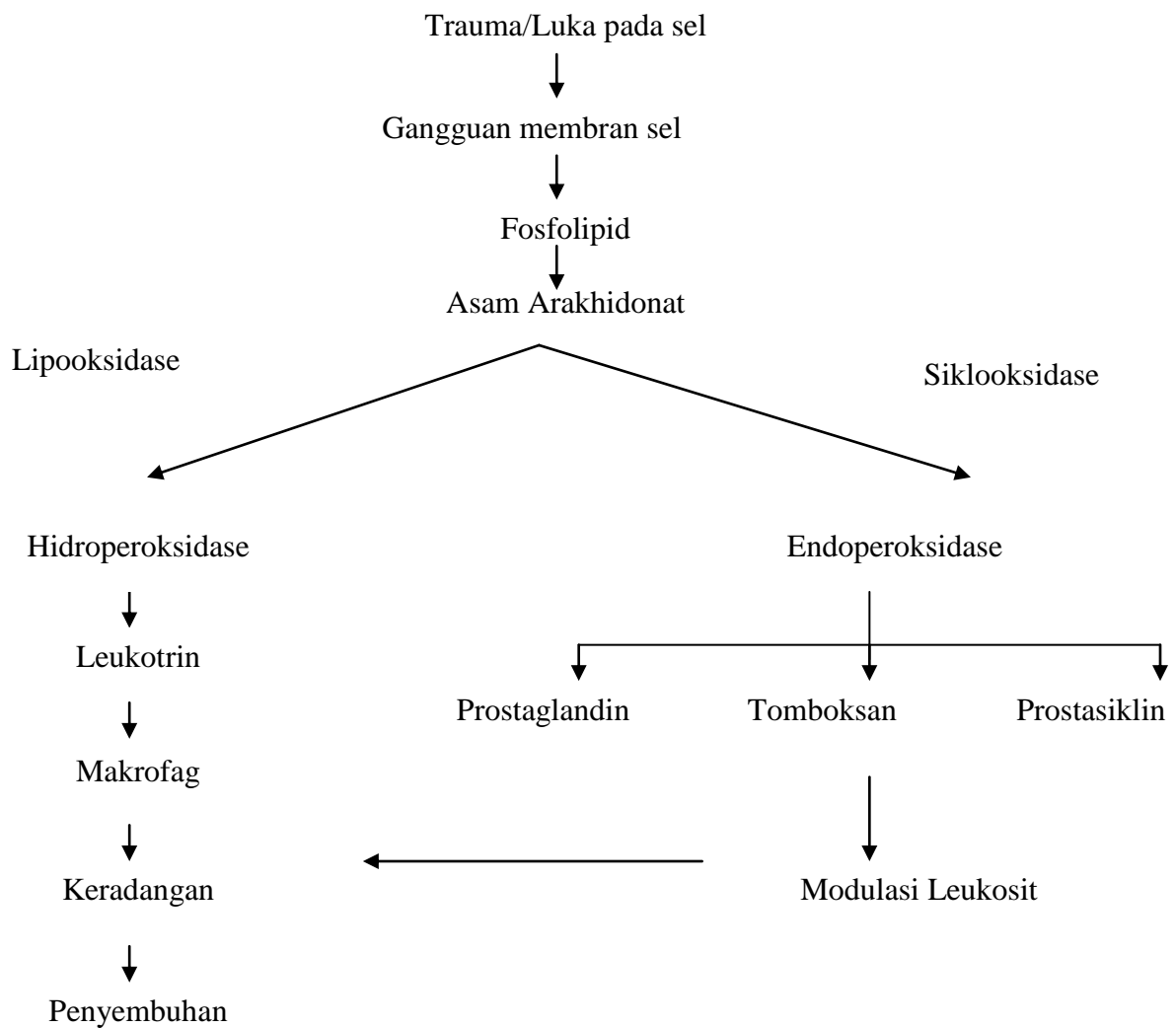
Plasma darah merupakan sumber yang kaya akan sejumlah mediator-mediator penting. Mediator-mediator ini dibentuk melalui kerja enzim proteolitik

tertentu yang membangun semacam sistem pertahanan yang saling berhubungan. Agen utama yang mengatur sistem-sistem ini adalah faktor *Hageman* (*faktor XII*), yang terdapat di dalam plasma dalam bentuk inaktif dan yang dapat diaktivasi oleh berbagai cedera. Faktor *Hageman* yang telah diaktivasi mencetuskan kaskade pembekuan, menyebabkan pembentukan fibrin. Pembekuan, dengan sendirinya merupakan reaksi pertahanan yang penting terhadap cedera, tetapi produk-produk tertentu yang berasal dari fibrin juga bertindak sebagai mediator vasoaktif pada peradangan. Faktor *Hageman* juga mengaktivasi sistem plasminogen, membebaskan plasmin, atau fibrinolisin. Protease ini tidak hanya memecahkan fibrin tetapi juga mengaktivasi sistem komplemen berfungsi sebagai mediator peradangan yang penting. Sebagai contoh, derivat komponen ketiga dan kelima, *anafilatoksin*, melepaskan histamin dan mempengaruhi permeabilitas vaskular. Derivat komponen kelima dan komponen-komponen kelima, keenam, dan ketujuh merupakan agen kemotaktik yang kuat jika diaktifkan di dalam jaringan. Pengaruh-pengaruh ini penting pada banyak contoh peradangan, tidak hanya pada reaksi-reaksi yang dirangsang secara imunologis, penyatuan antigen dan antibodi tertentu merupakan aktivator yang penting pada sistem komplemen). Faktor *Hageman* yang telah diaktivasi juga mengubah *prekalikrein* (suatu zat inaktif di dalam plasma) menjadi *kalikrein* (suatu enzim proteolitik), kemudian pada gilirannya, bekerja pada kininogen plasma untuk membebaskan *bradikinin*, suatu peptida yang melebarkan pembuluh darah dan meningkatkan permeabilitas (Price dan Wilson, 2006).

### 3. Metabolit Asam Arakhidonat

Asam arakhidonat berasal dari fosfolipid pada banyak membran sel ketika fosfolipase diaktivasi oleh cedera (atau oleh mediator-mediator lain). Asam arakhidonat adalah asam lemak tak jenuh yang mempunyai 4 ikatan ganda (PUFA/*Poly Unsaturated Fatty acid*) yang berada dan tersebar di membrane fosfolipid sel. Ia berasal dari makna (asam linoleat) yang kemudian mengalami elongasi rantai dan desturasi menjadi *inhomo-ganna inoleic acid* + asam arakhidonat (Satyanegara, 2010).

Kemudian, dua jalur yang berbeda dapat memetabolisme asam arakhidonat: jalur siklooksigenasedan jalur lipooksigenase, menghasilkan berbagai prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien. Zat-zat ini menunjukkan kisaran luas efek-efek vaskular dan kemotaktik pada peradangan, dan beberapa di antaranya juga penting dalam hemostatis. Aspirin dan banyak obat-obat antiinflamasi nonsteroid sekarang dikenal sebagai penghambat jalur sikloksigenase (Price dan Wilson, 2006).



Gambar 2.3 Mekanisme Peradangan (Guyton, 2008)

#### 4. Produk-produk sel yang lain

Di samping mediator-mediator yang telah disebutkan, berbagai zat yang berasal dari sel dapat juga penting dalam peradangan. Sebagian di antaranya meliputi metabolit oksigen yang dihasilkan oleh neutrofil dan makrofag, kandungan lisosomal sel-sel ini, dan sitokin dilepaskan oleh berbagai sel, terutama limfosit dan makrofag

yang teraktivasi. Sitokin berperan penting dalam memediasi peradangan adalah *interleukin 1* dan *8* (IL-1, IL-8) dan *faktor nekrosis tumor* (*tumor necrosis factor, TNF*). *Nitric oxide (NO)* merupakan mediator lain yang berasal dari sel yang ditemukan dalam beberapa tahun terakhir. Zat ini, dihasilkan oleh makrofag, sel-sel endotel, dan sel-sel lain, dapat memiliki efek-efek vasomotor penting, memengaruhi fungsi trombosit, dan bahkan bertindak sebagai suatu radikal bebas sitotoksik. Akhirnya, mediasi adhesi dan transmigrasi leukosit melibatkan pengikatan molekul-molekul yang saling melengkapi pada permukaan sel-sel endotel, dan leukosit. Molekul-molekul ini meliputi *selektin, molekul-molekul adhesi endotel, dan integrin*. Mediator-mediator tertentu seperti histamin dan sitokin-sitokin tertentu dapat merangsang keluarnya selektin dan molekul-molekul adhesi lainnya (misal, molekul adhesi antarsel 1 [ICAM-1], molekul adhesi sel vaskular [VCAM-1]) pada permukaan endotel. Kemudian seiring dengan leukosit yang diaktivasi, integrin pada permukaan leukosit berinteraksi dengan molekul adhesi endotel, dan hasil akhirnya adalah ekstravasasi leukosit.

Dengan demikian, daftar keseluruhan mediator-mediator peradangan yang dikemukakan begitu luas, dan pengetahuan mengenai zat-zat mana yang secara signifikan terlibat dalam reaksi yang ada masih cukup terbatas. Cukup banyaknya tumpang tindih dan kelebihan tampaknya terlibat dalam penghambatan reaksi peradangan secara efektif (Price dan Wilson, 2006).

## **2.4 Sel Makrofag**

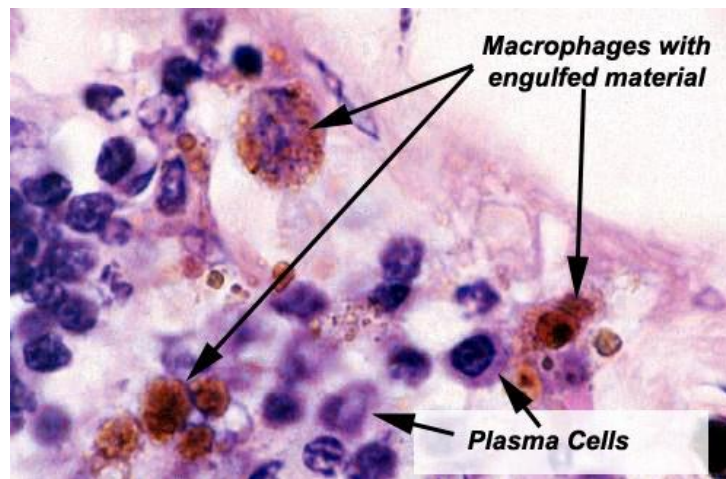
### **2.4.1 Definisi Sel Makrofag**

Jaringan ikat di seluruh tubuh mengandung sedikit sel mobil yang memiliki kesanggupan besar untuk fagositosis, yang disebut makrofag. Makrofag ini (atau *histiosit*) berperan dalam mempertahankan jaringan normal dengan memakan sel mati dan debris sel dan benda renik lainnya. Mereka adalah garis pertahanan pertama terhadap infeksi, dengan lahap memakan dan menghancurkan bakteri yang masuk.



Mereka juga partisipan yang harus ada pada pertahanan imunologis tubuh dengan memproses dan menyajikan antigen pada limfosit yang mampu menghasilkan antibodi protektif (Fawcett, 2002).

Makrofag berasal dari sel monosit. Sel monosit merupakan sel imatur yang mempunyai sedikit kemampuan untuk melawan agen-agen yang menyebabkan infeksi. Namun begitu mereka masuk ke dalam jaringan mereka mulai membengkak diameternya, sering bertambah sampai lima kali lipat dapat sampai 80 mikron, suatu ukuran yang dapat dilihat dengan mata telanjang. Juga di dalam sitoplasma akan berkembang begitu banyak lisosom dan mitokondria sehingga sitoplasma tampaknya seperti sebuah kantong yang penuh dengan granula-granula (Guyton, 1993).



Gambar 2.4 Sel Makrofag (Gagecci, 2008)

Makrofag sebagai sel mobil yang mampu mengembara ke seluruh jaringan. Namun setelah memasuki jaringan dan menjadi makrofag, sebagian besar monosit lainnya melekat pada jaringan dan tetap melekat selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun sampai monosit tersebut dipanggil untuk melakukan fungsi pertahanan lokal spesifik.

Sel-sel sistem makrofag terdapat pada :

1. Jaringan ikat longgar berupa makrofag atau *histiosit*
2. Di dalam darah berupa monosit
3. Di dalam hati melapisi sinusoid dikenal sebagai sel Kupffer
4. Makrofag pervaskuler sinusoid limpa, limfanodus, dan sum-sum tulang
5. Pada susunan syaraf pusat berupa mikroglia yang berasal dari mesoderm.

(Efendi, 2003)

#### 2.4.2 Pembentukan Makrofag

Makrofag terutama berasal dari prekursor dari sumsum tulang, dari promonosit yang akan membelah menghasilkan monosit yang beredar dalam darah (Efendi, 2003). Makrofag merupakan produk tahap akhir monosit yang memasuki jaringan dari dalam darah (Guyton, 2008).

Waktu paruh monosit dalam sirkulasi sekitar satu hari, di bawah pengaruh di bawah pengaruh molekul adhesi dan faktor kemotaksis, monosit mulai beremigrasi ke tempat jejas dalam waktu 24 sampai 48 jam pertama setelah onset inflamasi akut. Pada saat mencapai jaringan ekstravaskular, monosit berubah menjadi makrofag yang lebih besar, dan mampu melakukan fagositosis besar. makrofag juga bisa teraktivasi, suatu proses yang menyebabkan ukuran sel menjadi bertambah besar, meningkatnya kandungan lisosom, memiliki metabolisme yang lebih aktif, dan memiliki kemampuan lebih besar untuk membunuh organisme yang dimangsa (Robbins dan Kumar, 2007).

#### 2.4.3 Bentuk dan Histologi Makrofag

Jaringan ikat di seluruh tubuh mengandung sedikit sel *mobil* yang memiliki kesanggupan besar untuk fagositosis. Makrofag ini (atau *histiosit*) berperan dalam mempertahankan jaringan normal dengan memakan sel mati dan debris sel dan benda renik lain dan memecahnya dengan enzim lisosom (Fawcett, 2002).

Makrofag berukuran lebih besar dari monosit (berdiameter 10-80  $\mu\text{m}$ ) dan memiliki bentuk nukleus yang oval, sitoplasma yang berisikan banyak granula, vesikel endocitik, mitokondria dan lisosom, dan memiliki pseudopodia di permukaan sel. Berbeda dengan monosit yang memiliki jangka hidup pendek, makrofag dapat berada di jaringan selama beberapa bulan bahkan tahun (Kremer, 1998).

Terdapat dua jenis makrofag: makrofag bebas, sel motil dengan bentuk bervariasi yang mengembara melalui substansi dasar, dan makrofag tetap, sel tumbuh perlahan yang terentang sepanjang serta kolagen dengan bentuk tidak berbeda dari fibroblas. Kedua bentuk makrofag ini dianggap berbeda asal dan sampai tingkat tertentu, berbeda fungsinya. Dengan perkembangan metoda imunositokimia untuk mendeteksi molekul permukaan spesifik pada permukaan spesifik pada sel dan untuk melacak jalur perkembangan sel dengan label isotop, ternyata bahwa makrofag tetap dan makrofag bebas hanyalah tahap berbeda dalam riwayat kehidupan sel dari garis keturunan yang sama. Semua makrofag kini diketahui berasal dari monosit yang berkembang dalam sumsum tulang, beredar dalam darah selama satu dua hari, dan kemudian bermigrasi melalui endotel dari venula pasca-kapiler dan menetap di jaringan ikat (Fawcett, 2002).

Dalam keadaan patologis tertentu, makrofag dapat berbentuk aneh. Pada tempat radang menahun, kelompok makrofag berbentuk poligonal. Dalam konfigurasi ini mereka disebut sebagai sel-sel *epiteloid*. Bila makrofag bergerombol membentuk kayu atau benda asing. Bila makrofag bergerombol mengelilingi serpihan kayu atau benda asing lainnya yang terlalu besar untuk dilahap, maka mereka meleburkan diri membentuk massa besar berinti banyak yang disebut sel raksasa benda asing (Fawcett, 2002).

Dengan mikroskop cahaya, dan pewarnaan HE standar, sel ini tampak besar, pipih, dan berwarna merah muda; terkadang gambaran ini menyerupai sel skuamosa sehingga sel aktivasi ini disebut *makrofag epiteloid*. (Fawcett, 2002).

#### 2.4.4 Fungsi Makrofag

Fungsi makrofag yang terpenting adalah fagositosis, yang berarti pencernaan seluler terhadap agen yang mengganggu. Sel fagosit harus memilih bahan-bahan yang akan difagositosis; kalau tidak demikian, sel normal dan struktur tubuh akan dicerna pula. Terjadinya fagositosis terutama bergantung pada tiga prosedur selektif berikut :

1. Sebagian besar bahan alami dalam jaringan memiliki permukaan halus, yang dapat menahan fagositosis. Tetapi jika permukaannya kasar, maka kecenderungan fagositosis akan meningkat.
2. Sebagian besar bahan alami tubuh mempunyai selubung protein pelindung yang menolak fagositosis. Sebaliknya, sebagian besar jaringan mati dan partikel asing tidak mempunyai selubung pelindung, sehingga jaringan atau partikel tersebut menjadi subjek untuk difagositosis.
3. Sistem imun tubuh membentuk antibodi untuk melawan agen infeksius seperti bakteri. Antibodi kemudian melekat pada membran bakteri dan dengan demikian membuat bakteri menjadi rentan khususnya terhadap fagositosis. Untuk melakukan hal ini. Molekul antibodi juga bergabung dengan produk C3 dari *kaskade komplemen*, yang merupakan bagian tambahan sistem imun. Molekul C3 kemudian melekatkan diri pada reseptor di atas membran sel fagosit, dengan demikian memicu fagositosis. Proses seleksi dan fagositosis ini disebut opsonisasi.

(Guyton, 2008).

Makrofag memiliki fungsi yang khusus dengan sistem kekebalan. Dua hal yang penting pada fungsi khusus ini adalah :

1. Makrofag yang terdapat di dalam jaringan limfoid ternyata mempunyai hubungan langsung dengan sebagian besar limfosit. Bila makrofag itu mencerna organisme asing, maka makrofag akan menghantarkan bahan-bahan antigenik yang diperoleh dari organisme ini menuju sel limfosit dan mengaktifkan sel limfosit untuk mulai menghasilkan antibodi.

2. Sistem imun juga menghasilkan bahan lainnya yakni sel limfosit yang disensitisasikan, disebut sebagai sel “T”, yang merusak organisme asing dan juga dapat merangsang terjadinya reaksi peradangan dalam jaringan yang terinfeksi. Beberapa bahan yang dihasilkan sel T ini dapat menyebabkan makrofag bermigrasi menuju ke jaringan yang meradang dan juga dengan kuat akan mengaktifkan makrofag, jadi membantu melawan infeksi (Guyton, 1993).
3. Dalam inflamasi kronik, fagosit makrofag memakan debris seluler dan bahan-bahan yang belum disingkirkan oleh neutrofil. Tergantung dari kerusakan jaringan yang terjadi, hasil akhir dapat berupa struktur jaringan yang normal kembali atau fibrosis dengan struktur dan fungsi yang berbeda (Baratawidjaja, 2002).
4. Bila fase inflamasi sudah dinetralisasi oleh molekul anti-inflamasi, penyembuhan jaringan dimulai yang melibatkan berbagai sel seperti fibroblas dan makrofag dengan mengeluarkan sitokin IL-1 dan TGF- $\alpha$ , keduanya memproduksi kolagen yang diperlukan untuk perbaikan jaringan (Baratawidjaja, 2002).

#### 2.4.5 Reaksi Makrofag terhadap Inflamasi

Dalam waktu beberapa menit setelah peradangan dimulai, makrofag telah ada dalam jaringan, berupa histiosit di jaringan subkutan, makrofag alveolus di paru, mikroglia di otak, atau yang lainnya, dan segera memulai kerja fagositiknya. Bila diaktifkan oleh produk infeksi dan peradangan, efek yang mula-mula terjadi adalah pembengkakan setiap sel-sel ini dengan cepat. Selanjutnya, banyak makrofag yang sebelumnya terikat kemudian lepas dari perlekatannya dan menjadi mobil, membentuk lini pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi selama beberapa jam pertama. Jumlah makrofag yang mengalami mobilisasi ini seringkali tidak banyak tetapi dapat menyelamatkan jiwa (Guyton, 2008).

## **2.5 Hipotesis**

Pemberian perasan daun pepaya (*CaricapapayaL.*) dapat menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistarjantan.

## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian jenis eksperimental laboratoris. Dipilih jenis ini karena baik sampel maupun perlakuan lebih terkontrol, terukur dan pengaruh perlakuan lebih dapat dipercaya (Notoatmodjo, 2002).

### **3.2 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian yang digunakan *the post test only control group design* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol (Sugiyono, 2009).

### **3.3 Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.3.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Bagian Biomedik Laboratorium Fisiologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

#### **3.3.2 Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus – September 2011.

### **3.4 Variabel Penelitian**

#### **3.4.1 Variabel Bebas**

Perasan daun pepaya (*Carica papaya* L.)

### 3.4.2 Variabel Terikat

Jumlah makrofag tikus Wistarjantan

### 3.4.3 Variabel Terkendali

- a. Berat badan tikus
- b. Usia tikus
- c. Jenis kelamin tikus
- d. Prosedur penelitian
- e. Jenis daun pepaya
- f. Keadaan daun pepaya
- g. Usia daun pepaya
- h. Cara perlakuan hewan coba
- i. Makanan dan minuman tikus
- j. Teknik pewarnaan
- k. Cara perhitungan sel makrofag

## 3.5 Definisi Operasional

### 3.5.1 Perasan daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Perasan daun pepaya adalah sediaan yang didapat dari 150 gram daun pepaya (*Carica papaya* L.) segar yang berwarna hijau, dan muda dicuci bersih kemudian diangin-anginkan. Lalu daun pepaya diiris, ditumbuk hingga halus, kemudian diperas dan disaring untuk diambil sarinya, sehingga didapatkan konsentrasi perasan daun pepaya 100%.

### 3.5.2 Gingivektomi

Gingivektomi adalah pemotongan gingiva tikus Wistarjantan pada regio posterior kiri dengan dilakukan pengukuran terlebih dahulu secara horisontal dan



vertikal. Panjang horisontal ditentukan dari lebar mesial gigi molar satu sampai distal gigi molar tiga. Sedangkan ukuran vertikal ditentukan 3 mm dari koronal ke apikal. Kemudian dilakukan pemotongan gingiva dengan menggunakan insersi blade skalpel menyudut sebesar  $45^\circ$  dengan permukaan gigi.

### 3.5.3 Makrofag

Makrofag, yaitu salah satu sel radang berbentuk bulat yang tidak beraturan, dengan ukuran 12-80  $\mu\text{m}$ , mempunyai inti kecil dengan banyak kromatin dan sitoplasma yang asidofil ringan, yang akan dilakukan penghitungan dengan mikroskop binokuler dengan pembesaran 1000x.

## 3.6 Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.6.1 Populasi Penelitian

Populasi sampel dan subyek penelitian adalah tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan.

### 3.6.2 Sampel Penelitian

#### a. Kriteria Sampel

Adapun kriteria sampel penelitian adalah:

1. Tikus putih (galur/*strain* Wistar)
2. Jenis kelamin jantan
3. Usia tikus  $\pm$  3 bulan
4. Berat badan  $\pm$  200 gram
5. Tikus dalam kondisi sehat ditandai dengan aktifnya gerakan tikus.

(Rao, 2007)

### 3.6.3 Besar Sampel

Menurut Steel and Torrie (1995), besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan rumus sebagai berikut.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2 D}{\delta}$$

Keterangan:

n	= besar sampel tiap kelompok
$\sigma, D, \delta$	= simpangan baku dari populasi
$Z\alpha$	= 1,95
$Z\beta$	= 0,85
$\alpha$	= derajat signifikan (0,025)
$\beta$	= 1-P, $\beta = 20\% = 0,20$
P	= keterpercayaan penelitian (80%)

Dari rumus di atas didapatkan besar sampel minimal adalah 8 untuk setiap kelompok. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 48 ekor tikus Wistarjantan yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok I sebagai kelompok kontrol dan kelompok II sebagai kelompok yang diberi perlakuan. Dengan masing-masing kelompok kontrol berjumlah 8 ekor, dan kelompok dibagi menjadi sub-kelompok dengan masing-masing sub-kelompok berjumlah 8 ekor tikus Wistarjantan.

## 3.7 Alat dan Bahan

### 3.7.1 Alat Penelitian

- Timbangan untuk menimbang tikus
- Sonde lambung
- Kandang plastik tikus
- Tempat makan dan minum tikus
- Sarung tangan

- f. Gunting bedah
- g. Skalpel
- h. Sonde lurus
- i. Pinset
- j. Mortar dan pastel
- k. *Waterbath*
- l. Mikrotom
- m. Mikroskop binokuler
- n. *Gratikulae*
- o. Alat suntik
- p. Penyaring
- q. Neraca O'hauss
- r. Gelas Ukur
- s. Kain Mori
- t. Pisau

### 3.7.2 Bahan Penelitian

- a. Makanan dan minuman standard tikus
- b. Perasan daun pepaya
- c. Cat *Haematoxilin-Eosin*
- d. *Xylol*
- e. Alkohol 96%, 95%, 80%, dan 70%
- f. Larutan formalin *buffer* 10% sebagai bahan fiksasi
- g. Parafin
- h. *Aquadest Steril*
- i. *Aquabidest*
- j. Ketalar
- k. Minyak imersi
- l. *Eter chloride*

### **3.8 Prosedur Penelitian**

#### **3.8.1 Pembuatan Perasan Daun Pepaya**

Sebanyak 150 gram daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang berwarna hijau, muda, dan masih segar dicuci bersih kemudian diangin-anginkan. Selanjutnya, diiris menjadi potongan kecil lalu ditumbuk dengan menggunakan mortar dan pastel. Daun pepaya yang telah ditumbuk, kemudian diperas dan disaring untuk diambil darinya, sehingga didapatkan konsentrasi perasan daun pepaya 100%. Sebanyak 150 gram daun pepaya menghasilkan 60 ml cairan daun pepaya dengan konsentrasi 100%

#### **3.8.2 Persiapan Hewan Coba**

Hewan coba diadaptasikan selama tujuh hari, diberi makanan standar dan minum. Hal ini bertujuan untuk memperoleh keseragaman sebelum dilakukan penelitian dan untuk mengontrol hewan coba.

#### **3.8.3 Pengelompokan Hewan Coba**

Hewan coba tikus Wistarjantan sebanyak 48 ekor dibagi menjadi 2 kelompok yaitu sebagai berikut ini :

a. **Kelompok I**

Merupakan kelompok kontrol yang terdiri dari 24 ekor hewan coba. Dengan sub kelompok yang terdiri dari 8 ekor hewan coba.

b. **Kelompok II**

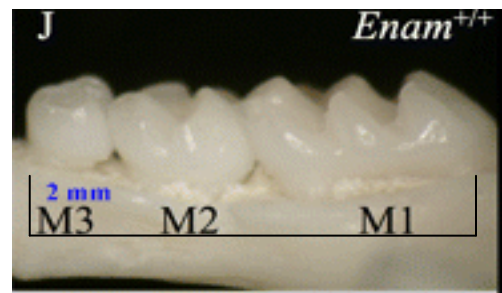
Merupakan kelompok perlakuan yang terdiri dari 24 ekor hewan coba. Dengan sub kelompok yang terdiri dari 8 ekor hewan coba.

#### 3.8.4 Perlakuan Hewan Coba

Kedua kelompok hewan coba dianastesi dengan *ketalar* dan selanjutnya dilakukan gingivektomi pada hari ke-1. Prosedur gingivektomi dilakukan pada regio posterior kiri dengan ukuran vertikal 3 mm dari koronal ke apikal dan ukuran horizontal dari mesial molar satu sampai distal molar tiga. Dibuat dengan melakukan pemotongan gingiva arah horizontal dari apikal ke koronal dengan insersi *blade scalpel* menyudut sebesar  $45^\circ$  dengan permukaan gigi.



Gambar 3.1 Rahang tikus Wistar jantan  
(Chappard, *et al*, 2011)



Gambar 3.2 Gingivektomi dilakukan  
dari gigi M1 sampai M3  
(Chappard, *et al*, 2011)

Setelah hewan coba dilakukan gingivektomi, luka dibiarkan terbuka (tidak ditutup menggunakan pack periodontal). Kemudian diberi perasan daun pepaya sebanyak 2 ml secara *intragastic* pada sore hari selama enam hari, sesuai dengan kapasitas lambung tikus. Hal ini didasarkan pada 3.1

Tabel 3.1: Volume maksimum larutan yang bisa diberikan pada binatang

Binatang	Volume Maksimum (ml)	
	Cara Pemberian	
	Per oral	
Mencit (20-30 g)	1,0	
Tikus (100 g)	5,0	
Hamster (50 g)	2,5	
Marmot (250 g)	10,0	
Merpati (300 g)	20,0	
Kelinci (2,5 g)	20,0	
Kucing (3 kg)	50,0	
Anjing (5kg)	100,0	

Sumber: Tim Pratikum Farmokologi Fakultas Farmasi (2010)

### 3.8.5 Tahap Pembuatan Preparasi Jaringan

#### a. Kelompok I

Merupakan kelompok kontrol, yaitu kelompok yang setelah dilakukan gingivektomi hewan coba tidak diberi perasan daun pepaya.

Terdiri dari 24 ekor hewan coba yang dibagi menjadi 3 sub kelompok.

Sub Kelompok I : Pada hari ke-3, 8 ekor hewan coba dikorbankan cara inhalasi dengan eter, kemudian diambil potongan mandibula sebelah kiri, selanjutnya dibuat sediaan jaringan dengan ukuran dari mesial molar satu sampai dengan distal molar tiga sebesar 5 mm dari koronal ke apikal.

Sub Kelompok II : Pada hari ke-5, 8 ekor hewan coba dikorbankan cara inhalasi dengan eter, kemudian diambil potongan mandibula sebelah kiri, selanjutnya dibuat sediaan jaringan dengan ukuran dari mesial molar satu sampai dengan distal molar tiga sebesar 5 mm dari koronal ke apikal.

Sub Kelompok III: Pada hari ke-7, 8 ekor hewan coba dikorbankan cara inhalasi dengan eter, kemudian diambil potongan mandibula sebelah kiri, selanjutnya dibuat sediaan jaringan dengan ukuran dari mesial molar satu sampai dengan distal molar tiga sebesar 5 mm dari koronal ke apikal.

b. Kelompok II

Merupakan kelompok perlakuan, yaitu kelompok yang setelah dilakukan gingivektomi hewan coba diberi perasan daun pepaya.

Terdiri dari 24 ekor hewan coba yang dibagi menjadi 3 sub kelompok.

Sub kelompok I : Pada hari ke-3, 8 ekor hewan coba dikorbankan cara inhalasi dengan eter, kemudian diambil potongan mandibula sebelah kiri, selanjutnya dibuat sediaan jaringan dengan ukuran dari mesial molar satu sampai dengan distal molar tiga sebesar 5 mm dari koronal ke apikal.

Sub kelompok II : Pada hari ke-5, 8 ekor hewan coba dikorbankan cara inhalasi dengan eter, kemudian diambil potongan mandibula sebelah kiri, selanjutnya dibuat sediaan jaringan dengan ukuran dari mesial molar satu sampai dengan distal molar tiga sebesar 5 mm dari koronal ke apikal.

Sub Kelompok III : Pada hari ke-7, 8 ekor hewan coba dikorbankan cara inhalasi dengan eter, kemudian diambil potongan mandibula sebelah kiri, selanjutnya dibuat sediaan jaringan dengan ukuran dari mesial molar sampai dengan distal molar ketiga sebesar 5 mm dari koronal ke apikal.

3.8.6 Tahap Dekalsifikasi Jaringan

Potongan mandibula yang telah difiksasi menggunakan formalin 10% dilakukan dekalsifikasi dengan tujuan untuk melepaskan jaringan anorganik dalam tulang tanpa merusak protein yang ada, dengan memakai larutan asam formic 10% (Ph 7,4) pada suhu 4° C. Adapun urutan dekalsifikasinya sebagai berikut :

- a. Sampel yang sudah difiksasi dicuci dengan air bersih yang mengalir pelan selama minimal 30 menit.
- b. Dimasukkan pada larutan asam formic yang sudah ada dan dilakukan vibrasi 2x agar proses dekalsifikasi merata.

- c. Untuk mengetahui proses dekalsifikasi sudah lengkap/selesai dilakukan pengesanan dengan cara mengambil 5 ml larutan yang digunakan untuk dekalsifikasi sampel dan dicampur dengan 5 ml campuran *Ammonium Hydroxide 5%*, *Ammonium Oxalate 5%* (volumenya seimbang). Bahan tersebut dicampur hingga merata dan ditunggu semalaman. Bila tidak ada presipitat, maka proses dekalsifikasi sudah lengkap. Cara ini diulang dalam 3 hari sekali.
- d. Setelah itu dicuci air dengan mengalir selama 24 jam

### 3.8.7 Tahap Pembuatan Sediaan Histologi

Jaringan gingiva yang telah diambil segera dibuat sediaan histologi dengan tahap sebagai berikut:

- a. Melakukan proses fiksasi, pencucian, dehidrasi, *clearing*, dan infiltrasi dengan mencelupkan jaringan ke dalam larutan seperti tertera dalam tabel di bawah ini sesuai waktu yang telah ditentukan (Tabel 3.2)

Tabel 3.2 Prosedur fiksasi, dehidrasi, *clearing*, dan impregnasi jaringan

Tahapan.	Bahan	Waktu	Tujuan
Fiksasi	Formalin buffer 10%	2 jam	Mencegah dekomposisi dan mempertahankan jaringan seperti keadaan hidup
Pencucian	Air mengalir	1,5 jam	Menghilangkan sisa-sisa bahan fiksasi
Dehidrasi	Alkohol 70%	1 jam	Menarik air dari jaringan yang sudah difiksasi
	Alkohol 80%	1 jam	
	Alkohol 95%	1 jam	
	Alkohol 100%	1 jam	
	Alkohol 100%	1 jam	
<i>Clearing</i>	Xylene	0,5-1 jam	Menghilangkan alkohol sebelum jaringan ditanam dalam parafin
	Xylene	0,5-1 jam	
Impregnasi	Parafin cair	1,5 jam	Sebagai penyangga sediaan agar dapat dilakukan penyimpanan

Sumber: Liesben; Leeson dalam Supriyadi (2004)



b. Pembuatan blok (*embedding*)

1. Persiapan alat cetak terbuat dari logam berbentuk siku-siku disusun di atas permukaan kaca.
2. Alat dan alas kaca diolesi gliserin untuk mempermudah pemisahan alat cetak dengan blok parafin yang sudah beku.
3. Pada cetakan dipasang label untuk diidentifikasi.
4. Parafin yang telah dicairkan dengan pemanasan dimasukkan ke dalam cetakan sampai penuh.
5. Jaringan ditempatkan pada posisi yang diinginkan dalam parafin tersebut.
6. Parafin didinginkan dengan air yang dingin.
7. Bila parafin sudah cukup keras, alat cetak dilepaskan dari blok parafin tersebut. Parafin yang berlebihan dipotong dengan menyisakan 2 mm parafin dari tepi jaringan yang diblok.

c. Pemotongan blok parafin dengan mikrotom

1. Meletakkan jaringan dalam blok parafin. Blok bagian belakang yang harus diletakkan pada logam blok dari mikrotom.
2. Meletakkan blok parafin pada logam pemegang blok dengan jalan memanaskan logam tersebut dan menekannya pada blok parafin, kemudian didinginkan dengan mencelupkan ke dalam air agar parafin mencair membeku kembali.
3. Memasang pemegang blok pada mikrotom.
4. Memasang pisau mikrotom pada posisinya dan mengatur indikator yang menunjukkan ketebalan pemotongan. Ketebalan pemotongan dan penyayatan secara rutin adalah 6-10 mikron.
5. *Water bath* dengan suhu dibawah titik leleh parafin yaitu 48°C.
6. Hasil pemotongan berupa pita tipis. Kemudian dengan hati-hati pita sayatan jaringan dipindahkan ke dalam *water bath* menggunakan pinset kecil agar sayatan dapat mengembang dengan baik.

7. Sayatan diseleksi dan dipindahkan di atas object glass yang telah diolesi polilisin dan diberi label sesuai dengan label pada blok.
8. Sediaan dibiarkan kering dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 58°C sampai 60°C (Lieben; Lesson dalam Supriadi, 2004).

d. Tahap pengecatan

Pengecatan sediaan dilakukan dengan pewarnaan progresif sebagai berikut:

1. Xylol : 2 menit
2. Xylol : 2 menit
3. Alkohol absolut : 1 menit
4. Alkohol absolut : 1 menit
5. Alkohol 95% : 1 menit
6. Alkohol 95% : 1 menit
7. Air mengalir : 10-15 menit
8. Lugol : 10 menit
9. Bilas dengan air : 4-5 celup
10. Larutan hypo : 3 menit
11. Air mengalir : 10 menit
12. Mayer's hematoxylin : 15 menit
13. Air mengalir : 20 menit
14. Eosin : 15 detik - 2 menit
15. Alkohol 95% : 2 menit
16. Alkohol 95% : 2 menit
17. Alkohol absolut : 2 menit
18. Alkohol absolut : 2 menit
19. Xylol : 2 menit
20. Xylol : 2 menit
21. Xylol : 2 menit

Keterangan: proses no. 1 sampai no. 7 merupakan proses deparaffinisasi, sedangkan proses no. 8 sampai no. 10 difiksasi dengan *zenker* (Tim Patologi Anatomi FKG UNEJ, 2006)

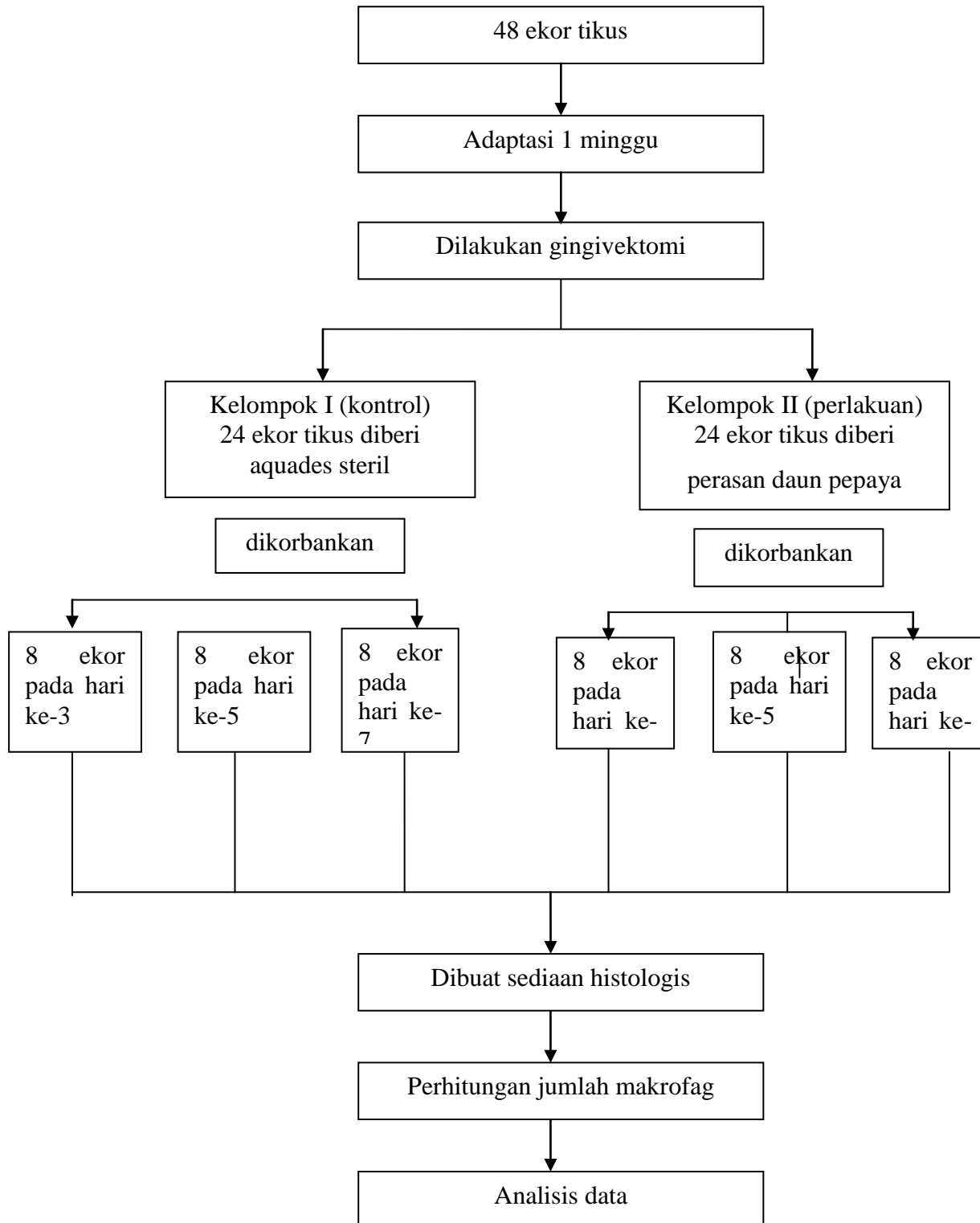
#### 3.8.8 Tahap Pengamatan dan Perhitungan Jumlah Makrofag

Data penelitian diperoleh dari pengamatan preparat histologis yang telah dibuat dengan menggunakan *mikroskop binokuler*. Setiap preparat terdiri dari 3 potongan jaringan. Sebelumnya diletakkan satu tetes minyak emersi pada preparat yang akan diamati. Perhitungan dilakukan di bawah mikroskop dengan perbesaran 1000x, dengan menghitung jumlah makrofag pada tiap preparat secara sistematis dimulai dari pojok kiri kemudian digeser kekanan dan ditarik keatas demikian seterusnya sehingga semua lapang pandang terbaca, dilanjutkan pada potongan kedua dan ketiga. Kemudian dihitung jumlah rata-rata makrofag tiap sampel ditentukan dengan menghitung jumlah rata-rata makrofag dari tiga potongan jaringan tersebut.

### 3.9 Analisis Data

Sebelum data hasil penelitian dianalisis terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorof-Smirnov* untuk menentukan apakah distribusi kelompok sampel adalah normal. Jika didapatkan data berdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji homogenitas varian untuk menguji variasi populasi menggunakan uji *levne*.Selanjutnya dilakukan uji parametrik *One Way Anova* dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ), untuk mengetahui perbedaan antar kelompok digunakan uji *LSD*.

### 3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.3 Alur Penelitian

## BAB 4. HASIL DAN ANALISIS DATA

### 4.1 Hasil Penelitian

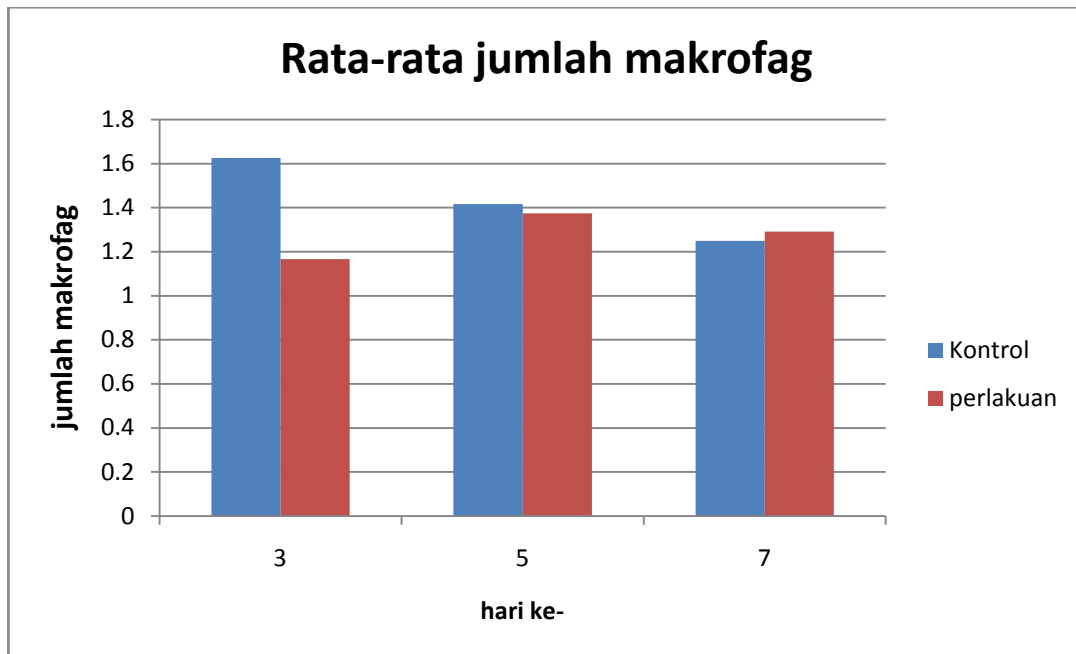
Hasil penelitian jumlah rata-rata makrofag tikus putih Wistarjantan pada masing-masing kelompok yang diberi perasan daun pepaya konsentrasi 100% sebagai kelompok perlakuan, dan kelompok kontrol yang hanya diberi aquadest pada hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7, dapat dilihat dalam tabel 1.

Tabel 4.1. Rata-rata dan SD jumlah makrofag pada kelompok kontrol, dan kelompok perlakuan.

Pengamatan	Kontrol		Perlakuan	
	Rata-rata	Standart Deviasi	Rata-rata	Standart deviasi
Hari ke-3	1,6250	0,33034	1,1667	0,30861
Hari ke-5	1,4167	0,52705	1,3746	0,45211
Hari ke-7	1,2500	0,42725	1,2917	0,45207

Dari tabel 1 menunjukkan pada kelompok kontrol terjadi penurunan rata-rata jumlah makrofag pada hari ke-3 (kelompok kontrol hari ke-3), pada hari ke-5 (kelompok kontrol hari ke-5), dan pada hari ke-7 (kelompok kontrol hari ke-7). Pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan jumlah makrofag pada hari ke-5 (kelompok perlakuan hari ke-5), dan terlihat penurunan jumlah makrofag pada hari kelompok perlakuan pada hari ke-7). Rata-rata jumlah makrofag kelompok perlakuan hari ke-3 lebih rendah dibanding rata-rata kelompok kontrol hari ke-3. Rata-rata jumlah makrofag kelompok perlakuan hari ke-5 lebih rendah dengan rata-rata kelompok kontrol hari ke-5. Rata-rata jumlah makrofag kelompok perlakuan hari ke-7 lebih

tinggi dibanding rata-rata kelompok kontrol hari ke-7. Untuk lebih jelasnya lihat gambar 4.1.



Gambar 4.1 Histogram rata-rata jumlah makrofag

#### 4.2 Analisis Data

Data penelitian dianalisis secara statistik menggunakan uji parametrik ANOVA *satu arah* kemudian dilanjutkan dengan uji LSD dengan tingkat kepercayaan 95%. Guna memenuhi ketentuan uji parametrik maka analisis data ini harus didahului dengan uji normalitas dan homogenitas. Untuk uji normalitas data digunakan uji Kolmogorov-Smirnov Test dan untuk menguji homogenitas data dilakukan uji Test of Homogeneity of Variance. Hasil uji normalitas dan homogenitas dapat dilihat pada tabel 4.2 dan tabel 4.3.

Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Jumlah Makrofag Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

	Kelompok	Sig.
Kontrol	Hari ke-3	0,467
	Hari ke-5	0,928
	Hari ke-7	0,871
Perlakuan	Hari ke-3	0,888
	Hari ke-5	0,484
	Hari ke-7	0,743

Berdasarkan hasil uji normalitas jumlah makrofag (tabel 2) diketahui bahwa probabilitas (p) kelompok kontrol hari ke-3 = 0,467, probabilitas (p) kelompok kontrol hari ke-5 = 0,928, probabilitas (p) kelompok kontrol hari ke-7 = 0,871, probabilitas (p) kelompok perlakuan hari ke-3 = 0,888, probabilitas (p) kelompok perlakuan hari ke-5 = 0,484, dan probabilitas (p) kelompok perlakuan hari ke-7 = 0,743, maka berarti  $p > 0,05$ . Sehingga diketahui bahwa data hasil penelitian ini berdistribusi normal.

Tabel 4.3 Hasil Uji Homogenitas Jumlah Makrofag Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

Jumlah makrofag			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,056	5	42	,398

*Levene Statistic* : taraf kepercayaan  
*df1* : derajat bebas kelompok perlakuan  
*df2* : standart error  
*Sig* : probabilitas

Pengujian hipotesis pada uji homogenitas varian adalah sebagai berikut :

- a. Hipotesis  $H_0$  : ragam dari semua perlakuan adalah sama  
 $H_1$  : minimal ada satu perlakuan yang ragamnya tidak sama
- b. Tingkat signifikan  $\alpha = 0,05$
- c. Daerah kritis atau daerah penolakan:  
 $H_0$  ditolak jika  $p < 0,05$   
 $H_0$  diterima jika  $p > 0,05$

Berdasarkan pada uji statistik Homogenitas pada perlakuan 48 ekor mencit, diketahui  $p = 0,398$ , berarti  $p > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima. Dari hasil uji homogenitas di atas berarti ragam dari semua perlakuan adalah sama (homogen).

Setelah diketahui bahwa data hasil penelitian ini berdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama maka dapat dilakukan uji parametrik, yaitu *one way ANOVA* untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh yang bermakna antar variabel. Hasil uji *one way ANOVA* dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4.4 Hasil Uji *one way ANOVA* Jumlah Makrofag Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

Jumlah makrofag					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,021	5	,204	1,141	,354
Within Groups	7,514	42	,179		
Total	8,535	47			

Hasil analisa data dengan *one way ANOVA* pada tabel 4 memperlihatkan bahwa jumlah makrofag pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai 0,354 ( $p > 0,05$ ).



### 4.3 Pembahasan

Hasil penelitian ini didapatkan rata-rata jumlah makrofag pada kelompok kontrol hari ke-3 yang cukup tinggi. Hal ini terjadi karena peradangan telah memasuki tahap radang kronik. Radang kronis ditandai oleh adanya sel-sel mononuklear, yaitu makrofag, limfosit, dan sel plasma. Makrofag yang merupakan transisi dari monosit yang mempunyai fungsi penting pada proses peradangan, misalnya fagositosis pada jaringan (Robbins dan Kumar, 1995).

Pada kelompok kontrol hari ke-5 dan kelompok kontrol hari ke-7, rata-rata jumlah makrofag menurun dibandingkan dengan pengamatan kelompok kontrol hari ke-3. Hal ini disebabkan peradangan pada kelompok kontrol hari ke-5 dan kelompok kontrol hari ke-7 telah memasuki tahap kronis. Makrofag mempunyai fungsi penting dalam proses perbaikan jaringan, karena setelah proses peradangan dapat diatasi, maka sel B akan mengeluarkan IL-2 dan IL-4 untuk menghambat migrasi dan fungsi makrofag. Makrofag juga mengeluarkan IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF yang berfungsi untuk proliferasi fibroblast, angiogenesis, dan pembentukan kolagen (Baratwidjaja, 2002).

Pada kelompok perlakuan hari ke-3 terlihat bahwa rata-rata jumlah makrofag lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol hari-3. Peneliti beranggapan bahwa penurunan jumlah makrofag terjadi karena adanya kandungan flavonoid di dalam daun pepaya. Dengan cara menghambat jalur lipooksigenase dan siklooksigenase di dalam biosintesis metabolit asam arakidonat. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsang kimiawi, fisik, atau mekanis, maka enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipida yang terdapat di situ menjadi asam arakidonat, kemudian untuk sebagian diubah oleh enzim *cyclo-oxygenase* menjadi asam endoperoksida dan seterusnya menjadi zat prostaglandin. Bagian lain dari asam arakidonat diubah oleh enzim lipooksigenase menjadi zat leukotrien. Baik prostaglandin maupun leukotrien bertanggung jawab bagi sebagian besar dari gejala peradangan (Tjay dan Raharja, 2002).

Hasil penelitian pada beberapa tanaman, diketahui flavonoid mempunyai aktivitas antiinflamasi. Aktivitas antiinflamasi ini bisa terjadi karena cincin bensopiron yang ada pada struktur flavonoid bisa berikatan dengan enzim siklooksigenase dan lipooksigenase, selain itu jika flavonoid mempunyai gugus hidroksil pada C<sub>5</sub> dan C<sub>7</sub> maka gugus ini juga bisa berikatan dengan enzim lipooksigenase (Narayana, 2001). Pada akhirnya akan menghambat pembentukan leukotrin dan hidroksi asam lemak. Sehingga produksi mediator LTB<sub>4</sub> yang berperan sebagai kemotaktik leukosit polimorfonuklear, eosinofil, dan monosit, akan berkurang.

Penurunan migrasi monosit yang diakibatkan oleh diblokirnya jalur lipooksigenase mengakibatkan penurunan jumlah makrofag. Efek tersebut mempengaruhi lama waktu peradangan, sehingga akan diikuti dengan kecepatan proses penyembuhan dan pemulihan yang ditandai dengan menurunnya jumlah makrofag.

Pada kelompok perlakuan hari ke-5 rata-rata jumlah makrofag menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan hari ke-3. Hal ini disebabkan kemampuan perasan daun pepaya dalam memblokir jalur lipooksigenase telah menurun, sehingga jumlah makrofag naik kembali. Sedangkan, pada kelompok perlakuan hari ke-7 terjadi penurunan kembali pada rata-rata jumlah makrofag dibanding dengan kelompok perlakuan hari ke-5. Terjadi penurunan hari rata-rata jumlah makrofag karena proses pembersihan oleh makrofag selesai dan dilanjutkan dengan proses penyembuhan yang ditandai dengan adanya penurunan jumlah makrofag. Luka insisi sudah tertutup oleh epidermis dengan ketebalan normal, dan celah sub-epitel yang telah terisi jaringan ikat kaya pembuluh darah ini mulai membentuk serat-serat kolagen. Pemulihan ini terdiri dari penggantian sel mati oleh sel yang hidup (Robbins dan Kumar, 1995).

Pada data dari hasil penelitian secara analitik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ), hal ini tidak sesuai dengan hipotesis penelitian bahwa perasan daun pepaya dapat menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada

tikus Wistar jantan. Kemungkinan terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan antara lain :

1. Dosis yang kurang adekuat

Pada penelitian ini, hanya menggunakan dosis tunggal yang diduga merupakan dosis yang kurang adekuat. Dosis yang kurang adekuat merupakan dosis dibawah dosis yang dibutuhkan, sehingga hal ini dapat menyebabkan kemampuan perasan daun pepaya tidak dapat diketahui secara efektif dalam menurunkan jumlah makrofag. Pada suatu penelitian, menunjukkan bahwa pemberian dosis tunggal dapat menyebabkan kurang mensensitisasi dibanding dengan pemberian melalui jalur parenteral dengan dosis tinggi (Putra, 2008).

2. Kehomogenan kandungan daun pepaya karena pemerasan

Teknik yang digunakan untuk mendapatkan sediaan daun pepaya selama melakukan penelitian ini adalah dengan teknik perasan. Hal ini diduga juga merupakan salah satu faktor *human error* yang dapat mengakibatkan daun pepaya tidak dapat secara optimal menurunkan jumlah makrofag selama proses peradangan. Bila dibandingkan dengan ekstrak, pada sediaan perasan, zat-zat berkhasiat yang dibutuhkan untuk menurunkan jumlah makrofag selama proses pemerasan secara manual tidak keluar cukup banyak. Bila hal ini dibandingkan dengan ekstrak, dimana zat-zat yang terkandung dalam suatu bahan dikeluarkan secara kimiawi, sehingga zat-zat yang berkhasiat dapat keluar lebih banyak. Peneliti juga tidak dapat mengontrol kehomogenan kandungan daun pepaya dan konsentrasi daun pepaya di dalam proses pemerasan yang dilakukan selama enam hari pada penelitian ini, walaupun dari segi alat, bahan, dan perlakuan tetap sama selama melakukan penelitian.

3. Aktivasi makrofag melalui pelepasan sitokin oleh limfosit

Jalur pelepasan makrofag yang pada sistem imun tubuh tidak hanya melalui jalur asam arakidonat, melainkan juga dapat melalui sitokin yang dihasilkan oleh limfosit. Sitokin merupakan suatu protein kecil yang dilepas banyak sel dan bekerja seperti hormon, yaitu melalui reseptor pada permukaan sel sasaran. Sitokin memiliki

sifat, antara lain : satu sitokin mempunyai efek terhadap berbagai sel, berbagai sitokin memiliki efek yang sama yang tumpang tindih, dua atau lebih sitokin menunjukkan efek yang lebih besar dari hanya efek aditif, dan sitokin yang satu dapat mencegah efek sitokin yang lain (Baratawidjaja, 2002). Salah satu fungsi makrofag adalah juga sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC). Presentasi antigen adalah proses yang memungkinkan antigen dapat dikenal sel T. Beberapa antigen dimakan sel APC di perifer dan diangkut ke jaringan limfoid sekunder, sedang sel APC yang lain merupakan sel-sel tinggal dalam jaringan limfoid dan menangkap antigen yang masuk ke jaringan tersebut. Pada penelitian yang dilakukan oleh Meydani dan Blumberg, vitamin C dapat berinteraksi dengan flavonoid yang dapat menjadi imunostimulan dengan menstimulasi pengeluaran limfosit (Middleton, 2000). Sel limfosit yang merupakan 20% dari semua leukosit dalam sirkulasi darah terdiri dari sel T dan sel B. Sel T bila terpajan dengan suatu antigen berkembang menjadi sel *Tho*. Kemudian sel *Tho* dapat berkembang menjadi sel *Th1* dan *Th2*, tergantung dari sitokin yang menginduksi. Atas pengaruh *IFN- $\gamma$*  dan IL-12, *Tho* berkembang menjadi *Th1*, sedang atas pengaruh sitokin IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, *Tho* berkembang menjadi *Th2*. Selanjutnya *Th1* akan memproduksi sitokin yaitu *IFN- $\gamma$*  yang merupakan sitokin penting dalam aktivasi makrofag dan membunuh mikroba dalam fagolisosom dan merangsang sel B untuk memproduksi IgG yang berperan sebagai opsonin serta fagositosis (Baratawidjaja, 2002).

#### 4. Jenis flavonoid pada daun pepaya

Pada daun pepaya terdapat bahan aktif flavonoid yang merupakan jenis flavon 3-ols, yaitu quercetin sebanyak 811 mg/kg (Miean dan Mohamed, 2000). Quercetin adalah flavonoid yang mempunyai beberapa aktivitas farmakologi, diantaranya efek antioksidan dan antiinflamasi. Aktivitas antiinflamasi terjadi melalui penghambatan produksi nitrat oksida (NO) dan prostaglandin E2 (PGE2), yang merupakan enzim yang menimbulkan vasodilatasi pembuluh darah. NO dan PGE2 diinduksi oleh IL-1 dan Lipopolisakarida (LPS) pada sel makrofag. Dengan demikian bila jumlah makrofag ditekan, maka produksi NO dan PGE2 dapat menurun dan vasodilatasi

pembuluh darah juga menurun, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan. Namun, dalam penelitian yang dilakukan oleh yang dilakukan oleh Herowati, dkk (2008), masalah pengembangan quercetin adalah tidak relevannya aktivitas antiinflammasi *in vitro* dengan *in vivo*, terutama pada pemakaian oral disebabkan bioavailabilitas. Absorpsi per oral quersetin sangat rendah, yaitu sekitar 24%. Selain itu dalam saluran cerna, quercetin segera dimetabolisme dan diubah menjadi bentuk yang tidak aktif. Sehingga efek yang diharapkan untuk dapat menurunkan jumlah rata-rata makrofag kurang tercapai.

## **BAB 5 PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian secara eksperimental laboratoris dan analisa statistik mengenai pengaruh perasan daun pepaya terhadap penurunan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistar jantan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Pemberian perasan daun pepaya pada tikus Wistar jantan pasca gingivektomi tidak dapat menurunkan jumlah makrofag.
2. Lama pemberian perasan daun pepaya pada tikus Wistar jantan pasca gingivektomi tidak berpengaruh terhadap jumlah makrofag.

### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan lama waktu yang lebih panjang pada pemberian daun pepaya pasca gingivektomi pada tikus Wistar jantan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi daun pepaya dalam menurunkan jumlah makrofag pasca gingivektomi pada tikus Wistar jantan dengan dosis yang bervariasi.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode yang lebih baik dan lebih teliti mengenai sediaan daun pepaya.

## DAFTAR BACAAN

### Buku

- Baratawidjaja K.G. *Imunologi Dasar, Ed 5*. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Carranza, F.A. 2002. *Glickman Clinical Periodontology 9th*. Philadelphia, London, Toronto: W.B Saunders Company.
- Copstead, L. C., dan Banasik, J.L. 2000. *Pathophysiology: Biological and Behavioral Perspective ed. 2nd*. Philadelphia:W.B. Saunder Company.
- Corwin. J.E. 2001. *Buku Saku Patofisiologi. Ed. Bhs Ind*. Jakarta:EGC.
- Dorland. *Kamus Kedokteran Dorland*. Alih bahasa: Tim Penerjemah EGC. Judul Asli Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 2002. Jakarta:EGC.
- Muhlisah, F. 2001. *Tanaman Obat Keluarga*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Fawcett, D.W. 2002. *Buku Ajar Histologi*. Jakarta:EGC.
- Goldman H.M., dan Cohen D.W. 1980. *Periodontal Therapy. ed 6th*. The CV Mosby Company.
- Guyton, A.C. 1993. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed. 7 bagian I*. Jakarta:EGC.
- Guyton, A.C. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran ed 11*. Jakarta:EGC.
- Higdon, J. 2004. *Vitamin C*. Oregon:Linus Pauling Institute, Oregon State University.
- Lawler, W. A. A., dan Hume, W. J. 2002. *Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi*. Jakarta:EGC.
- Manson, J.D., dan Eley, B.M. *Buku Ajar Periodonti ed.2*. Alih bahasa oleh Anastasia. 1993. Jakarta:EGC.
- Mycek, Mary J. 2001. *Farmakologi: Ulasan Bergambar*. Jakarta:Widya Medika.

- Notoatmodjo. 2002. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jakarta: PT. Rineka Cipta.
- Paul, W.E. 2003. *Fundamental Immunology, ed6th*. Philadelphia:A Wolters Kluwer Company.
- Pietta, P., dan Simonetti, P. 1999. *Antioxidant Food Supplement in Human Health: Dietary Flavonoid and Interaction with Physiologic Antioxidants*. London: Academic Press
- Price, S.A., dan Wilson, L.M., 2006. *Patofisiologi: Konsep Klinis dan Proses-Proses Penyakit 6. Vol 1*. Jakarta:EGC.
- Robbins, S.L. dan Kumar, V. 1995. *Basic Pathology ed 4th*. Philadelphia: W.B Saunders Company.
- Robbins, S.L. dan Kumar, V. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Alih bahasa oleh Awan Prasetyo, dkk. Jakarta EGC
- Rosenstiel, S.F., Land, M.F., Fujimoto, dan Junhei. 2001. *Comtemporary Fixed Prosthodonticsed. 3rd*. USA: Mosby Inc.
- Rukmana, R. 1995. *Pepaya : Budidaya dan Pascapanen*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Tim Patologi Anatomi FKG Unej. 2006. Jember: Universitas Jember.
- Tim Pratikum Farmokologi Fakultas Farmasi. 2010. Jember: Universitas Jember.
- Satyanegara. 2010. *Ilmu Bedah Syaraf*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Umum.
- Spector, W. G., 1993. *Pengantar Patologi Umum*. Yogyakarta : Gama Press.
- Stray, F. 1998. *The Natural Guide to Medicinal Herbs and Plants*. London:Tiger Books International.
- Sugiyono. 2009. *Statistika Untuk Penelitian*. Bandung:Alfabeta.
- Tjay, T. H., dan Raharja, K. 2002. *Obat-Obat Pentinged. 5*. Jakarta:Gramedia.
- Steel, R.G.D. 1995. *Principles and Prosedurs of Statistic*. Alih bahasa Bambang Sumantri. Prinsip dan Prosedur Statistika Suatu Pendekatan Biometrik Ed. 2. Jakarta:PT Gramedia Pustaka.



## Jurnal

- Arifn, H., Delvita, V., dan Almahdy,A. 2007. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap Fetus pada Mencit Diabetes. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. Vol 12(1):32-40
- Ayoola, P.B. & Adeyeye, A. 2010. Effect of Heating on the Chemical Composition and Physico - Chemical Properties of *Arachis hypogea* (Groundnut) Seed Flour and Oil. *Pakistan Journal of Nutrition*. Vol 9(8):751-754.
- Brocklehurst K., Salih E. 1985. Fresh Non-fruit Latex of Carica Papaya Contains Papain and Multiple Form of Chymopapain A and Papaya Proteinase OMEGA. *J. Biochem*. Vol 228 (2) :525-527.
- Da Silva J.A.T. 2007. Papaya (*Carica papaya* L.) Biology and Biotechnology. *Global Sci. Books* :48-66.
- Goldenberg, R.L. 2003. The Plausibility of Micronutrient Deficiency in Relationship to Perinatal Infection. *Journal of Nutrition*, 133:1645-1648.
- Gallego, G.J., Tunon, S.S. 2007. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutricion Hospitalaria*. Vol 22(3):287-93.
- Halim, Abdullah, Afzan, Rashid, Jantan, dan Ismail. 2011. Acute Toxicity Study of Carica papaya Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 5(xx):1867-1872).
- Herowati., Kartasasmita., Adnyana., Harmastuti., Kartawinata. 2008. Aktivitas Antiinflamasi Kuersetin-3-Monoasetat Hasil Asetilasi Selektif Kuersetin. *Artocarpus*. Vol 8(2):60-67.
- Iwan, J, Atik, N. 2010. Perbandingan Pemberian Topikal *Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya* (ALEC) dan Madu Khaula Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). *MKB*. Vol 42(2):76-81.
- Kantarci, Cebeci, Tuncer, Carin, dan Firatli. 1999. Clinical effects of periodontal therapy on The Severity Of Cyclosporin A-Induced Gingival Hyperplasia. *J. Periodontology*. Vol 70:587-93.

- Lemont, H., Ammirati, K.M., dan Usen, N. Plantar Fasciitis: A Degenerative Process (Fasciosis) Without Inflammation. *Journal of the American Pediatric Medical Association*. Vol 93(3):234-237.
- Lies, Z.B.S. 1997. Gingivektomi Sebagai Tindakan Bedah Preprostetik (laporan kasus). *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. Vol 4:295–301.
- Mahmood, A.A., Sidik, K., dan Salmah, I. 2005. Wound Healing Activity of Carica Papaya Leaf Extract in Rats. *Int J. Molc Med. and Adv Sci*. Vol 1(4):398-401
- Middleton, E. 2000. The Effects of Plant Flavonoid on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacoloical Reviews*. Vol 52(4):687.
- Peter, R. N. 1991. Pawpaw (Asimina). In: J. N. Moore and J. R. Ballington (eds). Genetic Resources of Temperate Fruit and Nut Trees. *Acta Hort*. Vol 290:567-600.
- Pudjarwoto, T. 1992. Daya Antimikroba Obat Tradisional Diare terhadap Beberapa Jenis Bakteri Enteropatogen. *Cermin Dunia Kedokteran*. Vol 76: 45.
- Rao. 2007. Promotion of Cutaneous Wound Healing by Famotidine in Wistar Rats. *Indian J. Met res*. Vol 125:149-154.
- Rustam, Atmasari, Yanwirasti. 2007. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica* Val.). *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* Vol 12(2):112-115
- Sabir, Ardo. 2003. *Identifikasi Golongan Flavonoid Dalam Propolis Trigona Sp Dari Kabupaten Bukuma Sulawesi Selatan Yang Digunakan Pada Perawatan Kaping Pulpa Langsung*. Majalah Kedokteran Gigi Dental Journal Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional III 6-9 Agustus 2003. Universitas Airlangga:Surabaya. Hal 59-60.
- Sanoesi, E. 2008. Penggunaan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Jumlah Sel Makrofag Pada Ikan Mas (*Cyprinus Carpio* L) yang Terinfeksi Bakteri *Aeromonas Hydrophila*. *Jurnal Penelitian Perikanan*. Vol 11(2):142.
- Seigler, D.S., Pauli, G.F., Nahrstedt, A., & Leen, R., 2002. Cyanogenic Allosides and Glucosides from *Passiflora Edulis* and *Carica Papaya*. *Phytochemistry*. Vol 60:873–882.

- Trijani S. 1996. Evaluasi Kesembuhan Klinis Setelah Tindakan Gingivektomi Dengan Atau Tanpa Peck Periodontal Pada Kasus Gingivitis Pubertas. *TIMNAS*; 416–23.
- Trubus Info Kit. (Tanpa Tahun). *Herbal Indonesia Berkhasiat: Bukti Ilmiah dan Cara Racik*. Jakarta:PT.Trubus Swadaya.
- White M. 1999. Mediators of Inflammation and The Inflammatory Process. *J. Allergy Clin Immunol*. Vol 103:378-381.

### **Jurnal tidak diterbitkan**

- Efendi, Z. 2003. *Daya Fagositosis Makrofag Pada Jaringan Longga Tubuh*. Sumatera Utara: Tidak Diterbitkan. Makalah. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/3559/1/histologi-zukesti1.pdf> [diakses tanggal 8 Februari 2012).
- Juliantina, F, Citra, D.A, Nirwani B. Tanpa tahun. Manfaat Sirih Merah (piper crocatum) Sebagai Agen Anti Bakterial Terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*.
- Katno, dan Pramono. (Tanpa Tahun). *Tingkat Manfaat Dan Keamanan Tanaman Obat Dan Obat Tradisional*. Tidak Diterbitkan. Laporan Penelitian. Yogyakarta: Balai Penelitian Tanaman Obat Tawangmangu
- LIPI. 2009. *Bab VII Pengobatan Alternatif Dengan Tanaman Obat*. Jakarta:Balai Informasi Teknologi LIPI.
- Miean, Koo Hui., & Mohamed, Suhaila. 2000. *Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) Content of Edible Tropical Plants*. Malaysia: Faculty of Food Science and Biotechnology.
- Otsuki, Dang, Kumagai, Kondo, Iwata, Morimoto. 2010. Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J. Ethnopharmacol*. Vol 127(3):760-7. Abstract. [www.genomics.agilent.com](http://www.genomics.agilent.com). <http://www.genomics.agilent.com/GenericA.aspx?PageType=Science&SubPageType=Paper&PaperID=29&PageID=24&CurrentPageType=Science&CurrentSubPageType=ScienceMain>. [diakses tanggal 16 Februari 2012].

- Putra, I.B., 2008. *Erupsi Obat Alergik*. Tidak diterbitkan. Makalah. Medan: Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara.
- Supriyadi. 2004. Efek Radiasi Ionisasi Dosis Tunggal Terhadap Apoptosis Sel Fibroblas. Tidak Diterbitkan. Tesis. Surabaya: Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga.
- Wilmana. F. P. 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Antiinflamasi Nonsteroid Dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam : Farmakologi dan Terapi. Editor Ganiswara, S.G. Edisi ke-5*. Tidak Diterbitkan. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Zein, U. 2005. *Pemanfaatan Tumbuhan Obat Dalam Upaya Pemeliharaan Kesehatan*. Tidak Diterbitkan. Makalah. Sumatera Utara: Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

### **Internet**

- Anonim. 2009. Vitamin. [http://file.upi.edu/Direktori/ FPTK/JUR. PEND. KESEJAHTERAA KELUARGA/197807162006042AI\\_MAHMUDATUSSA'ADAH/VITAMIN.pdf](http://file.upi.edu/Direktori/FPTK/JUR._PEND._KESEJAHTERAA_KELUARGA/197807162006042AI_MAHMUDATUSSA'ADAH/VITAMIN.pdf) [diakses tanggal 7 Februari 2012].
- Anonim. *Manfaat Daun Pepaya*. <http://omdimas.com/manfaat-daun-pepaya/> [diakses tanggal 28 Desember 2011].
- Chappard, Blouin, Libouban, Legrand, Basle, Audran. *Microcomputed Tomography (MicroCT) for the 3D Study of Hard Tissues and Bone Biomaterial*. [http://med2.univ-angers.fr/discipline/lab\\_histo/page\\_microCT.htm](http://med2.univ-angers.fr/discipline/lab_histo/page_microCT.htm) [diakses tanggal 17 Februari 2012].
- Cornell University. 2009 *Medicinal Plants for Livestock*. <http://www.ansci.cornell.edu/plants/medicinal/papaya.html> [diakses tanggal 16 Februari 2012].
- Dick, G. 2003. *"Papaya": A tantalising taste of the Tropics*. Maricopa County Master Gardener Volunteer Information, University of Arizona Cooperative Extension. [www.papaya.maricopa-hort@ag.arizo.edu](http://www.papaya.maricopa-hort@ag.arizo.edu) [26 Mei 2011].

- Economos, C. Clay, D. State, W. 1999. *Nutritional and Health Benefits of citrus Fruits*. Portugal: FAO. <http://fao.org/docrep/x2650T/x2650t03.htm> [diakses tanggal 26 Mei 2011].
- Gagecci, T. 2008. *Veterinary Histology: Connective Tissue I Proper and Special CT's* <http://education.vetmed.vt.edu/Curriculum/VM8054/Labs/Lab5/Lab5> [diakses tanggal 26 Mei 2011].
- Hargono, D. 1996. *Sekelumit tentang Obat Nabati dan Sistem Imunitas*. <http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/05SekelumitMengenaiObatNabati108.pdf/05SekelumitMengenaiObatNabati108.html>. [diakses tanggal 26 Mei 2011].
- Kremer, J.M. 1998. *Medicinal Fatty Acids in Inflammation*. www google books. [http://books.google.co.id/books?id=qUINbr6m3Z8C&printsec=frontcover&hl=id&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](http://books.google.co.id/books?id=qUINbr6m3Z8C&printsec=frontcover&hl=id&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false) [diakses tanggal 8 Februari 2012].
- Narayana, K. R., Reddy, M. R, and Chaluvadi, M. R., 2001, Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and Therapeutic Potential, *Indian Journal Pharmacology*; 2-16. <http://medind.nic.in/ibi/t01/i1/ibit01i1p2.pdf> [diakses tanggal 20 Juni 2011].
- Wakefield, D., dan Kumar R.K. 2001. Inflammation: Chronic. *Encyclopedia of Life Science*. www els net [serial on-line]. [immuneweb.xxmu.edu.cn/reading/.../16.pdf](http://immuneweb.xxmu.edu.cn/reading/.../16.pdf) [diakses tanggal 7 Februari 2012].

### LAMPIRAN A. PENGHITUNGAN BESAR SAMPEL

Besar sampel yang digunakan menggunakan rumus Steel dan Torrie (1984) yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2 D}{\delta}$$

Keterangan:

- n = besar sampel tiap kelompok  
 $\sigma$ , D,  $\delta$  = simpangan baku dari populasi  
 $Z\alpha$  = 1,95  
 $Z\beta$  = 0,85  
 $\alpha$  = derajat signifikan (0,025)  
 $\beta$  = 1-P,  $\beta = 20\% = 0,20$   
P = keterpercayaan penelitian (80%)

Oleh karena itu, perhitungannya menjadi :

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2 D}{\delta}$$

$$\begin{aligned} n &= (1,95 + 0,85)^2 \\ &= (2,80)^2 \\ &= 7,84 \\ &= 8 \end{aligned}$$

Dari rumus di atas didapatkan besar sampel minimal adalah 8 untuk setiap kelompok. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 48 ekor tikus Wistarjantan yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok I sebagai kelompok kontrol dan kelompok II sebagai kelompok yang diberi perlakuan. Dengan masing-masing kelompok kontrol berjumlah 8 ekor, dan kelompok dibagi menjadi sub-kelompok dengan masing-masing sub-kelompok berjumlah 8 ekor tikus Wistarjantan.

**LAMPIRAN B. DATA PENGAMATAN MAKROFAG TIKUS**

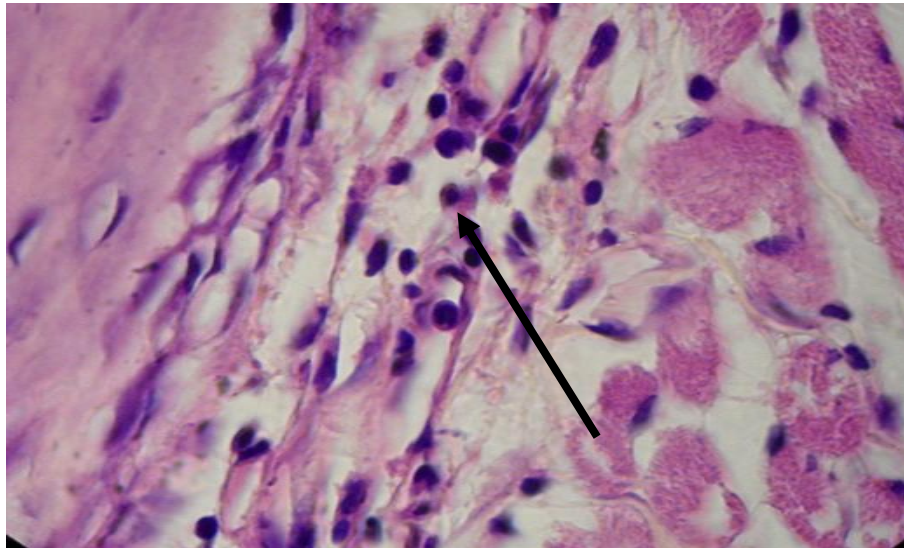
**Hasil Perhitungan Jumlah Makrofag Kelompok Kontrol**

Kode Tikus	Perhitungan Ke-				
	I	II	III		
36 K 3	2	1	2	1,67	HARI KE-3
12 K 3	1	3	2	2	
24 K 3	1	2	1	1,33	
9 K 3	1	1	1	1	
48 K 3	2	1	3	2	
41 K 3	2	2	1	1,67	
43 K 3	2	1	2	1,67	
4 K 3	2	1	2	1,67	
Kode Tikus	Perhitungan Ke-				
	I	II	III		
2 K 5	1	1	0	0,67	HARI KE-5
10 K 5	2	2	1	1,67	
14 K 5	1	1	1	1	
17 K 5	1	2	2	1,67	
19 K 5	3	2	2	2,33	
30 K 5	1	1	1	1	
35 K 5	2	2	1	1,67	
44 K 5	2	1	1	1,33	
Kode Tikus	Perhitungan Ke-				
	I	II	III		
24 K 7	2	1	2	1,67	HARI KE-7
6 K 7	1	2	2	1,67	
11 K 7	2	2	1	1,67	
15 K 7	2	0	1	1	
18 K 7	1	2	1	1,33	
25 K 7	0	1	1	0,67	
32 K 7	1	0	1	0,67	
23 K 7	2	1	1	1,33	

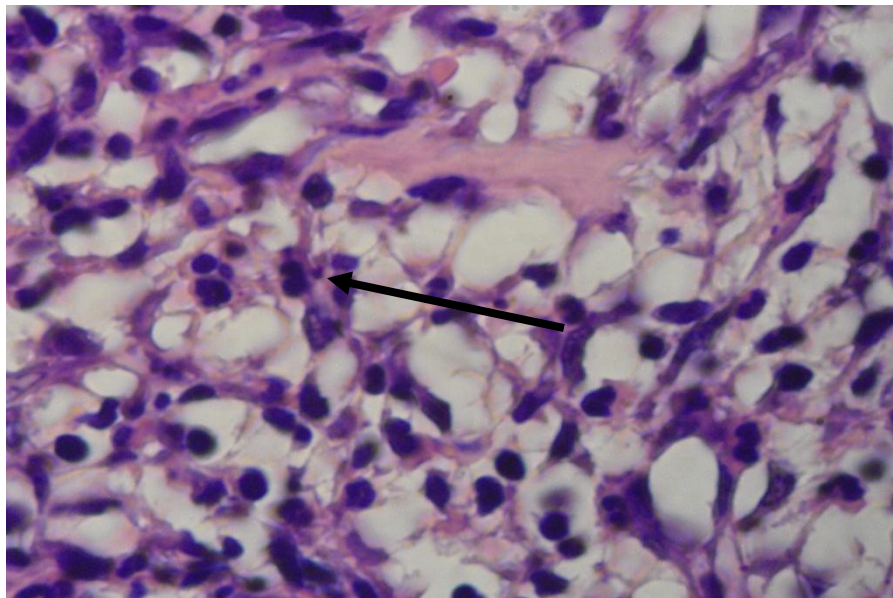
**Hasil Perhitungan Jumlah Makrofag Kelompok Perlakuan**

Kode Tikus	Perhitungan Ke-				HARI KE-3
	I	II	III		
39 P 3	1	1	1	1	
46 P 3	2	1	1	1,33	
29 P 3	1	1	1	1	
16 P 3	1	2	1	1,33	
13 P 3	1	2	1	1,33	
47 P 3	1	0	1	0,67	
33 P 3	1	1	1	1	
28P3	2	2	1	1,67	
Kode Tikus	Perhitungan Ke-				HARI KE-5
	I	II	III		
1P5	1	1	1	1	
3P5	2	1	1	1,33	
5P5	1	1	1	1	
8P5	1	1	1	1	
20P5	2	2	2	2	
21P5	2	2	2	2	
39P5	2	2	1	1,67	
45P5	1	2	1	1	
Kode Tikus	Perhitungan Ke-				HARI KE-7
	I	II	III		
7P7	0	1	1	0,67	
22P7	1	1	1	1	
26P7	2	1	2	1,67	
27P7	2	2	2	2	
31P7	2	1	1	1,33	
34P7	2	2	1	1,67	
37P7	1	1	1	1	
40P7	1	1	1	1	

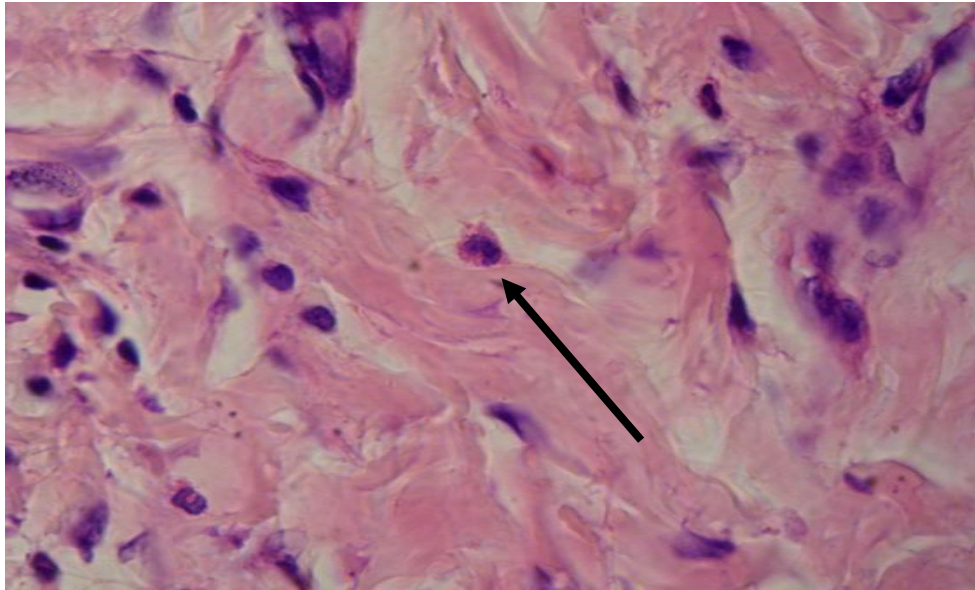


**LAMPIRAN C. FOTO HASIL PENELITIAN**

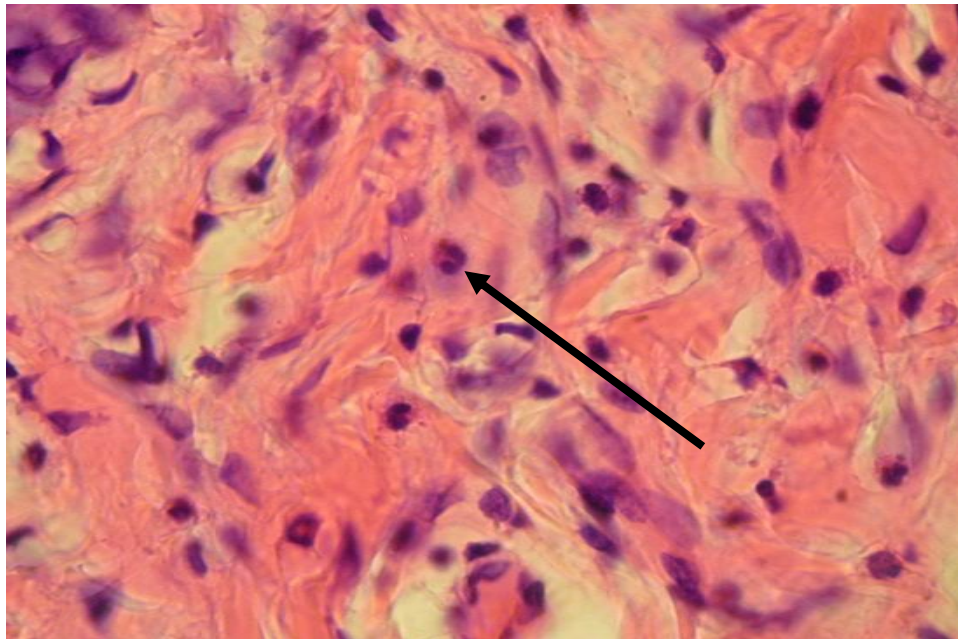
Gambar C.1. Makrofag pada kelompok kontrol hari ke-3 dengan pembesaran 1000x dengan pengecatan Haematoxilin-Eosin



Gambar C.2. Makrofag pada kelompok kontrol hari ke-5 dengan pembesaran 1000x dengan pengecatan Haematoxilin-Eosin

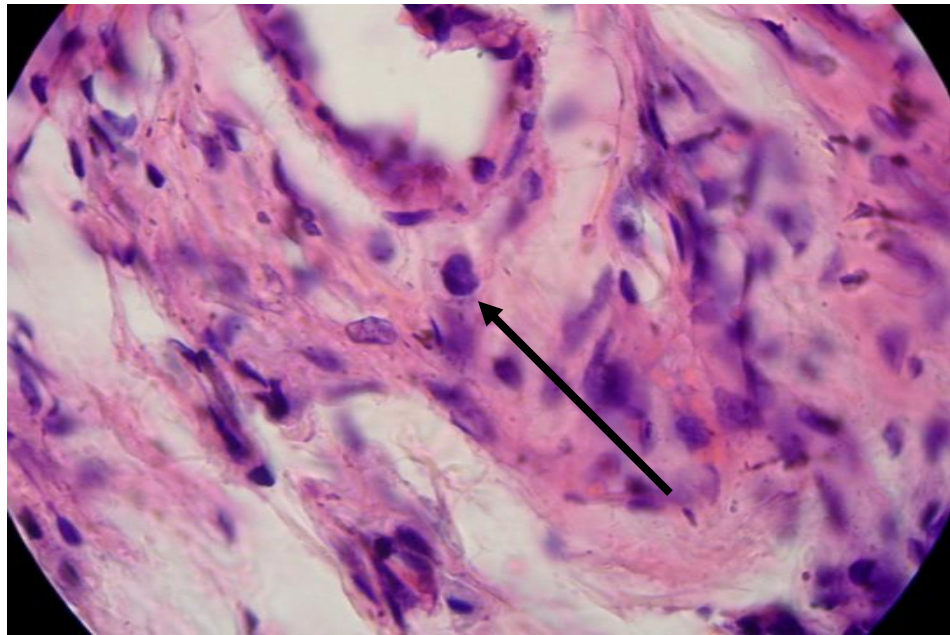


Gambar C.3. Makrofag pada kelompok kontrol hari ke-7 dengan pembesaran 1000x dengan pengecatan Haematoxilin-Eosin

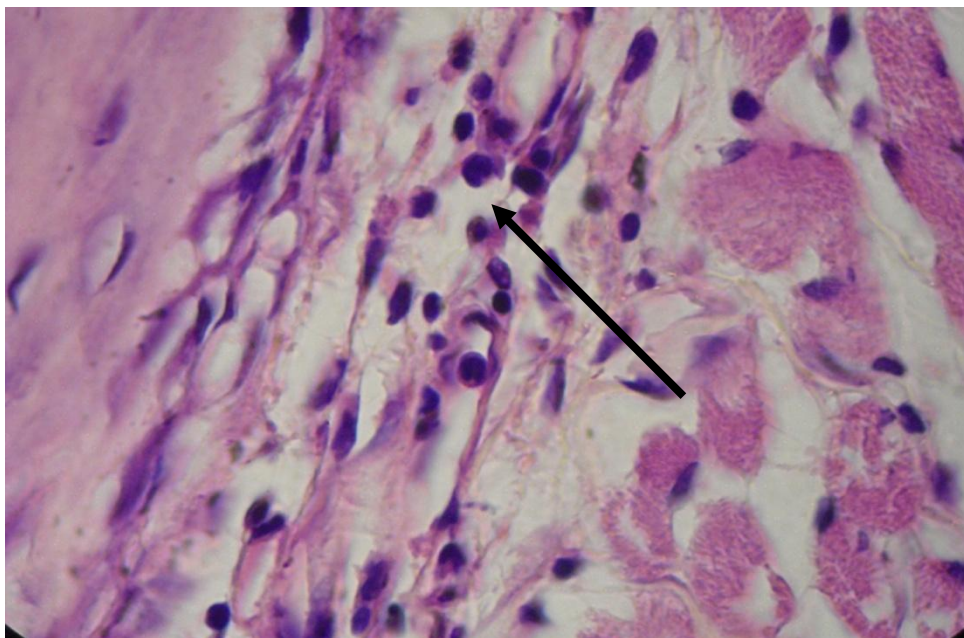


Gambar C. 4. Makrofag pada kelompok perlakuan hari ke-3 dengan pembesaran 1000x dengan pengecatan Haematoxilin-Eosin





Gambar C.5. Makrofag pada kelompok perlakuan hari ke-5 dengan pembesaran 1000x dengan pengecatan Haematoxilin-Eosin



Gambar C.6. Makrofag pada kelompok perlakuan hari ke-7 dengan pembesaran 1000x dengan pengecatan Haematoxilin-Eosin

## LAMPIRAN D. GAMBAR PENELITIAN

### D.1 Alat



gambar d.1 Alat

Keterangan :

- |                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| h. Gelas ukur    | a. Scalpel              |
| i. Handscoon     | b. Sonde setengah bulat |
| j. Kain kasa     | c. Sonde lurus          |
| k. Gunting       | d. Pinset               |
| l. Sonde lambung | e. Saringan             |
| m. Syringe       | f. Mortar dan pastel    |
| n. Pisau malam   | g. Neraca O'hauss       |

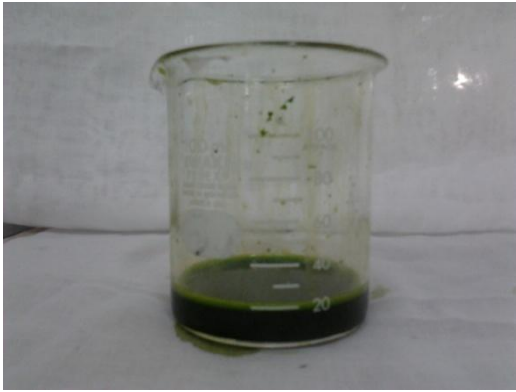
## D.2 Bahan



Gambar d.2.1 Bahan

## Keterangan :

- |                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| 1. Alkohol 100 % | 7. Alkohol 70%          |
| 2. Xylol         | 8. Kristal eosin        |
| 3. Parafin       | 9. Entellan             |
| 4. Formic acid   | 10. Kristal hematoxylin |
| 5. Alkohol 95.   | 11. Obyek glass         |
| 6. Alkohol 80%   | 12. Cover               |



Gambar d.2.2 Perasan daun pepaya

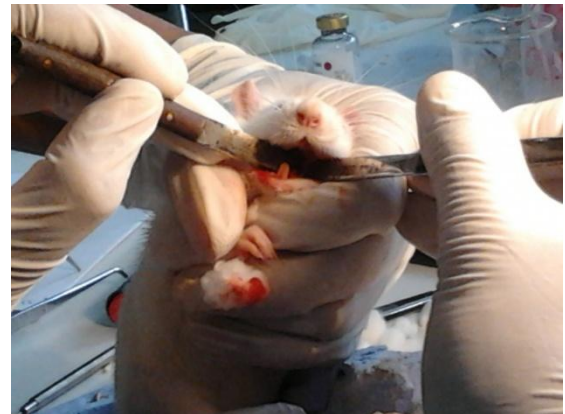


Gambar d.2.3 Hewan coba tikus wistar jantan

### D.3 Perlakuan



Gambar d.3.1 Penyuntikan Ketamin



Gambar d.3.2 Gingivektomi pada mesial M1 hingga distal M3





Gambar d.3.3 Pemberian perasan daun pepaya dengan sonde lambung



Gambar d.3.4 Mandibula Tikus wistar jantan

## LAMPIRAN E. ANALISIS DATA

### NPar Test

**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kontrol H3	8	1,6250	,33034	1,00	2,00
kontrol H5	8	1,4167	,52705	,67	2,33
kontrol H7	8	1,2500	,42725	,67	1,67
Perlakuan H3	8	1,1667	,30861	,67	1,67
Perlakuan H5	8	1,3746	,45211	1,00	2,00
perlakuan H7	8	1,2917	,45207	,67	2,00

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		kontrol H3	kontrol H5	kontrol H7	Perlakuan H3	Perlakuan H5	perlakuan H7
N		8	8	8	8	8	8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1,6250	1,4167	1,2500	1,1667	1,3746	1,2917
	Std. Deviation	,33034	,52705	,42725	,30861	,45211	,45207
Most Extreme Differences	Absolute	,300	,193	,210	,205	,296	,241
	Positive	,200	,193	,165	,205	,296	,241
	Negative	-,300	-,182	-,210	-,205	-,204	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,849	,545	,595	,581	,838	,681
Asymp. Sig. (2-tailed)		,467	,928	,871	,888	,484	,743



**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		kontrol H3	kontrol H5	kontrol H7	Perlakuan H3	Perlakuan H5	perlakuan H7
N		8	8	8	8	8	8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	1,6250	1,4167	1,2500	1,1667	1,3746	1,2917
	Std. Deviation	,33034	,52705	,42725	,30861	,45211	,45207
Most Extreme Differences	Absolute	,300	,193	,210	,205	,296	,241
	Positive	,200	,193	,165	,205	,296	,241
	Negative	-,300	-,182	-,210	-,205	-,204	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		,849	,545	,595	,581	,838	,681
Asymp. Sig. (2-tailed)		,467	,928	,871	,888	,484	,743

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Oneway

### Descriptives

Jumlah makrofag

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol H3	8	1,6250	,33034	,11679	1,3488	1,9012	1,00	2,00
kontrol H5	8	1,4167	,52705	,18634	,9760	1,8573	,67	2,33
kontrol H7	8	1,2500	,42725	,15105	,8928	1,6072	,67	1,67
perlakuan H3	8	1,1667	,30861	,10911	,9087	1,4247	,67	1,67
perlakuan H5	8	1,3746	,45211	,15985	,9966	1,7526	1,00	2,00
perlakuan H7	8	1,2917	,45207	,15983	,9137	1,6696	,67	2,00
Total	48	1,3541	,42614	,06151	1,2304	1,4778	,67	2,33

### Test of Homogeneity of Variances

Jumlah makrofag

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,056	5	42	,398

**ANOVA**

Jumlah makrofag

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,021	5	,204	1,141	,354
Within Groups	7,514	42	,179		
Total	8,535	47			