

Efek Pemberian Ekstrak Daun Pepaya Muda (*Carica papaya*) Terhadap Jumlah Sel Makrofag Pada Gingiva Tikus Wistar Yang Diinduksi *Porphyromonas gingivalis* (*The effect of papaya leaf extract (Carica papaya) to the number of cells macrophages in gingival of wistar rats which induced Porphyromonas gingivalis*)

Nindya Laksmi Aldelina, Desi Sandra Sari, M. Nurul Amin
Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember (UNEJ)
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
E-mail: desisandrasari@yahoo.com

Abstrak

Penyakit pada jaringan periodontal dapat disebabkan oleh bakteri *Porphyromonas gingivalis*. *Porphyromonas gingivalis* mempunyai LPS yang memicu peradangan (inflamasi). Ditandai dengan peningkatan produksi sel radang misalnya sel makrofag yang dapat mengaktifasi MMPs sehingga meningkatkan kerusakan jaringan periodontal. Tanaman tradisional yang dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif adalah daun pepaya (*Carica papaya*). Daun pepaya mengandung senyawa aktif yaitu enzim papain dan flavonoid sebagai anti radang. Penelitian sebelumnya menyatakan enzim papain bekerja sama dengan vitamin A, C dan E untuk mencegah radang, sedangkan flavonoid menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase. Penghambatan kedua enzim tersebut diharapkan dapat menurunkan proses radang yang salah satunya ditandai dengan penurunan jumlah sel-sel radang yaitu sel makrofag. Penelitian eksperimental pada tikus wistar jantan. 20 ekor tikus dibagi dalam lima kelompok yaitu kelompok I (kontrol), kelompok perlakuan (kelompok II, III, IV dan V) yang diberi wire ligature pada gigi molar kiri rahang bawah dan induksi *Porphyromonas gingivalis* dengan konsentrasi 3×10^6 pada sulkus gingiva seminggu 3x selama 3 minggu sebanyak 0,02ml. Kemudian kelompok III, IV dan V diberi ekstrak daun pepaya muda masing-masing konsentrasi 25%, 50% dan 75% sebanyak 0,05ml sehari sekali selama 6 hari secara intragastrik. Dekaputasi dilakukan pada hari ke-28 dilanjutkan pemrosesan preparat jaringan, pengecatan HE kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel makrofag. Data dianalisis dengan uji *one way anova* dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya muda dapat menurunkan jumlah sel makrofag secara signifikan ($p < 0,05$). Konsentrasi 75% mempunyai efek terbesar dalam menurunkan jumlah sel makrofag. Terdapat efek antiinflamasi ekstrak daun pepaya muda berupa penurunan jumlah sel makrofag tikus wistar jantan.

Kata kunci : Ekstrak Daun Pepaya Muda, Inflamasi, Makrofag, *Porphyromonas gingivalis*.

Abstract

Periodontal disease can be caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Porphyromonas gingivalis* has LPS that trigger inflammation. Characterized by increased production of inflammatory cells, such as macrophage that can activate MMPs which can aggravate the periodontal tissue damage. One of traditional plants which can be used as an alternative medication is papaya leaves. Its contain active compounds such the papain enzyme and flavonoids as anti-inflammatory substances. Previous studies stated that the papain enzyme with vitamins A, C and E contribute to prevent inflammation, flavonoids inhibit the cyclooxygenase and lipooxygenase enzymes. The inhibition of those enzymes is expected to decrease the inflammatory processes which is marked by the decrease in the number of inflammatory cells including macrophages. This study was an experimental study on wistar rats. 20 rats were divided into five groups: Group I (control), treatment groups (groups II, III, IV and V) were given wire ligature around the mandible left molar, followed by the induction 0, 02ml of *Porphyromonas gingivalis* wth concentration 3×10^6 into gingiva sulcus 3 times a week during 3 weeks. Groups III, IV and V were given 0, 05ml of young papaya leaf extract (concentrations ranging from 25%, 50% and 75%) intragastrically once a day for 6 days. Decapitation was performed on day 28 followed by processing of tissue specimen, HE staining and counting the number of macrophages. The Data were analyzed by One-Way Anova test followed by LSD test. The results of this study showed that papaya leaf extract could decrease the number of macrophages significantly ($p < 0,05$). The concentration of 75% has the greatest effect in reducing the number of macrophages. There is a anti-inflammatory effect of papaya leaf extract marked by a decrease in the number of macrophages on male wistar rats

Keywords: Inflammation, Macrophage, Papaya leaf extract, *Porphyromonas gingivalis*.

Pendahuluan

Penyakit pada jaringan periodontal diderita manusia hampir di seluruh dunia dan mencapai 50% dari jumlah populasi dewasa. Di Indonesia penyakit periodontal menduduki urutan ke dua utama yang masih merupakan masalah di masyarakat. Penumpukan mikroorganisme plak pada permukaan gigi merupakan penyebab utama penyakit periodontal. Penyakit periodontal dimulai dari gingivitis, bila tidak terawat dapat berkembang menjadi periodontitis dimana terjadi kerusakan jaringan periodontal berupa ligamen periodontal, tulang alveolar dan pembentukan poket [1]. Secara umum, bakteri fakultatif gram negatif atau bakteri anaerob merupakan mikroorganisme dominan yang berhubungan dengan penyakit periodontal. Bakteri yang dominan pada penyakit periodontal adalah *Porphyromonas gingivalis* [2].

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) merupakan bakteri gram negatif yang berbentuk batang, *black pigmented* dan anaerob. Keberadaan bakteri ini meningkatkan resiko terjadinya penyakit periodontal. Beberapa molekul seperti Lipopolisakarida (LPS), kapsul, *outer membrane protein* telah diketahui berkorelasi dengan sifat virulen *P. gingivalis* [3]. Molekul – molekul yang dimiliki oleh *P. gingivalis* tersebut dapat memicu terjadinya peradangan pada host dengan peningkatan produksi sel radang. Salah satunya adalah sel makrofag yang merupakan sel efektor dalam imunitas seluler dan berfungsi mengeliminasi mikroorganisme terfagosit. Makrofag yang teraktivasi akibat stimulus berbagai sinyal aktivasi akan membunuh mikroorganisme yang terfagosit, dengan cara memproduksi *reactive oxygen intermediates*, *nitrit oxide* [4]. Kedua senyawa tersebut merupakan senyawa yang bersifat toksik pada mikroorganisme, namun juga bisa mengaktifkan MMPs. MMPs merupakan enzim proteolitik yang bisa mendestruksi jaringan sehingga menyebabkan kerusakan lebih lanjut [2].

Penyakit periodontal diobati dengan pembersihan etiologi secara mekanis dan ditunjang dengan pemberian obat-obatan kimiawi. Namun akhir-akhir ini masyarakat beralih dari obat-obatan kimiawi ke pengobatan alternatif dengan menggunakan tanaman tradisional. Kelebihan pengobatan dengan ramuan tanaman secara tradisional tersebut ialah tidak menimbulkan efek samping, mudah di dapat di sekitar rumah dan mudah dibuat dalam keadaan mendesak sekalipun [5].

Salah satu tanaman tradisional yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat-obatan adalah daun pepaya (*Carica papaya*). Manfaat daun pepaya adalah sebagai obat antiinflamasi [6]. Adapun kandungan daun pepaya antara lain: saponin, flavonoid, vitamin C, *organic acid*, *carposide*, *benzylglukosinolate*, *papain*, *tanin*, dan alkaloid [7]. *Flavonoid* telah terbukti memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri [8]. Enzim *papain* juga merupakan anti inflamasi yang ampuh [9]. Dengan adanya efek antibakteri dan antiinflamasi tersebut proses inflamasi akan menurun yang diduga dapat menurunkan migrasi sel radang ke daerah infeksi, salah satunya adalah sel makrofag. Berdasarkan penelitian terdahulu ekstrak daun pepaya konsentrasi 12,5%, 25%, 50% memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri

Salmonella typhi [10]. Ekstrak daun pepaya 100% tidak memiliki sifat antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* [11].

Berdasarkan uraian diatas tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun pepaya muda (*Carica papaya*) dengan konsentrasi 25%, 50% dan 75% terhadap penurunan jumlah sel makrofag pada gingiva tikus wistar yang diinduksi *P. gingivalis* dan konsentrasi yang efektif untuk menurun jumlah sel makrofag.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris pada tikus wistar jantan menggunakan *the post test only control group* design yang dilakukan di laboratorium Biomedik FKG UNEJ dan Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UNEJ. Sampel 20 tikus wistar jantan diadaptasikan terhadap lingkungan kandang selama 1 minggu dan diberi makanan standar (Feedmill Malindo, Gresik-Indonesia) serta air minum setiap hari. Kemudian dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 4 sampel.

Daun pepaya muda diperoleh dari daerah Jember, kemudian mendapat sertifikat dari laboratorium Biologi di MIPA dan di ekstraksi melalui metode maserasi di laboratorium Biologi Farmasi. 100 gram daun pepaya dicuci, dipotong kecil dan di layukan. Kemudian di oven pada suhu 45°C selama 2 jam. Daun tersebut dihaluskan dengan blender menjadi serbuk. Serbuk daun pepaya dimasukkan ke dalam maserator, lalu ditambahkan ethanol 70% sebanyak 7,5 kali berat serbuk dan dilakukan pengadukan sampai homogen. Campuran serbuk daun pepaya dan ethanol 70% dibiarkan termaserasi selama dua hari dalam maserator tertutup dengan pengadukan setiap hari. Setelah itu, maserat disaring dari ampasnya dan diendapkan selama dua hari. Kemudian pisahkan maserat dari endapannya. Maserat dituang pada tabung *rotavapour* lalu dimasukan ke dalam penguap putar (*rotavapour*) pada suhu 45'-50'C, kemudian diuapkan kembali pada waterbath sehingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak daun pepaya dienceran dengan aquades steril sesuai dengan konsentrasi yang akan digunakan pada penelitian yaitu 25%, 50% dan 75%.

Pembuatan sediaan bakteri *P.gingivalis* yang pertama adalah pembuatan media kultur *P. gingivalis* dengan komposisi 3,7 gram BHI-A (*Brain Heart Infusion Agar*) ditambahkan 100 ml aquades kemudian dihomogenkan. Setelah homogen disterilisasikan pada *autoclave* pada suhu 121°C selama 15 menit. BHI-A steril ditambahkan 10 µl campuran Vit K. Kemudian ditambahkan 50 µl campuran hemin dan 500 µl yeast ekstrak lalu dihomogenkan. Setelah itu tuang pada petridish sebanyak 25 ml tunggu sampai padat lalu tanam *P. gingivalis*, kemudian media BHI-A dan *P. gingivalis* tadi dimasukan dalam inkubator selama 2x24 kemudian koloni *P. gingivalis* dipanen.

Pembuatan suspensi dengan komposisi BHI-B 0,37 gram ditambah 10 cc aquades dihomogenkan, lalu disterilkan pada *autoclave* pada suhu 121°C selama 15 menit. BHI-B steril ditambah Vit K 1 µl, 5 µl hemin dan 50 µl yeast ekstrak kemudian dihomogenkan. Setelah homogen

lalu dibuat suspensi *P. gingivalis* dengan 2 ml suspensi BHI-B tadi dengan lose bakteri *P. gingivalis*. Kemudian dilakukan pembuatan konsentrasi 3×10^6 dengan alat spektrofotometer.

Perlakuan hewan coba dilakukan dengan membagi 20 ekor tikus menjadi 5 kelompok yaitu kelompok I (kontrol atau tanpa perlakuan), kelompok perlakuan (kelompok II, III, IV dan V) yang diberi wire ligature pada gigi M kiri rahang bawah dan induksi *P. gingivalis* pada sulkus gingiva seminggu 3x selama 3 minggu sebanyak 0,02ml. Kemudian kelompok III, IV dan V diberi ekstrak daun pepaya muda masing-masing konsentrasi 25%, 50% dan 75% sebanyak 0,05ml sehari sekali selama 6 hari secara intragastrik. Dekaputasi dilakukan pada hari ke-28 dilanjutkan pengambilan jaringan regio molar kiri rahang bawah kemudian difiksasi dengan larutan *formalin 10%* kemudian dilakukan *prosesing* jaringan dengan pewarnaan *hematoksin-eosin*.

Pengamatan sediaan histologis dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 1000x yang sebelumnya telah ditetaskan satu tetes minyak emersi pada sediaan histologis yang akan diamati. Sel makrofag pada tiap sediaan dihitung dari pojok kiri bawah ke kanan bawah kemudian ditarik ke atas, demikian seterusnya hingga semua lapang pandang terbaca. Jumlah sel makrofag didapatkan dengan menghitung sel makrofag pada tiga sediaan di setiap preparat selanjutnya dijumlahkan dan diambil rata-ratanya..

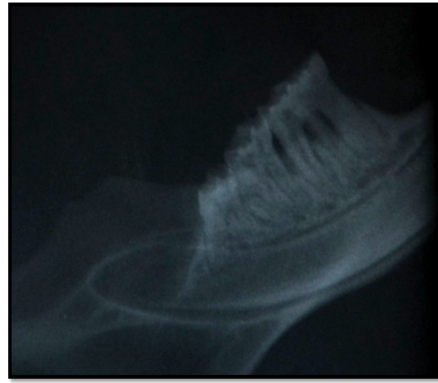
Data yang diperoleh dari penelitian ini diuji parametric dengan menggunakan uji One way Anova dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Bila terdapat perbedaan kemudian dilanjutkan dengan uji LSD (Least Significance Diference) dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) untuk mengetahui adanya perbedaan antara tiap-tiap subkelompok perlakuan.

Hasil Penelitian

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil model periodontitis secara klinis pada Gambar 1 dan secara roentgen pada Gambar 2 yang menunjukkan terjadinya resorpsi tulang alveolar.



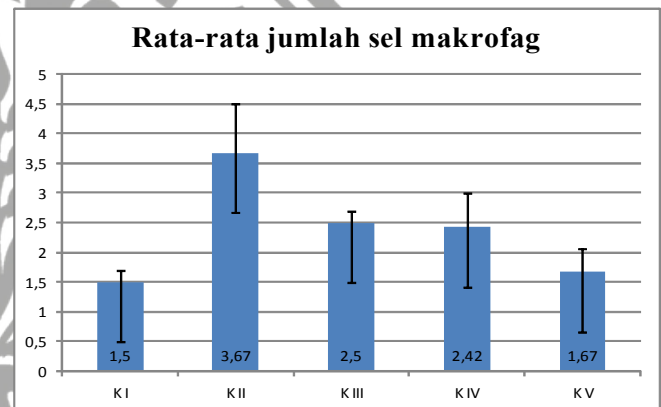
Gambar 1. Gambaran klinis periodontitis pada tikus ditandai dengan resorpsi tulang alveolar



Gambar 2. Gambaran roentgen periodontitis pada tikus ditandai dengan resorpsi tulang alveolar

Berdasarkan gambar 3 diketahui jumlah rata-rata makrofag tikus wistar jantan pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok II (kontrol negatif).

Gambar 1. Hasil rata-rata jumlah sel makrofag pada gingiva tikus wistar jantan pada konsentrasi ekstrak daun pepaya muda 25%, 50% dan 75%.



Keterangan

- Kelompok I : Kontrol
- Kelompok II : Wire ligature + induksi *P.gingivalis*
- Kelompok III : Wire ligature + induksi *P.gingivalis* + Ekstrak daun pepaya 25%
- Kelompok IV : Wire ligature + induksi *P.gingivalis* + Ekstrak daun pepaya 50%
- Kelompok V : Wire ligature + induksi *P.gingivalis* + Ekstrak daun pepaya 75%

Data penelitian yang didapat kemudian diuji statistik parametrik yaitu *One-Way Anova* yang bertujuan untuk mengetahui derajat kemaknaan perbedaan dari kelima kelompok penelitian. Berdasarkan uji *One-Way Anova* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap rata-rata jumlah sel makrofag dengan nilai probabilitas 0,000 ($p < 0,005$). Hasil tersebut disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan hasil uji One-Way Anova rata-rata jumlah sel makrofag pada kelompok penelitian.

Sum of square	df	Mean Square	f	Sig
11,845	4	2,961	12,171	0,000*

Keterangan : * : berbeda signifikan ($p < 0,05$)

Setelah diketahui terdapat perbedaan bermakna dari kelompok penelitian, maka untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok perlu dilakukan uji statistik LSD, berikut ringkasan hasil uji LSD (Tabel 2).

Tabel 2. Ringkasan hasil uji LSD rata-rata jumlah sel makrofag pada kelompok penelitian.

	Kel I	Kel II	Kel III	Kel IV	Kel V
Kel I	-	0,000*	0,012*	0,019*	0,64
Kel II	0,000*	-	0,004*	0,003*	0,000*
Kel III	0,012*	0,004*	-	0,82	0,030*
Kel IV	0,019*	0,003*	0,82	-	0,048*
Kel V	0,64	0,000*	0,030*	0,048*	-

Keterangan : * : berbeda signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan uji LSD pada tabel 2 didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) antara kelompok I dengan kelompok II, kelompok III, kelompok IV. Kelompok II dengan kelompok III, kelompok IV, kelompok V. Kelompok III dengan kelompok V dan kelompok IV dengan kelompok V.

Pembahasan

Pada penelitian ini periodontitis dihasilkan dengan induksi bakteri *P. gingivalis* pada bagian sulkus gigi molar kiri dengan dibantu penambahan *wire ligature* yang bertujuan untuk mempercepat penumpukkan plak gigi. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan jumlah sel makrofag dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak daun pepaya muda dengan konsentrasi 25%, 50% dan 75% dapat menurunkan jumlah sel makrofag gingiva tikus wistar jantan yang diinduksi *P. gingivalis*. Jumlah sel makrofag yang paling sedikit terdapat pada kelompok I (kontrol) dan kelompok V (ekstrak daun pepaya 75%).

Pada penelitian ini terbukti bahwa rata-rata jumlah sel makrofag pada kelompok II (*P.gingivalis+ ligature*) lebih banyak daripada kelompok I (kontrol) secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa setelah pemberian *wire ligature* dan induksi *P. gingivalis* pada sulkus gingiva gigi molar kiri rahang bawah terjadi proses radang. *P. gingivalis* yang diinduksikan tersebut memiliki beberapa faktor virulensi yaitu LPS, *fimbriae* dan *hemagglutinin* [3][12][13]

LPS (*Lipopolisakarida*) merupakan endotoksin dari dinding sel bakteri gram negatif yang dapat memicu terjadinya peradangan oleh *host* [3]. Peradangan yang terjadi salah satu tandanya adalah terjadi invasi sel neutrofil dari dalam darah ke area peradangan. Bersamaan dengan itu monosit dalam darah akan memasuki daerah yang mengalami peradangan dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Peningkatan produksi makrofag ini mampu memfagosit banyak bakteri dan jaringan-jaringan nekrotik

[14]. LPS bakteri sendiri dapat berikatan dengan reseptor pada makrofag yaitu CD14 dan TLR4. Makrofag yang teraktivasi oleh LPS bakteri tersebut dapat memproduksi faktor proinflamasi yaitu, Proteinase (MMPs), sitokin (IL-1 dan TNF α) dan prostaglandin. Mediator-mediator radang yang dihasilkan makrofag tersebut dapat merusak jaringan ikat pada periodontal [2].

Pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun pepaya muda rata-rata jumlah sel makrofag lebih sedikit daripada kelompok II (*P.gingivalis+ ligature*). Kelompok III, IV dan V (ekstrak daun pepaya konsentrasi 25%, 50% dan 75%) memiliki penurunan yang signifikan terhadap kelompok II (*P.gingivalis+ ligature*), ini menunjukkan adanya pengaruh dari pemberian ekstrak daun pepaya muda pada kelompok perlakuan. Ekstrak daun pepaya muda dapat menurunkan jumlah sel makrofag. Di antara ketiga konsentrasi yang di gunakan dalam penelitian ini, kelompok V (ekstrak daun pepaya 75%) memiliki kemampuan menurunkan jumlah sel makrofag paling besar.

Menurut [6] daun pepaya muda merupakan salah satu tanaman yang mempunyai efek antibakteri dan antiinflamasi. Pada penelitian ini efek daun pepaya muda diduga karena kandungan bahan aktif, yaitu flavonoid dan *enzim papain*. *Enzim papain* merupakan salah satu antiinflamasi yang ampuh. Enzim papain ini akan bekerja sama dengan vitamin A, C dan E untuk mencegah peradangan [9]. Selain itu enzim papain ini merupakan enzim proteolitik yang mempunyai kemampuan untuk menguraikan ikatan protein menjadi *arginin*. Arginin akan meningkatkan aktifitas fagositosis makrofag dengan menghasilkan NO yang akan berperan sebagai mediator yang toksik dan bertugas mengeliminasi bakteri.

Flavonoid merupakan bahan aktif yang mempunyai efek antiinflamasi [8]. Flavonoid dapat memblokir jalur siklooksigenase dan lipooksigenase dari metabolisme asam arakhidonat, ini menyebabkan sintesis mediator peradangan seperti prostaglandin, tromboksan terhambat sehingga dapat menurunkan inflamasi [14]. Menurut [15] konsentrasi rendah dari senyawa flavonoid hanya memblokir jalur lipooksigenase, sedangkan flavonoid dalam konsentrasi tinggi mampu memblokir jalur lipooksigenase dan siklooksigenase. Ini sesuai dengan hasil penelitian bahwa konsentrasi ekstrak daun pepaya muda 75% (kelompok V) memiliki penurunan jumlah sel makrofag terbesar dibanding konsentrasi 25% dan 50%.

Di samping itu flavonoid juga mempunyai efek antibakteri karena bersifat lipofilik yang dapat merusak membran bakteri sehingga mengakibatkan permeabilitas sel terganggu ini menyebabkan tekanan dalam sitoplasma bakteri meningkat dan mengganggu metabolisme bakteri sehingga bakteri akan kekurangan energi dan menurunkan kemampuannya merusak jaringan [14]. Selain itu, flavonoid juga dapat menurunkan kemampuan *fimbria* dari *P. gingivalis* untuk melekat pada sel *host* secara hidrofobik karena flavonoid yang bersifat lipofilik dapat menurunkan hidrofobisitas pada membran sel *host* dan bakteri [16]. Oleh karena itu kemampuan kolonisasi bakteri menurun sehingga kemampuan virulensinya juga menurun dan menyebabkan inflamasi menurun dan jumlah sel makrofag juga menurun.

Selain enzim papain dan flavonoid, daun pepaya juga mengandung vitamin C. Peranan vitamin C (asam askorbat) sangat penting dalam sintesis kolagen, tidak adanya vitamin C akan menimbulkan gangguan pada prokolagen dan penurunan sintesis kolagen oleh jaringan ikat [17]. Pada proses inflamasi sel makrofag memproduksi MMPs yang dapat merusak serabut kolagen sehingga menyebabkan kerusakan ligamen periodontal. Adanya kandungan vitamin C dari daun pepaya ini dapat meningkatkan sintesis kolagen dalam jaringan periodonsium sehingga ligamen periodontal tidak mengalami kerusakan dan menurunkan inflamasi pada jaringan sehingga jumlah sel makrofag pada daerah radang juga menurun.

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pepaya muda mampu menurunkan jumlah sel makrofag pada gingiva tikus wistar jantan yang diinduksi *P. gingivalis* dan konsentrasi 75% merupakan konsentrasi yang paling efektif untuk menurunkan jumlah sel makrofag dibandingkan dengan konsentrasi 25% dan 50%.

Kesimpulan dan Saran

Ekstrak daun pepaya muda (*Carica papaya*) mempunyai kemampuan untuk menurunkan jumlah sel makrofag pada gingiva tikus wistar yang diinduksi *P. gingivalis* melalui aktifitas antibakteri dan antiinflamasi. Ekstrak daun pepaya muda yang efektif dalam menurunkan jumlah sel makrofag adalah ekstrak daun pepaya muda dengan konsentrasi 75% .

Saran-saran yang dapat diberikan dari penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang presentase kandungan flavonoid, enzim papain dan vitamin C yang terdapat dalam ekstrak daun pepaya muda (*Carica papaya*) dan dilakukan penelitian lanjutan tentang mekanisme kandungan flavonoid, enzim papain yang terdapat dalam ekstrak daun pepaya muda (*Carica papaya*) terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada drg. Yuliana M.D.A, M.Kes., selaku Dosen Penguji Utama; drg. Hj. Herniyati, M.Kes., selaku Dosen Penguji Pendamping atas evaluasi dan bimbingan yang diberikan.

Daftar Pustaka

- [1] Wahyukundari, M.H. Perbedaan Kadar Matix Metalloproteinase-8 Setelah Scaling dan Pemberian Tetrasiklin pada Penderita Periodontitis Kronis. *Jurnal PDGI*, Vol. 58 (1) : (2009)1-6.
- [2] Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., Carranza, F. A. Carranza's Clinical Periodontology 10th Edition. St. Louis, Missouri : Saunders, Elsevier Inc (2006).
- [3] Djais, Ariadna A. "Profil Genotipe *filmA* dan Insertion Sequence IS1126 pada *Porphyromonas gingivalis* Serotip-K1 dan Hubungannya dengan Kedalaman Poket Periodontal". Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Indonesia. Jakarta (2009).

[4] Abbas, Lichtman AH, aditors. *Cytokines In Cellular and Molecular Immunology*. 5th Edition. Philadelphia: Saunders (2003).

[5] Wakidi. 2003. Pemasarakatan Tanaman Obat Keluarga "Toga" Untuk Mendukung Penggunaan Sendiri "Self Medication". [serial online].

<http://library.usu.ac.id/download/fk/wakidi.pdf>. (28 Maret 2012).

[6] Yahya, Marzuqi. *Khasiat Daun Pepaya untuk Penderita Kanker*. Jakarta timur: Dunia Sehat (2012).

[7] Duke, James A. 2009. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Database. [data base]. <http://www.Ars-grin.Gov/Duke/>. (28 Maret 2012).

[8] Pramono, Suwijoyo. Efek Anti Inflamasi Beberapa Tumbuhan Umbelliferae. *Hayati*. Vol. 12 (1) : (2004) 7-10.

[9] Azza, Sauqina S. *Mencegah dan Mengobati Penyakit dengan Sayuran*. Klik Publishing (2011).

[10] Muslihatin, Adkhiatul. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya*) Terhadap Pertumbuhan *Salmonella thypi* secara In Vitro. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember (2011).

[11] Setyowati, Arini D. 2011. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L*) 100% terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dari Pioderma. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember.

[12] Khusnan dan Salasia, Siti. Respon Neutrofil, Adhesi, pada Sel Epitel, Aglutinasi Eritrosit terhadap *Staphylococcus aureus*: Kajian Hidrofobisitas In Vitro. *J. Sain Vet*. Vol. 24 (1): (2006) 102-109.

[13] Richard J, L., Howard F, J. Life Below the Gum Line: pathogenic Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. Vol. 62 (4) : (1998) 1244-1263.

[14] Harborne, J & Williams, C. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*. Vol 55: (2000) 481-504.

[15] Sabir, Ardo. Pemanfaatan Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. *Majalah Kedokteran Gigi*. Edisi III : (2003) 81-87.

[16] Hamsafir, E. 2010. Teh Dapat Menghambat Pembentukan Karies Gigi. [serial online]. <http://www.infogigi.com/kesehatan-gigi/teh-dapat-menghambat-pembentukan-karies-gigi.html>. (31-Desember-2012).

[17] Isselbacher. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 13 Vol (1). Jakarta : EGC (2000).