

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1. Ulkus

## 2.1.1 Definisi

Ulkus merupakan rusaknya lapisan epitel yang ditandai dengan batas jelas dan biasanya membentuk suatu cekungan. Ulkus dan erosi secara klinis dapat dibedakan dengan kerusakan ulkus yang lebih dalam daripada erosi (Regezi et al, 2008).

Ulkus berdasarkan penyebabnya bisa dibagi dalam beberapa kelompok, namun ulkus yang frekuensi terjadinya paling sering pada rongga mulut adalah SAR (*Stomatitis Aphthosa Recurent*) dan Ulkus Traumatik. Ulkus Traumatik merupakan salah satu ulkus yang terbentuk pada lapisan epitel rongga mulut akibat paparan trauma (Greenberg, 2008). Paparan trauma menyebabkan lapisan epitel menghilang, menembus membrana basalis, hingga mengenai lamina propria (Regezi et al, 2008).



### 2.1.2. Prevalensi

Ulkus yang terjadi pada rongga mulut banyak ditemui pada kebanyakan orang dengan umur dan jenis kelamin yang bervariasi. Menurut laporan kasus, ulkus rongga mulut mempunyai prevalensi 25% dari populasi penduduk dunia (Bruch, 2010).

Ulkus Traumatik merupakan salah satu dari tiga kondisi yang paling sering terjadi pada rongga mulut (15,6%) setelah varises dasar mulut (59,6%) dan *fissured tongue* (28%) (DeLong and Burkhart, 2008). Prevalensi ulkus traumatik terbilang cukup tinggi dibandingkan dengan lesi-lesi rongga mulut lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Castellanos, dkk. pada tahun 2003 di Meksiko terhadap 1000 orang menunjukkan prevalensi ulkus traumatik sebesar 40,24%. Cebeci, dkk. dalam penelitiannya pada tahun 2005 di Turki mendapati prevalensi ulkus traumatik mencapai 30,47%.

Ulkus traumatik biasa dijumpai pada lidah, bibir, lipatan mukosa bukal, gingival, palatum, mukosa labial dan dasar mulut. Ulkus traumatik juga sering ditemui di daerah lateral lidah pada pasien yang memakai gigi tiruan lepasan dimana sayap gigi lepasan tersebut terlalu panjang atau adanya permukaan gigi tiruan yang tajam (Regezi et al, 2008).

### 2.1.3. Etiologi

Ulkus rongga mulut dapat disebabkan oleh :

### 1. Trauma mekanik

Terjadi akibat tekanan mekanik yang terus-menerus dan kuat seperti menyikat gigi terlalu berlebihan, tergigit dan trauma akibat makanan yang keras dan tepi restorasi yang tajam (Delong and Burkhart, 2008). Kebiasaan buruk seperti menggigit mukosa bukal dan labial, lidah atau bibir juga dapat menyebabkan trauma mekanik. Selain itu iritasi akibat pemasangan gigi tiruan yang tidak stabil, tepi klamer gigi tiruan sebagian lepasan yang tajam, gesekan terus menerus oleh gigi yang tidak rata atau tajam, dan penggunaan benda asing seperti piranti orthodonti menyebabkan permukaan jaringan lunak mengalami erosi, kebiasaan mensuk-nusuk gingiva, menggigit jari, ataupun berbicara ketika tidur. Pemakaian alat-alat dental yang tidak benar juga dapat menyebabkan trauma mekanik seperti *Cotton Roll Burn*, tekanan *saliva ejector* serta tekanan alat diagnostik dental yang berlebihan (Regezi et al, 2008).

### 2. Trauma termal

Luka thermal (suhu) disebabkan karena adanya paparan kontak dengan api, cairan panas atau objek-objek panas lainnya. Seperti saat kita mengonsumsi minuman panas ataupun makanan-makanan panas (Regezi et al, 2008).

### 3. Trauma kimia

Trauma kimia dapat terjadi akibat penggunaan sejumlah kecil obat seperti aspirin yang berkontak langsung dengan mukosa, iritasi akibat penggunaan pasta gigi, *mouthwash* dan obat *bleaching* (DeLong & Burkhart, 2008). Selain itu penggunaan obat-obatan pada prosedur endodontik yang tidak benar juga bisa mengakibatkan iritasi mukosa.

### 4. Trauma elektrik

Trauma ini disebabkan oleh kontak dengan arus listrik secara langsung sehingga memicu timbulnya luka bakar. Kebanyakan terjadi pada pekerja bangunan atau ditemukan pada anak-anak yang tidak sengaja menelan kabel listrik (Regezi et al. 2008).

### 5. Terapi radiasi dan kemoterapi

Ulkus rongga mulut dapat terjadi pada pasien yang menjalani terapi radiasi dan kemoterapi untuk kanker pada daerah kepala dan leher. Keadaan keganasan tersebut biasanya adalah kasus karsinoma sel skuamosa yang membutuhkan terapi radiasi dosis tinggi (60-70 Gy). Ulkus sering terjadi pada daerah yang terpapar sinar radiasi (Regezi et al, 2008).

#### 2.1.4. Gambaran Klinis

Ulkus traumatik dapat berupa lesi tunggal ataupun multipel, berbentuk simetris atau asimetris, ukurannya tergantung dari trauma yang menjadi penyebab dan biasanya timbul nyeri. Ulkus traumatik akut mempunyai karakter yaitu dengan adanya kerusakan pada mukosa dengan batas tepi eritema dan ditengahnya terdapat daerah kekuningan. Sedangkan ulkus traumatik tahap kronis bisa tanpa disertai nyeri dengan dasar indurasi dan tepi ulkus yang lebih tinggi dibanding sekitarnya (Regezi et al, 2008).



**Gambar 2.1 Ulkus traumatik**

Sumber : Atlas lesi mulut yang sering ditemukan, Robert P.Langlais

Gambaran ulkus traumatik yang disebabkan oleh trauma mekanik bervariasi sesuai dengan intensitas paparan traumanya. Ulkus biasanya terlihat sedikit depresi dan berbentuk oval. Terdapat zona eritema pada bagian tepi dan zona ini semakin muda warnanya seiring dengan penyembuhan ulkus. Bagian tengah ulkus biasanya berwarna kuning keabuan. Ulkus yang disebabkan oleh

trauma kimia batasnya kurang jelas dan mengandung permukaan putih yang melekat longgar dan mengalami koagulasi.

### 2.1.5 Diagnosis

Pada kasus ulkus akut, dengan adanya etiologi, gambaran klinis dan riwayat pasien yang jelas maka penegakan diagnosa bisa lebih mudah dilakukan. Sedangkan pada kasus yang telah kronis, diagnosa akan lebih sulit ditegakkan. Maka dari itu sangat dibutuhkan adanya dukungan *differential diagnose* atau diagnosa banding. Kondisi yang dapat dijadikan diagnosa banding dalam kasus ulkus traumatik ini adalah suatu infeksi (sifilis, *tuberculosis*, infeksi jamur) serta keganasan (*malignancy*). Jika lesi diduga disebabkan oleh trauma, maka penyebabnya sebaiknya diamati. Observasi dilakukan selama 2 minggu bersamaan dengan pemberian *mouth rinse* seperti larutan bikarbonat. Jika selama waktu tersebut tidak tampak adanya perubahan atau perluasan ukuran maka lesi sebaiknya dibiopsi (Regezi et al, 2008).

### 2.1.6. Perawatan

Ulkus traumatik dapat diatasi dengan menghilangkan faktor etiologinya. Luka akan sembuh dengan sendirinya (*self limiting*) dalam waktu 7-10 hari. Selama ini perawatan ulkus traumatik dilakukan dengan mengeliminasi faktor penyebab, menghilangkan nyeri, serta menambah masa kesembuhan dari ulkus tersebut (Hanum, 2013). Untuk kasus ulkus yang parah bisa dilakukan

pemberian obat-obatan topikal serta pemberian antibiotik untuk mengurangi infeksi yang terjadi (Regezi et al, 2008).

## 2.2 Mekanisme Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses untuk memperbaiki jaringan luka agar fungsinya kembali seperti semula. Jika terdapat perlukaan, tubuh akan berusaha untuk menormalkan kembali semua kondisi abnormal yang terjadi akibat adanya luka. Respon tubuh dalam menormalkan kembali jaringan yang luka merupakan gabungan beberapa fase yang saling tumpang tindih, tetapi secara biologis dapat dibedakan. Setelah terjadi perlukaan, akan terjadi fase inflamasi yang secara garis besar bertujuan untuk menghilangkan jaringan nonvital dan mencegah infeksi bakteri invasif. Kemudian, terjadi fase proliferasi dimana terjadi keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Pada fase yang terakhir, terjadi fase maturasi yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural dari luka (Lorentz et al, 2006). Pada setiap fase penyembuhan tersebut terdapat satu jenis sel khusus yang mendominasi (Tanggo, 2013).

### 2.2.1 Fase Inflamasi

Fase inflamasi terjadi saat mulai terjadinya perlukaan sampai hari ke lima. Kerusakan sel memicu reaksi vaskular kompleks pada jaringan ikat dan pembuluh darah. Pembuluh darah yang terputus akan meningkatkan respon tubuh untuk menghentikannya dengan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh

darah yang terputus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Hemostasis terjadi karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling beragregasi dan bersama benang fibrin akan menguatkan bekuan darah dan membentuk matriks ekstraselular sementara yang diperlukan untuk migrasi sel ke lokasi luka (Gurtner, 2007).

Trombosit tidak hanya berfungsi membentuk bekuan darah tetapi juga beberapa *growth factor* seperti *transforming growth factor- $\beta$*  (*TGF- $\beta$* ), *platelet-derived growth factor* (*PDGF*) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (*VeGF*). *Growth factor* tersebut berfungsi untuk merangsang pertumbuhan dan proliferasi dari sel-sel luka seperti keratinosit dan fibroblast untuk bermigrasi ke dalam ruang luka (Werner and Grose, 2003).

Berbagai mediator inflamasi yakni prostaglandin, interleukin-1 (*IL-1*), *tumor necrosis factor* (*TNF*), *C5a*, *TGF- $\beta$*  dan produk degradasi bakteri seperti lipopolisakarida (*LPS*) akan menarik sel netrofil sehingga menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka. Sel PMN terutama neutrofil adalah sel pertama yang menuju daerah luka. Migrasi neutrofil ke luka juga dimungkinkan karena peningkatan permeabilitas kapiler akibat terlepasnya serotonin dan histamin oleh sel mast dan jaringan ikat. Jumlah neutrofil akan meningkat dan mencapai puncak pada 24-48 jam setelah perlukaan. Bila tidak terjadi infeksi, neutrofil akan berumur pendek dan jumlahnya akan menurun pada hari ke tiga (Sudrajat, 2006).



Elemen imun seluler berikutnya yang muncul pada fase ini adalah makrofag yang menggantikan neutrofil. Makrofag merupakan turunan dari monosit yang bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi. Makrofag pertama kali muncul pada 48 – 96 jam pasca perlukaan dan mencapai puncak pada hari ketiga pasca perlukaan. Makrofag akan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Makrofag berperan utama memproduksi berbagai *growth factor*, seperti *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), TGF- $\beta$ , PDGF, TNF, NO dan ROS yang berfungsi sebagai:

- a. TGF- $\beta$  yang berfungsi membantu proliferasi fibroblast juga sebagai agen apoptosis dari beberapa sel radang.
- b. VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) berfungsi meningkatkan proliferasi, migrasi dan survival pada sel endotel serta meningkatkan permeabilitas kapiler.
- c. EGF (*Epidermal Growth Factor*) berperan dalam berbagai sistem tubuh seperti proliferasi sel, memfasilitasi proses penutupan luka yang disertai sintesa kolagen dan merangsang epitelisasi.
- d. PDGF (*Platelet-derived growth factor*) yang berperan mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel.
- e. TNF (*Tumor Necrosis Factor*) berperan mengatur respon imun dan respon peradangan yang mempunyai sifat antiviral, mitogenik, dan banyak aktivitas lain.

f. NO dan ROS yang berperan dalam proses fagositosis.

Faktor-faktor ini menstimulasi migrasi dan proliferasi fibroblas, serta produksi dan modulasi matriks ekstraselular (Falanga, 2003).

Limfosit dan sel mast merupakan sel terakhir yang bergerak menuju luka dan dapat ditemukan dengan jumlah bermakna pada hari kelima dan mencapai puncak pada hari ketujuh pasca perlukaan. Makrofag dan limfosit sangat berperan dalam proses penyembuhan luka normal (Nugroho, 2006). Limfosit dan makrofag mencerna dan memfagositosis organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Limfosit melepaskan Limfokin Interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) yang berpengaruh pada agregasi makrofag. Makrofag yang telah diaktivasi oleh limfosit menghasilkan beberapa produk biologis berupa enzim, protein plasma, metabolit reaktif oksigen, mediator inflamasi dan faktor pengatur sel lain. Produk-produk tersebut mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan yang membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan lain yang mengawali dan mempercepat proses terbentuknya jaringan granulasi. Pada akhir fase inflamasi, sel-sel radang termasuk limfosit akan ditekan jumlahnya oleh TGF- $\beta$  yang disekresi makrofag sehingga produksinya tidak berlebih dalam tubuh (Kumar, 2007).

### 2.2.2 Fase Proliferasi

Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah fase proliferasi fibroblas yang berlangsung mulai hari ke-3 hingga hari ke-21

pasca perlukaan. Fase ini ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler dan sel inflamasi. Fibroblas muncul pertama kali pada hari ke-3 dan mencapai puncaknya pada hari ke-7. Pembentukan fibroblas dipacu oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblas dapat menghasilkan kolagen dalam jumlah besar. Kolagen pertama kali terdeteksi pada hari ke-3 pasca perlukaan dan meningkat sampai minggu ke-3. Proses proliferasi fibroblas dan aktivasi sintetik ini dikenal dengan istilah fibroplasia (Sudrajat, 2006; Nugroho, 2005). Pada fase fibroplasia ini, luka dipenuhi oleh sel radang, fibroblas, dan kolagen, membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan berbenjol halus yang disebut jaringan granulasi. Epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempat sel basal yang terlepas ini kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses ini baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup permukaan luka. Pada saat permukaan luka sudah tertutup, proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi juga akan berhenti dan mulailah proses pematangan dalam fase maturasi (Hatz, 2004).

### 2.2.3 Fase Maturasi

Fase ini dapat berlangsung dari hari ke-21 pasca perlukaan dan berlangsung hingga waktu satu tahun. Fase ini dimulai segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai. Edema dan sel

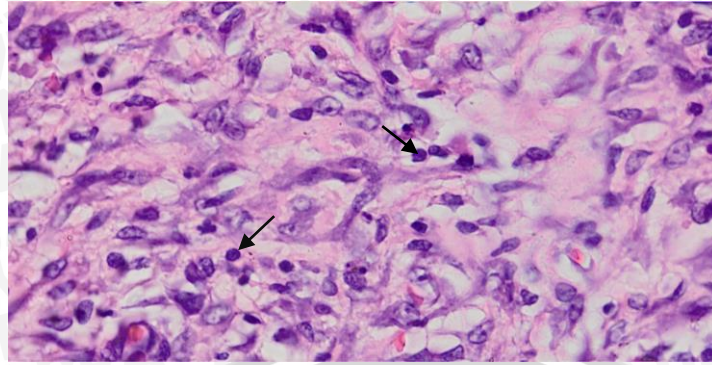
radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut (Gurtner, 2007).

Selama proses ini dihasilkan jaringan parut yang pucat, tipis dan lemas,serta mudah digerakkan dari dasar. Terlihat pengerutan maksimal pada luka. Pada akhir fase ini, kulit mampu menahan regangan kira-kira 80% kemampuan kulit normal. Hal ini tercapai kira-kira 3-6 bulan setelah penyembuhan (Gurtner, 2007).

## 2.3 Limfosit

### 2.3.1 Definisi

Limfosit merupakan sel-sel yang berbentuk sferis dengan karakteristik morfologi yang sama. Limfosit dapat dibedakan dalam beberapa kelompok berdasarkan molekul-molekul permukaan yang mencolok, yang dapat diketahui dengan metode *imunositokimia*. Limfosit memiliki banyak peran fungsional yang berhubungan dengan reaksi dan pertahanan imun terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh seperti mikroorganismе, makromolekul asing dan sel kanker (Junqueira et al, 2007).



**Gambar 2.2** Gambaran limfosit pada preparat pewarnaan HE dengan mikroskop cahaya Digital Olympus perbesaran 400 kali

Limfosit merupakan sel utama dalam sistem getah bening dan bentuknya lebih kecil daripada makrofag dan neutrofil. Limfosit memiliki rentang usia kurang lebih 100-300 hari. Bentuk limfosit cenderung bulat dalam tubuh manusia dengan diameter bervariasi mulai dari 6 sampai 8  $\mu\text{m}$ . Jumlahnya hanya sekitar 20-35% dari leukosit darah normal. Limfosit memiliki inti bulat, gelap dan hampir memenuhi seluruh sel. Disekitar limfosit terdapat sitoplasma homogen. Pada pewarnaan *Haematoxylin dan eosin*, limfosit nampak sebagai sel yang memiliki inti bulat atau oval dengan sekeliling berupa pinggiran sitoplasma sempit berwarna merah (Leeson et al, 1996).

### 2.3.2 Jenis-Jenis Limfosit

Menurut Fawcet (2002), berdasarkan diameter dan jumlah relative sitoplasmanya limfosit dibagi menjadi tiga, yaitu :

#### 2.3.2.1 Limfosit kecil

Limfosit kecil merupakan limfosit yang paling dominan dalam darah. Bentuknya inti sferis dengan lekukan kecil pada salah satu intinya yang bulat, memiliki kromatin yang padat dan tampak seperti gumpalan besar sehingga limfosit ini tampak lebih gelap. Sitoplasmanya sedikit dan tampak sebagai tepian tipis di sekitar ini pada apusan darah. Limfosit ini mapu bermigrasi melalui epitel basal lainnya (Junqueira et al., 2007).

Limfosit kecil dibedakan menjadi dua berdasarkan fungsinya :

a. Limfosit T

Limfosit T terbentuk dalam sel induk sum-sum tulang yang kemudian bermigrasi ke timus. Setelah sel limfosit cukup dewasa, sel ini akan pergi meninggalkan timus. Sel T dewasa bermigrasi melalui aliran darah dan limfe juga berada pada jaringan limfoid perifer.

Peran limfosit T adalah sebagai pembentuk limfosit teraktivasi yang dapat membentuk imunitas diperantarai sel. Ketika terpapar antigen yang sesuai, limfosit T akan berproliferasi dan melepaskan banyak limfosit teraktivasi yang kemudian bersirkularisasi ke seluruh tubuh melalui aliran darah dan limfe secara berulang dan terus-menerus. Respon sel T terhadap antigen sangat bersifat spesifik, sama seperti respon antibodi sel B. Pada kenyataannya respon imun adaptif membutuhkan bantuan sel T untuk memulainya dan sel T berperan penting untuk membantu melenyapkan patogen yang masuk (Guyton and Hall, 2008).

#### b. Limfosit B

Limfosit B merupakan kelompok limfosit yang bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi yang memberikan imunitas humoral. Limfosit B ini mula-mula diolah lebih dahulu dalam hati selama masa pertengahan kehidupan janin dan sesudah dilahirkan. Kemudian sel ini bermigrasi ke jaringan limfoid diseluruh tubuh dimana mereka menempati daerah yang sedikit lebih kecil daripada limfosit-T (Guyton and Hall, 2008).

Menurut Leeson et al (1996), limfosit ini bertugas untuk memproduksi antibodi (*humoral antibody response*) yang beredar dalam peredaran darah dan mengikat secara khusus dengan antigen asing yang menyebabkan terbentuknya antigen asing terikat antibodi (*Antibody-Coated Foreign Antigen*). Kompleks ini mempertinggi kemampuan fagositosis dan penghancuran oleh sel pembunuh ("*Nature Killer cell* atau *NK cell*") dari organisme yang menyerang. Jumlah limfosit B dalam total limfosit normal pada manusia adalah sekitar 15%. Nilai limfosit B mendapat rangsangan yang sesuai, akan membelah diri beberapa kali dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dalam jaringan dan menghasilkan immunoglobulin (Junqueira et al., 2007).

#### 2.3.2.2 Limfosit sedang

Menurut Bajpai (1989), limfosit sedang mempunyai ukuran 10-12  $\mu\text{m}$ , dengan inti besar, eukariotik, sitoplasma lebih banyak dan mengandung retikulum endoplasma.

### 2.3.2.3 Limfosit besar

Limfosit ini mempunyai inti yang berukuran sedikit lebih besar dari limfosit sedang. Limfosit besar umumnya sedikit lebih kecil ukurannya daripada monosit dengan inti yang membengkok kecil pada salah satu sisinya. Berbeda dengan monosit yang intinya cenderung berbentuk seperti ginjal (Junqueira et al., 2007).

### 2.3.3. Peran Limfosit Dalam Peradangan

Limfosit berperan dalam memberikan reaksi imunologik untuk melawan agen asing dengan fenomena humoral dan seluler spesifik (Bellanti, 1993). Limfosit memiliki peranan fungsional berbeda yang semuanya berhubungan dengan reaksi imunitas tubuh dalam menghalau serangan mikroorganisme, makromolekul asing dan sel kanker. Limfosit T secara langsung menghancurkan sel-sel sasaran spesifik, suatu proses yang dikenal sebagai respon imun yang diperantarai sel hidup (respon imun seluler). Sel yang menjadi sasaran limfosit T mencakup sel-sel tubuh yang dimasuki oleh virus dan sel kanker (Sherwood, 2001).

Baik limfosit T maupun limfosit B juga memperlihatkan peristiwa memori imunologik. Setiap limfosit disiapkan untuk memberikan respon hanya terhadap satu antigen saja. Limfosit T dan Limfosit B ini akan berkembang menjadi sel efektor misalnya limfosit B akan berkembang menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Respon sel limfosit T yang utama terhadap peradangan adalah melalui sel TCD4<sup>+</sup>. Sel TCD4<sup>+</sup> berfungsi sebagai sel penolong untuk



merangsang pembentukan antibodi, aktivasi fungsi fagosit dan makrofag (Junqueira *et al.*, 2007).

Saat kondisi luka mulai membaik yang ditandai dengan seluruh permukaan luka tertutup keropeng dan penyembuhan jaringan sudah mulai terlihat, jumlah limfosit akan mengalami penurunan (Prabakti, 2005). Hal tersebut dikarenakan sel-sel limfosit yang meningkat pada fase sebelumnya dan kemudian digantikan oleh fibroblast yang akan membentuk jaringan baru (Hardiono, 2012).

#### 2.4 Pepaya (*Carica papaya L.*)

Pepaya merupakan buah-buahan tropis yang tersedia sepanjang tahun. Tumbuhan ini berasal dari Meksiko bagian selatan dan bagian utara dari Amerika selatan yang kini telah menyebar luas di daerah tropis dan banyak diambil buahnya.



**Gambar 2.3 Biji papaya**

Sumber : <http://sehatpedia.web.id/wp-content/uploads/2015/10/bmanfaat-bhebat-bdari-bpepaya-bmuda.jpg>

### 2.5.1 Taksonomi

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Cistales*

Suku : *Caricaceae*

Marga : *Carica*

Jenis : *Carica papaya L.*

### 2.4.2. Morfologi

Pepaya merupakan tanaman berbatang tunggal dan tumbuh tegak. Batang tidak berkayu, silindris, berongga dan berwarna putih kehijauan. Tanaman pepaya tidak mempunyai percabangan. Jenis batang pepaya yaitu jenis batang basah dengan permukaan licin Tinggi pohon pepaya berkisar 5-10 meter, dengan perakaran yang kuat. Helai daunnya berwarna hijau, menyerupai telapak tangan manusia dan berbentuk spiral menutupi ujung pohon. Jenis daun pohon pepaya dimasukkan dalam kategori daun yang bertulang dan

menjari. Akar mempunyai sistem akar tunggal, bentuk bulat dan berwarna putih kekuningan. Bunga pepaya berwarna putih dan berbentuk seperti lilin, berdasarkan keberadaan bunganya, pepaya termasuk *monodioecious* yaitu berumah tunggal (Muktiani, 2011).

#### 2.4.3 Asal usul

Tanaman papaya berasal dari daerah Meksiko bagian selatan dan bagian utara dari Amerika Selatan. Tanaman ini tersebar di Benua Afrika, Asia serta India. Dari India, tanaman ini menyebar ke negara-negara tropis lain termasuk Indonesia pada kisaran abad ke-17 (Setiaji, 2009). Suku Caricaceae memiliki empat marga, yaitu *Carica*, *Jarilla*, *Jacaranta*, dan *Cylicomorpha*. Ketiga marga pertama merupakan tanaman asli Meksiko bagian selatan serta bagian utara dari Amerika Selatan, sedangkan marga keempat merupakan tanaman yang berasal dari Afrika. Marga *Carica* memiliki 24 jenis, salah satu diantaranya adalah pepaya (Muktiani, 2011).

#### 2.4.4. Kandungan Kimia Biji Pepaya

Tanaman papaya memiliki kandungan bahan kimia yang sangat bermanfaat baik pada organ daun, buah, getah, maupun biji. Biji pepaya mempunyai kandungan kimia yang bermanfaat, Analisis fitokimia menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, antakuinon dan antosianosida. Kandungan flavonoid dalam biji papaya inilah yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena mempunyai pengaruh anti inflamasi.

## 1. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa larut dalam air yang dapat diekstraksi dengan etanol 70% dan tetap dalam lapisan air setelah ekstrak dikocok dengan petroleum eter. Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Flavonoid bekerja menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu pada lintasan siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase, DNA polimerase dan lipooksigenase (Robinson, 1995). Flavonoid diduga mempunyai efek imunomodulator yaitu dengan meningkatkan aktivasi sel limfosit T, yang kemudian akan menghasilkan IFN- $\gamma$  dalam jumlah yang banyak. IFN- $\gamma$  inilah yang akan meningkatkan aktivasi dari sel makrofag, sehingga kemampuan fagositosis juga meningkat (Nugroho, 2012). Menurut Amazu (2010) dalam jurnalnya yang berjudul '*Antiinflammatory Activity Of The Methanolic Extract Of The Seeds Of Carica Papaya In Experimental Animals*', menyebutkan bahwa kandungan biji pepaya yaitu flavonoid yang terdapat dalam sediaan ekstrak konsentrasi 50%, 75% dan 100% mampu mempercepat penyembuhan luka.

## 2. Saponin

Saponin adalah suatu glikosida alamiah yang terikat dengan steroid atau triterpena. Saponin mempunyai aktifitas farmakologi yang cukup luas diantaranya meliputi: immunomodulator, anti tumor, anti inflamasi, antivirus, anti jamur, dapat membunuh kerang-kerangan, hipoglikemik, dan efek hypokholesterol. Saponin juga mempunyai sifat bermacam-macam, misalnya: terasa manis, ada yang pahit, dapat berbentuk buih, dapat menstabilkan emulsi, dapat menyebabkan hemolisis (Fitriana, 2011).

### 3. Tannin

Tanin tersebar dalam setiap tanaman yang berbatang. Tanin berada dalam jumlah tertentu, biasanya berada pada bagian yang spesifik tanaman seperti daun, buah, akar dan batang. Tanin merupakan senyawa kompleks, biasanya merupakan campuran polifenol yang sukar untuk dipisahkan karena tidak dalam bentuk kristal. Tanin biasanya berupa senyawa amorf, higroskopis, berwarna coklat kuning yang larut dalam organik yang polar. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan menghambat pertumbuhan tumor dan enzim. Teori lain menyebutkan bahwa tanin mempunyai daya antiseptik yaitu mencegah kerusakan yang disebabkan bakteri atau jamur (Rohmawati, 2008).

### 4. Alkaloid

Alkaloid merupakan suatu basa organik yang mengandung unsur Nitrogen (N) pada umumnya berasal dari tanaman, yang mempunyai efek

fisiologis kuat terhadap manusia. Kegunaan senyawa alkaloid dalam bidang farmakologi adalah untuk memacu sistem syaraf, menaikkan tekanan darah, dan melawan infeksi mikrobial (Adeanne, 2012)

#### 2.4.5. Khasiat Tanaman

Hampir seluruh bagian tumbuhan pepaya memiliki khasiat. Daun pepaya berkhasiat untuk mengobati batu ginjal, hipertensi, malaria, keputihan, malnutrisi pada anak-anak, dan mengobati nyeri haid. Selain itu dalam buah pepaya terdapat enzim papain yang berfungsi untuk memecah protein menjadi arginin, dimana, arginin telah diuji laboratorium dapat mencegah kanker payudara. Selain itu, jus buah pepaya yang matang dan berwarna merah juga baik untuk kesehatan mata. Sementara untuk buah yang muda bisa dimanfaatkan air getahnya untuk menghilangkan kapak dan menyembuhkan kaki yang pecah-pecah (Jealani, 2009). Biji pepaya dipercaya dapat mencegah penyakit kulit dan menurunkan kadar kolesterol. Serta menurut penelitian terbaru, biji pepaya dapat digunakan sebagai antibiotik dari bakteri gram positif maupun gram negatif (Lienny, 2013).

## 2.5 Sediaan Gel

Gel didefinisikan sebagai suatu sediaan semi padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintesis dan semisintesis seperti metil-selulosa, hidroksietil-selulosa, karboksimetil-selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang terinosasi (Lachman et al, 1994).

Sediaan gel memiliki beberapa keuntungan yaitu :

1. Kemampuan penyebarannya baik
2. Viskositas tinggi
3. Tidak ada penghambat fungsi rambut secara fisiologis
4. Kemampuan pelepasan obatnya baik

Sediaan gel dipilih karena kemampuan penyebarannya baik pada kulit, memiliki viskositas yang lebih tinggi daripada sediaan ekstrak sehingga tidak mudah untuk mengalir setelah aplikasi serta mempunyai kemampuan pelepasan obat yang baik (Voigt, 1994).

## 2.6 Tikus Putih

Tikus putih galur wistar adalah adalah tikus rumah dan binatang asli Asia, India dan Eropa Barat. Jenis ini sekarang dapat ditemukan diseluruh dunia akibat pengenalan oleh manusia. Lebih dari 90% dari semua hewan uji yang digunakan dalam berbagai penelitian adalah hewan pengerat, termasuk tikus putih galur wistar. Hal ini disebabkan karena secara genetic, manusia dan hewan ini mempunyai banyak kemiripan.

Jika dibandingkan dengan tikus betina, tikus jantan lebih sering digunakan sebab tikus jantan menunjukkan periode pertumbuhan yang lebih lama.

Adapun taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut :



Kingdom	: <i>Animalia</i>
Divisi	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentian</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Subfamili	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> L.



Ada dua sifat utama yang membedakan tikus dengan hewan percobaan lainnya, yaitu tikus tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim pada tempat bermuara esophagus menuju lambung sehingga mempermudah proses pencekukan perlakuan menggunakan sonde lambung, dan tidak mempunyai kandung empedu. Selain itu tikus hanya mempunyai kelenjar keringat ditelapak kaki (Sulistiawati, 2011).

