

ARTIKEL PENELITIAN

Pengaruh ekstrak biji pepaya (*Carica papaya* Linn) terhadap tingkat inflamasi gingivitis (studi in vivo pada *Rattus norvegicus*)

Suryono*✉, Muhammad Reza Pahlevi**, Nisaul Afifah**, Prayitno*

*Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

**Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Jl Denta No 1, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia; ✉ koresponden: suryonodent@mail.ugm.ac.id

ABSTRAK

Gingivitis adalah peradangan gingiva yang disebabkan oleh akumulasi plak subgingiva. Plak akan meningkatkan aktivitas sel fagosit dan mediator inflamasi. Infiltrasi sel inflamasi terutama neutrofil polimorfonuklear akan menyebabkan inflamasi yang dapat diamati secara klinis. Indeks gingiva menunjukkan derajat inflamasi pada gingivitis. Penurunan indeks gingiva dapat disimpulkan sebagai penyembuhan peradangan. Pengobatan gingivitis adalah scaling, root planning, dan terapi obat anti inflamasi non steroid (NSAID). Terapi menggunakan NSAID merupakan upaya untuk memodulasi respon host pada inflamasi. Biji pepaya dapat digunakan untuk memodulasi respon inang karena mengandung flavonoid, saponin, dan polifenol yang memiliki efek antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap derajat inflamasi pada gingivitis tikus wistar. Tiga puluh ekor tikus wistar dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan tiga kelompok ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 0,2%, 2% dan 20%. Gingivitis diinduksi dengan menempatkan ligatur sutera retentif plak pada gigi seri mandibula dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inokulasi sulkus gingiva. Ekstrak diterapkan dua kali sehari. Tikus didekapitasi pada hari kedua dan kelima kemudian dibuat preparat histologi fragmen gingiva. Perbedaan yang signifikan diamati pada indeks gingiva antara kelompok perlakuan dan kontrol negatif. Penelitian ini juga menemukan penurunan indeks gingiva setelah perawatan dengan ekstrak biji pepaya. Kemudian disimpulkan bahwa ekstrak biji pepaya dapat menghambat inflamasi dan menurunkan derajat inflamasi pada gingivitis tikus wistar.

Kata kunci: ekstrak biji pepaya; peradangan; radang gusi

ABSTRACT: Effect of papaya seed extract (*Carica papaya* Linn) on inflammation degree of gingivitis (in vivo study on *Rattus norvegicus*). *Gingivitis is an inflammation of the gingiva caused by subgingival plaque accumulation. The plaque will enhance the activity of phagocytic cells and inflammatory mediators. Infiltration of inflammatory cells, especially polymorphonuclear neutrophils, will cause inflammation that can be observed clinically. The gingival index shows the degree of inflammation in gingivitis. Lowering the gingival index can be concluded as the healing of inflammation. Gingivitis treatment is scaling, root planning, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) therapy. Therapy using NSAID is an effort to modulate host response in inflammation. Papaya seed can modulate host response because it contains flavonoid, saponin, and polyphenol, which has an anti-inflammatory, antibacterial, and antioxidant effect. This study aims to know the effect of papaya seed extract on the inflammation degree of Wistar rats' gingivitis. Thirty Wistar rats were divided into five groups: negative control, positive control, and three papaya seed extract groups with 0.2%, 2%, and 20% concentration. Gingivitis was induced by placing plaque retentive silk ligature on mandibular incisors and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inoculation to the gingival sulcus. The extract was applied twice a day. Rats were decapitated on the second and fifth day then histological preparations of gingival fragments were made. A significant difference was observed in the gingival index between the treatment and the negative control group. This research also found a lowering of the gingival index after treatment with papaya seed extract. Then it was concluded that papaya seed extract could inhibit inflammation and lower inflammation in Wistar rats' gingivitis.*

Keywords: papaya seed extract; inflammation; gingivitis

PENDAHULUAN

Gingivitis adalah peradangan gingiva yang disebabkan oleh akumulasi plak subgingiva. Tanda klinis gingivitis adalah kemerahan,

pembengkakan, dan perdarahan saat probing.¹ Gingivitis terjadi ketika plak gigi berinteraksi dengan sel inang dan sel inflamasi di jaringan. Respon pertama jaringan gingiva terhadap plak

gigi adalah vasodilatasi kapiler dan peningkatan aliran darah.² Lipopolisakarida dan metabolit bakteri lainnya dalam plak gigi akan menginvasi junctional epithelium dan kemudian menginduksi produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin, MMPs dan TNF- α . Ini akan meningkatkan perekrutan neutrofil ke jaringan.³ Pelepasan mediator inflamasi dan rekrutmen sel inflamasi akan menyebabkan inflamasi yang secara klinis diamati nyeri, bengkak dan kemerahan.³

Perawatan untuk gingivitis adalah scaling, root planning, dan resepat *anti inflamasi non steroid* (NSAID).^{4,5} Penggunaan *dariobat anti inflamasi non steroid* (NSAID) dianggap sebagai upaya terapi modulasi host yang dapat mengatur respon imun, meningkatkan hasil terapi, memperlambat progresi dan perkembangan penyakit periodontal.³

Biji pepaya yang dianggap limbah berpotensi untuk dijadikan alternatif pengobatan radang gusi. Senyawa flavonoid biji pepaya dapat menghambat aktivitas enzim COX, menghambat sintesis prostaglandin sehingga mengurangi inflamasi.^{6,7} Biji pepaya dapat dipelajari dalam penelitian lebih lanjut karena sedikitnya penelitian saat ini yang berfokus pada bidang kedokteran gigi khususnya sebagai alternatif pengobatan gingivitis.

METODE PENELITIAN

Persetujuan etik untuk penelitian ini diperoleh dari Komite Etik dan Advokasi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus wistar dewasa (*Rattus norvegicus*) dengan berat 200-250 gram. Tikus wistar diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Tiga puluh ekor tikus wistar dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus: kontrol negatif, kontrol positif, dan tiga kelompok ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 0,2%, 2% dan 20%.

Tikus Wistar dibius dengan ketamin dengan injeksi intramuskular dengan dosis 60 ml/kg. Gingivitis diinduksi dengan menempatkan ligatur sutera retentif plak pada gigi seri mandibula dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Tabel 1. Komponen penilaian indeks gingiva

Skor	Tanda klinis
1	Gingiva normal
2	Kemerahan terlokalisasi pada marginal gingiva
3	Kemerahan dan bengkak pada gingiva tanpa perdarahan
4	Kemerahan dan bengkak pada gingiva dengan perdarahan saat palpasi dan probing
5	Kemerahan dan pembengkakan pada gingiva dengan perdarahan spontan

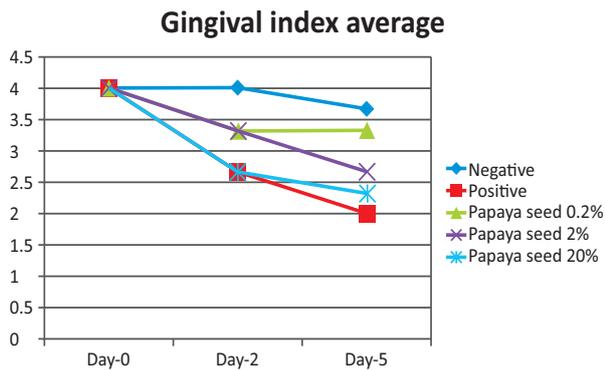
inokulasi sulkus gingiva. Ekstrak biji pepaya dioleskan ketika tanda klinis gingivitis dapat diamati pada tikus wistar. Tikus Wistar pada kelompok perlakuan diaplikasikan ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 0,2%, 2% dan 20% sedangkan Hexetidine 2% diaplikasikan pada kelompok positif, dan aquades diaplikasikan pada kelompok negatif. Perawatan diterapkan dua kali sehari. Pengamatan indeks gingiva dalam penelitian ini menggunakan indeks gingiva (GI) Loe dan Silnes dengan modifikasi.¹⁵ Modifikasi dilakukan karena adanya interval yang kecil pada indeks gingiva Loe dan Silnes. Interval yang kecil ini akan menyebabkan kesulitan dalam mendeteksi perbedaan yang signifikan dengan menggunakan analisis statistik. Indeks gingiva diukur pada hari ke 0, 2 dan 5 setelah perawatan. Tabel 1 menggambarkan komponen penilaian indeks gingiva yang digunakan dalam penelitian ini.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap derajat inflamasi dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1. Tabel 2 dan Gambar 1 menunjukkan penurunan inflamasi gingiva yang diukur dengan indeks gingival (GI) Loe dan Silnes⁸ dengan modifikasi. Skor terendah diukur pada kelompok positif pada hari ke-5 sedangkan skor tertinggi diukur pada setiap kelompok pada hari-0. Hari ke-0 adalah hari sebelum dimulainya penerapan pengobatan. Berawal dari munculnya gejala klinis gingivitis pada tikus wistar.

Tabel 2. Rata-rata indeks gingiva

Pengamatan	N	Rata-rata indeks gingiva				
		Kelompok negatif	Grup positif	Biji pepaya 0,2%	Biji pepaya 2%	Biji pepaya 20%
0	15	4	4	4	4	4
2	15	4	2,67	3,33	3,33	2,67
5	15	3,67	2	3,33	2,67	2,33

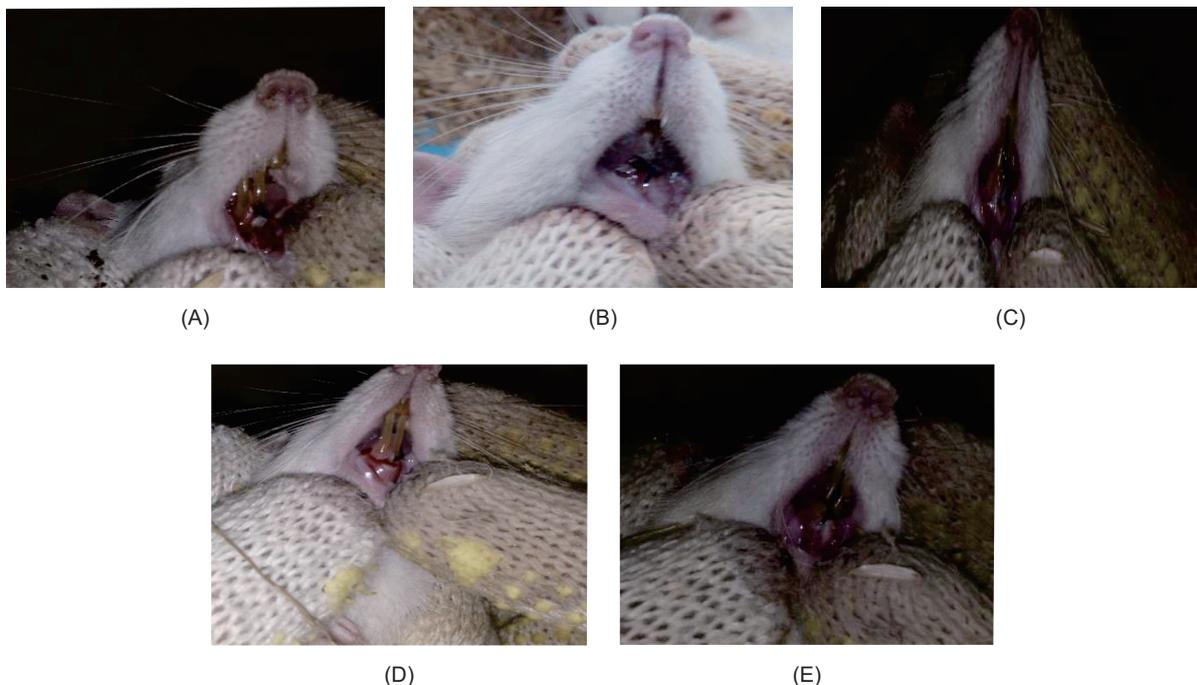
**Gambar 1.** Grafik indeks gingiva

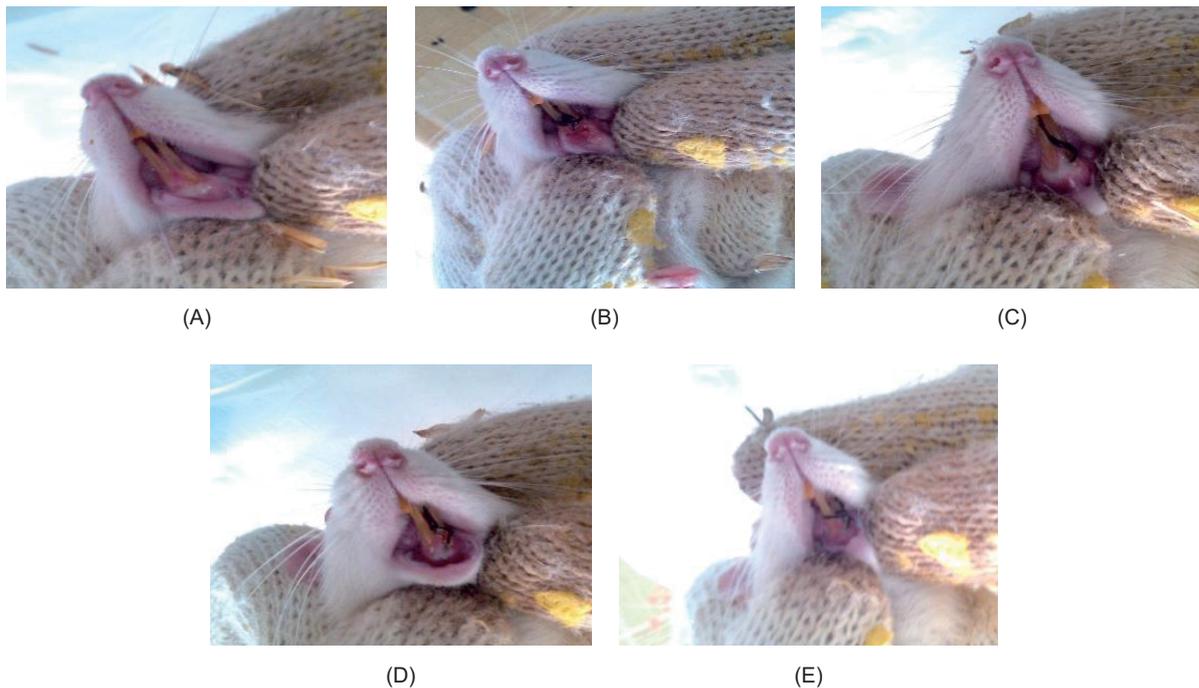
Data diolah dengan menggunakan analisis *Kruskal Wallis* dengan $p < 0,05$ dan analisis *Mann Whitney U* dengan $p < 0,05$. Terdapat perbedaan

yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kelompok negatif, sedangkan pada antara kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Juga tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok 20% dan kelompok positif. Terjadi penurunan indeks gingiva pada kelompok perlakuan dan kelompok positif.

PEMBAHASAN

Indeks gingiva didasarkan pada warna, perubahan kontur, perdarahan saat probing, waktu perdarahan, jumlah leukosit, eksudat gingiva dan histologi gingiva. Skor indeks gingiva dapat menurun dan mencapai skor nol yang mengindikasikan penyembuhan penyakit

**Gambar 2.** Pengamatan klinis pada hari ke-2. (A) Kelompok negatif; (B) Kelompok positif; (C) Ekstrak biji pepaya konsentrasi 0,2%; (D) Ekstrak biji pepaya konsentrasi 2%; (E) Ekstrak biji pepaya konsentrasi 20%.



Gambar 3. Pengamatan klinis pada hari ke-5. (A) Kelompok negatif; (B) Kelompok positif; (C) Ekstrak biji pepaya konsentrasi 0,2%; (D) Ekstrak biji pepaya konsentrasi 2%; (E) Ekstrak biji pepaya konsentrasi 20%.

Tabel 3. Analisis *Kruskal Wallis*

Pengamatan	N	Grup				
		Kelompok negatif	Grup positif	Biji pepaya 0,2%	Benih pepaya 2%	Benih pepaya 20%
0	15					
2	15	0,368	0,029*	0,202	0,060	0,045*
5	15					

periodontal.⁸ Kontrol positif (Hexetidine) dan aplikasi ekstrak biji pepaya 20% menunjukkan penurunan indeks gingiva yang berarti kemajuan penyembuhan penyakit periodontal.

Respon host pada fase awal menentukan gingivitis akan berhenti dan sembuh atau berlanjut ke fase berikutnya.² Konsentrasi biji pepaya 20% dan hexetidine menunjukkan penurunan indeks gingiva. Artinya respon host dari kedua kelompok cukup baik dan gingivitis tidak berlanjut ke fase selanjutnya.

Inflamasi dapat diinduksi oleh mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien yang dilepaskan akibat produk bakteri.⁹ Fase awal gingivitis adalah aktivasi PMN sebagai lini pertama respon imun terhadap toksin bakteri dan stimulasi

endotel. Infiltrasi PMN di tempat peradangan diinduksi oleh Prostaglandin E2.³ Prostaglandin E2 merupakan produk metabolisme asam arakidonat melalui jalur COX yang meningkatkan infiltrasi PMN.¹⁰ Ekstrak biji pepaya memiliki kemampuan memblokir inflamasi dengan menurunkan diameter edema pada kaki tikus wistar edema.⁹ Penelitian ini menunjukkan penurunan indeks gingiva yang disebabkan oleh pemberian ekstrak biji pepaya pada tikus wistar.

Ekstrak biji pepaya mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid dan polifenol yang berfungsi sebagai antiseptik dan antiinflamasi.¹¹ Flavonoid dapat memblokir enzim COX, menghambat produksi prostaglandin dan menurunkan proliferasi sel T sehingga mengurangi

peradangan.^{6,7} Saponin dapat memblokir aktivitas sel inflamasi. Penurunan jumlah PMN oleh saponin diperkirakan karena fungsi utamanya atau sebagai efek sekunder pada penghambatan produk kemotaksis.¹² Saponin dalam ekstrak biji pepaya dapat membunuh bakteri dengan cara berinteraksi dengan membran sterol. Aksi antibakteri dalam saponin menurunkan jumlah mikroorganisme sehingga fagositosis PMN dapat ditekan pada fase awal inflamasi.¹³

Fagositosis polimorfonuklear menghasilkan radikal bebas yang membunuh mikroorganisme sebagai respon imun. Namun, radikal bebas dalam konsentrasi tinggi dapat menghancurkan jaringan gingiva dan merusak jaringan periodontal.¹⁴ Benzylisothiocyanate dalam ekstrak biji pepaya dapat menghambat leukosit NADPH oksidase yang menghasilkan radikal bebas. Benzylisothiocyanate dapat menginduksi apoptosis PMN.¹⁵ Flavonoid dalam ekstrak biji pepaya dapat mengikat radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif dengan cara menangkap radikal bebas, reduksi, donor atom hidrogen, dan memblokir oksigen tunggal sehingga kerusakan sel yang berlebihan dapat ditekan.¹³

KESIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya Linn*) dapat menghambat inflamasi dan menurunkan derajat inflamasi pada gingivitis.

SARAN

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengamati keseluruhan efek ekstrak biji pepaya terhadap gingivitis. Pengamatan pada hari-hari tertentu dan jangka panjang juga diperlukan untuk melihat pengaruh ekstrak biji pepaya terhadap penyakit periodontal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ababneh KT, Hwajj ZM, Khader YS. Prevalence and risk indicators of gingivitis and periodontitis in a multi-centre study in North Jordan: a cross sectional study. BMC

- Oral Health. 2012; 12: 1-8.
doi: 10.1186/1472-6831-12-1
2. Newman MG, Takei RI, Carranza FA. Periodontologi Klinis Carranza edisi ke-9. AS: W.B. Perusahaan Saunders; 2022. 15, 254, 257, 264-267
3. Reddy S, MGS P, Kaul S, Asutkar H, Bhowmik N, Amudha. Modulasi Inang dalam Periodontik. E-Jurnal Kedokteran Gigi. 2011; 1(3): 51-62.
4. Messier C, Epifano F, Genovese S, Grenier D. Licorice dan potensi efek menguntungkan pada penyakit oro-gigi umum, Penyakit Mulut. 2012; 18: 32-39.
5. Stephen JM. Obat Gingivitis, MedScape. 2012; <http://emedicine.medscape.com/article/763801-medication>. Diakses pada tanggal 13 Juni 2014 pukul 11.00.
6. Kaur Sandhar H, Kumar B, Prasher S, Tiwari P, Salhan M, Sharma P. Tinjauan Fitokimia dan Farmakologi Flavonoid. Ilmu Farmasi Internasional. 2011; 1(1): 25-41.
7. Preshaw PM. Modulasi Respon Host dalam Periodontik. J Periodontologi. 2008; 2000: 92-110.
8. Manson JD, Eley BM. Buku Ajar Periodonti translated, Kentjana S. Jakarta: Penerbit Hipokrates; 2013. 37, 96.
9. Amazu LU, Azikiwe CCA, Njoku CJ, Osuala FN, Nwosu PJC, Ajugwo AO, Enye JC. Antiinflammatory activity of the methanolic extract of the seeds of *Carica papaya* in experimental animals. Asian Pac J Trop Med. 2010; 3(11): 884-886.
10. Fawcett DW. Buku Ajar Histologi (terj.). Jakarta: EGC; 2022; 41-44.
11. Anaga AO, Onehi EV. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the methanol seed extract of carica papaya in mice and rats. J Pharm Pharmacol. 2010; 4(4): 140-144.
12. Kim JY, Yong PH, Dong HK, Eun HH, Young CC, Seong HR, Hye GJ. Efek penghambatan saponin yang berasal dari akar platycodon grandiflorum pada peradangan yang diinduksi karagenan. J Biosains, Bioteknologi, dan Biokimia. 2006; 70(4): 858-864.

13. Kumaran A, Karunakaran RJ. Aktivitas antioksidan in vitro ekstrak metanol lima spesies *Phyllanthus* dari India. *J LWT*. 2007; 40(1): 344–352.
14. Deas DE, Mackey SA, McDonnel HT. Penyakit sistemik dan periodontitis: manifestasi disfungsi neutrofil. *J Periodontologi*. 2003; 32(2): 82-104.
15. Miyoshi N, Satoko T, Toshihiko O, Yoshimasa N. Benzyl Isothiocyanate Menghambat Pembentukan Superoksida Berlebihan pada Leukosit Inflamasi: Implikasi untuk Pencegahan Terhadap Karsinogenesis Terkait Peradangan. Philadelphia: Oxford University Press; 2003. 52.