

**PERBANDINGAN EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK KAYU  
MANIS (*Cinnamomum burmanii*), EKSTRAK SERAI (*Cymbopogon citratus*)  
DAN PROPOLIS (*Trigona* sp.) TERHADAP AKTIVITAS FAGOSITOSIS  
MAKROFAG PADA MENCIT (*Mus musculus L*)**

**SKRIPSI**

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Sebagai Salah Satu Syarat untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



**ANDI ADELYA NURMADHANI**

**J011201073**

**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**PERBANDINGAN EFEK IMUNOMODULATOR EKSTRAK KAYU  
MANIS (*Cinnamomum burmanii*), EKSTRAK SERAI (*Cymbopogon citratus*)  
DAN PROPOLIS (*Trigona* sp.) TERHADAP AKTIVITAS FAGOSITOSIS  
MAKROFAG PADA MENCIT (*Mus musculus L*)**

**SKRIPSI**

*Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Sarjana  
Kedokteran Gigi*

**ANDI ADELYA NURMADHANI**

**J011201073**

**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

## LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Perbandingan Efek Imunomodulator Ekstrak Kayu Manis  
(*Cinnamomum burmanii*), Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*)  
dan Propolis (*Trigona* sp.) Terhadap Aktivitas Fagositosis  
Makrofag pada Mencit (*Mus musculus L*)

Oleh : Andi Adelya Nurmadhani / J011201073

Telah Diperiksa dan Disahkan  
pada Tanggal 06 Desember 2023

Oleh:  
Pembimbing



Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS  
NIP. 19580403 198603 2 002

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin



drg. Irfan Sugianty, M.Med.Ed., Ph.D  
NIP. 19810215 200801 1 009

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Andi Adelya Nurmadhani

NIM : J011201073

Judul : Perbandingan Efek Imunomodulator Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*), Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*) dan Propolis (*Trigona* sp.) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit (*Mus musculus L*)

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul yang diajukan adalah judul baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 06 Desember 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi Adelya Nurmadhani

NIM : J011201073

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul **“Perbandingan Efek Imunomodulator Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*), Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*) dan Propolis (*Trigona* sp.) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit (*Mus musculus L*)”** benar merupakan karya saya. Judul skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Jika di dalam skripsi ini terdapat informasi yang berasal dari sumber lain, saya nyatakan telah disebutkan sumbernya di dalam daftar pustaka.

Makassar, 06 Desember 2023



Andi Adelya Nurmadhani  
J011201073

## LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Pembimbing:

Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS

Tanda Tangan



Judul Skripsi:

Perbandingan Efek Imunomodulator Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*), Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*) dan Propolis (*Trigona* sp.) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit (*Mus musculus* L).

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul seperti tersebut di atas telah diperiksa, dikoreksi, dan disetujui oleh pembimbing untuk dicetak dan/atau diterbitkan.

## **MOTTO**

*Fake it until you make it, what you believe what you recieve*

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji Syukur bagi Allah SWT atas limpahan Rahmat, taufik, serta hidayah-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Perbandingan Efek Imunomodulator Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*), Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*) dan Propolis (*Trigona* sp.) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit (*Mus musculus L.*)” ini tepat pada waktunya. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa berbagai kesulitan dan rintangan dalam penyusunan skripsi ini tidak dapat dilewati tanpa adanya dukungan, bantuan dan motivasi dari berbagai pihak dari masa perkuliahan hingga proses penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua penulis, **Ir. Hasanuddin Hasan** dan **drg. Andi Cenrara, MARS.**, serta saudara kandung penulis **Andi Muhammad Adlan Naufal Lipu** yang selalu memberikan perhatian, dukungan kasih sayang, serta mendoakan penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa dalam menyelesaikan skripsi tepat waktu.
3. **Prof. Dr. drg. Sherly Horax, MS.**, selaku pembimbing dalam penulisan skripsi ini yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan arahan,

bimbingan, ilmu, dan dukungan untuk penulis sehingga mampu menyelesaikan penulisan skripsi ini.

4. **drg. Syakriani Syahrir, Sp.KGA, Subsp. AIBK (K) dan Dr. drg, Marhamah, M.Kes.,** selaku penguji skripsi yang telah memberikan nasehat, saran dan masukan pada saat ujian seminar proposal hingga seminar hasil.
5. **drg. Adam Malik Hamudeng, M.Med.Ed.,** selaku penasihat akademik yang telah banyak memberikan arahan, bimbingan, ilmu, dan motivasi untuk penulis dalam menyelesaikan jenjang perkuliahan dengan baik.
6. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha, dan Staf Perpustakaan FKG UNHAS serta Staf Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak** yang telah banyak membantu penulis.
7. **Seluruh Staf Laboratorium Fitokimia Farmasi, Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran serta Laboratorium Animal Center Fakultas Kedokteran** yang telah membantu serta memberikan arahan selama proses penelitian berlangsung.
8. Teman-teman seperjuangan skripsi, **Rasyiqah Amni J. dan Nur Azizah Cahyani** yang senantiasa berjuang bersama dalam menyelesaikan skripsi.
9. Sahabat tercinta penulis sejak preklinik, **Lambe: Adinda, Joice, Erna, Eser, Arigoh, Fadil, Fifi, Cagu, Athalia, Kudil, Aslam, Kiki, Pasya,** dan **Imam** yang telah saling mendukung satu sama lain, memberikan motivasi, menemani dan mendengarkan segala keluh kesah selama penulis ada di masa preklinik.

10. Sahabat-sahabat penulis, **Rafika, Rahmadita, Dwi, Qalby, Atma, Nupri, Amel dan Zara**, terima kasih atas kekuatan dan kasih sayang yang diberikan.
11. Teman-teman seperjuangan **KKN-PK 63 Kelurahan Samalewa**, terimakasih telah memberikan warna dan cerita tersendiri bagi penulis.
12. Teman-teman angkatan **ARTIKULASI 2020**, selaku teman seperjuangan penulis yang telah kebersamai sejak dari awal masuk FKG hingga saat ini.
13. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini.
14. *Last but not least*, **Andi Adelya Nurmadhani**. Terima kasih kepada diri sendiri karena telah bertanggung jawab menyelesaikan apa yang sudah dimulai serta terima kasih karena tidak menyerah. Selamat!

Penulis berharap Allah SWT memberikan balasan terbaik atas segala kebaikan dari seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena dengan segala keterbatasan pengetahuan dan pengalaman yang masih harus penulis tingkatkan lebih baik ke depannya. Untuk itu, penulis sangat menerima kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini bermanfaat untuk siapapun yang membacanya, secara khusus untuk berbagai pihak yang berkaitan dengan Kedokteran Gigi.

Makassar, 06 Desember 2023



Penulis

## ABSTRAK

### **Perbandingan Efek Imunomodulator Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*), Ekstrak Serai (*Cymbopogon citratus*) dan Propolis (*Trigona Sp.*) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit (*Mus musculus L*)**

**Latar Belakang:** Imunomodulator adalah zat yang digunakan dalam memulihkan ketidakseimbangan dalam sistem kekebalan tubuh. Jaringan lunak dan keras dalam rongga mulut dilindungi oleh faktor-faktor imun yang spesifik dan non-spesifik. Salah satu penyakit rongga mulut yang memiliki keterlibatan sistem imun adalah penyakit periodontal. Penyebab utama dari penyakit periodontal adalah plak yang merupakan kumpulan mikroorganisme yang berkembang biak di atas matriks gigi yang tidak dibersihkan. Plak akan mengakibatkan inflamasi karena melakukan kolonisasi dan multiplikasi pada gingiva. Beberapa tumbuhan yang diduga mempunyai potensi sebagai imunomodulator adalah kayu manis, serai, dan propolis. Ketiga tumbuhan tersebut mengandung flavonoid. Flavonoid yang terkandung dalam ketiga tumbuhan tersebut merupakan komponen yang menyebabkan timbulnya tindakan antiinflamasi. Propolis memiliki potensi sebagai imunomodulator dengan cara menstimulasi proses fagositosis oleh makrofag. **Tujuan:** Mengetahui imunomodulator ekstrak kayu manis, ekstrak serai, dan propolis terhadap aktivitas fagositosis makrofag. **Metode:** Jenis penelitian yang digunakan ialah eksperimental laboratorium dengan desain *post-test only controlled group*. Penelitian ini menggunakan 25 sampel yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan, setiap kelompok terdiri dari 5 sampel, kontrol negatif yaitu pakan standar, kontrol positif yaitu *imboost force*, ekstrak kayu manis, ekstrak serai, dan propolis. Sebelum dilakukan pemberian ekstrak secara peroral mencit terlebih dahulu diadaptasi selama 7 hari. Kemudian diberikan ekstrak selama 7 hari dan pada hari ke-15 mencit diinjeksikan bakteri *Staphylococcus aureus*. Efek imunomodulator ketiga ekstrak terhadap aktivitas fagositosis mencit diamati dengan cara menghitung jumlah sel makrofag dalam preparat apusan cairan intraperitoneal mencit kemudian diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 100x. Analisis data dilakukan dengan uji Shapiro Wilk dan One-Way Anova. **Hasil:** Rata-rata aktivitas fagositosis makrofag pada perlakuan pakan standar sebesar 4.2%, imboost sebesar 5.4% kayu manis sebesar 7.8%, serai 5.8%, dan propolis sebesar 5.2%. Persentase aktivitas fagositosis terbesar yaitu kayu manis sebesar 7,8%. **Kesimpulan:** Ekstrak kayu manis merupakan yang paling efektif hal ini dikarenakan ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) memiliki aktivitas fagositosis tertinggi (nilai 7,8%) dibandingkan dengan aktivitas fagositosis ekstrak serai (*Cymbopogon citratus*) (nilai 5,8%) dan propolis (*Trigona sp.*) (nilai 5,2%).

**Kata Kunci:** Imunomodulator, Ekstrak kayu manis, Ekstrak serai, Propolis, Aktivitas fagositosis, Mencit.

## ABSTRACT

### ***Comparison of the Immunomodulatory Effects of Cinnamon Extract (Cinnamomum burmanii), Lemongrass Extract (Cymbopogon citratus) and Propolis (Trigona Sp.) on Macrophage Phagocytosis Activity in Mice (Mus musculus L)***

**Background:** Immunomodulators are substances used to restore imbalances in the immune system. Soft and hard tissues in the oral cavity are protected by specific and non-specific immune factors. One of the oral cavity diseases that has involvement of the immune system is periodontal disease. The main cause of periodontal disease is plaque which is a collection of microorganisms that multiply on the tooth matrix that is not cleaned. Plaque will cause inflammation because it colonizes and multiplies the gingiva. Some plants that are thought to have potential as immunomodulators are cinnamon, lemongrass and propolis. These three plants contain flavonoids. The flavonoids contained in these three plants are components that cause anti-inflammatory actions. Propolis has the potential as an immunomodulator by stimulating the phagocytosis process by macrophages. **Objective:** To determine the immunomodulation of cinnamon extract, lemongrass extract and propolis on the phagocytic activity of macrophages. **Method:** The type of research used is laboratory experimental with a post-test only controlled group design. This research used 25 samples consisting of 5 treatment groups, each group consisting of 5 samples, such as: the negative control, namely standard feed, the positive control, namely imboost force, cinnamon extract, lemongrass extract, and propolis. Before administering the extract orally, the mice were first adapted for 7 days. Then the extract was given for 7 days and on the 15th day the mice were injected with *Staphylococcus aureus* bacteria. The immunomodulatory effect of the three extracts on the phagocytic activity of mice was observed by counting the number of macrophage cells in intraperitoneal fluid smears from mice and then observing them under a microscope at 100x magnification. Data analysis was carried out using the Shapiro Wilk test and One-Way Anova. **Results:** The average macrophage phagocytosis activity in the standard feed treatment was 4.2%, imboost was 5.4%, cinnamon was 7.8%, lemongrass was 5.8%, and propolis was 5.2%. The largest percentage of phagocytic activity is cinnamon at 7.8%. **Conclusion:** Cinnamon extract is the most effective, this is because cinnamon extract (*Cinnamomum burmanii*) has the highest phagocytosis activity (value 7.8%) compared to the phagocytosis activity of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) extract (value 5.8%) and propolis (*Trigona sp.*) (value 5.2%).

**Keywords:** Immunomodulator, Cinnamon extract, Lemongrass extract, Propolis, Phagocytic activity, Mice.

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN .....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING .....	Error! Bookmark not defined.
MOTTO .....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT .....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR TABEL.....	xix
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penulisan.....	4
1.4 Manfaat Penulisan.....	5
1.4.1 Manfaat bagi penulis .....	5
1.4.2 Manfaat bagi klinis .....	5
1.4.3 Manfaat bagi masyarakat .....	5
BAB II .....	6
TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Imunitas dan Respon Imun .....	6
2.1.1 Definisi Sistem Imun.....	6
2.1.2 <i>Innate Immunity</i> (Sistem Imun Non-Spesifik) .....	6
2.1.3 <i>Adaptive Immunity</i> .....	9

2.2	<b>Imunomodulator</b> .....	11
2.3	<b>Kayu Manis</b> .....	12
2.3.1	<b>Definisi Kayu Manis</b> .....	12
2.3.2	<b>Kandungan Kayu Manis</b> .....	13
2.3.3	<b>Manfaat Kayu Manis</b> .....	14
2.3.4	<b>Manfaat Kayu Manis sebagai Imunomodulator</b> .....	16
2.4	<b>Daun Serai (<i>Cymbopogon citratus</i>)</b> .....	16
2.4.1	<b>Definisi Serai</b> .....	16
2.4.2	<b>Kandungan Serai</b> .....	17
2.4.3	<b>Manfaat Serai</b> .....	18
2.4.4	<b>Manfaat Serai sebagai Imunomodulator</b> .....	18
2.5	<b>Propolis</b> .....	19
2.5.1	<b>Definisi Propolis</b> .....	19
2.5.2	<b>Kandungan Propolis</b> .....	19
2.5.3	<b>Manfaat Propolis</b> .....	20
2.5.4	<b>Propolis sebagai Imunomodulator</b> .....	22
2.6	<b>Bakteri <i>Staphylococcus Aureus</i></b> .....	22
2.6.1	<b>Definisi dan Patogenitas <i>Staphylococcus Aureus</i></b> .....	22
2.6.2	<b>Morfologi <i>Staphylococcus Aureus</i></b> .....	23
2.6.3	<b>Taksonomi <i>Staphylococcus Aureus</i></b> .....	24
2.7	<b>Mencit (<i>Mus musculus L</i>)</b> .....	24
<b>BAB III</b> .....		32
<b>KERANGKA PENELITIAN</b> .....		32
3.1	<b>Kerangka Teori</b> .....	32
3.2	<b>Kerangka Konsep</b> .....	33
3.3	<b>Hipotesis</b> .....	33
<b>BAB IV</b> .....		34
<b>METODE PENELITIAN</b> .....		34
4.1	<b>Jenis Penelitian</b> .....	34
4.2	<b>Desain Penelitian</b> .....	34
4.3	<b>Lokasi Penelitian</b> .....	34

4.4	Waktu Penelitian .....	34
4.5	Variabel Penelitian .....	34
4.5.1	Variabel Bebas (Independent Variable) .....	34
4.5.2	Variabel Terikat (Dependent Variable).....	34
4.5.3	Variabel Kendali .....	35
4.6	Definisi Operasional .....	35
4.6.1	Ekstrak Kayu Manis.....	35
4.6.2	Ekstrak serai .....	35
4.6.3	Propolis .....	35
4.6.4	Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> .....	35
4.6.5	Fagositosis sel makrofag.....	36
4.7	Sampel Penelitian .....	36
4.7.1	Hewan uji.....	36
4.7.2	Larutan Ekstrak .....	36
4.7.3	Bakteri.....	36
4.7.4	Kontrol Positif .....	36
4.7.5	Kontrol Negatif .....	36
4.8	Kriteria Sampel .....	37
4.8.1	Kriteria Inklusi .....	37
4.8.2	Kriteria Eksklusi.....	37
4.9	Besaran Sampel .....	37
4.10	Alat dan Bahan.....	38
4.10.1	Alat Penelitian .....	38
4.10.2	Bahan Penelitian .....	39
4.11	Cara Kerja.....	39
4.12	Analisis Data.....	41
4.12.1	Identifikasi Data .....	41
4.12.2	Jenis Pengolahan Data .....	41
4.13	Alur Penelitian .....	43
BAB V	.....	44
HASIL PENELITIAN	.....	44

<b>BAB VI</b> .....	47
<b>PEMBAHASAN</b> .....	47
<b>BAB VII</b> .....	51
<b>PENUTUP</b> .....	51
<b>7.1 Kesimpulan</b> .....	51
<b>7.2 Saran</b> .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	52
<b>LAMPIRAN</b> .....	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kayu manis ( <i>Cinnamomum burmanii</i> ).....	13
Gambar 2.2 Tanaman Serai ( <i>Cymbopogon citratus</i> ).....	17
Gambar 2.3 Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> .....	24
Gambar 2.4 Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ).....	25
Gambar 5.1 Gambaran makrofag kelompok perlakuan ekstrak kayu manis (a); ekstrak serai (b); dan propolis (c).....	45
Gambar 5.2 Gambaran makrofag kelompok kontrol pakan standar (a); dan imboost (b). .....	45

## **DAFTAR TABEL**

Tabel. 5.1 Rata-Rata Aktivitas Fagositosis Makrofag .....	46
---	----

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Sistem imun merupakan suatu sistem yang membentuk kemampuan tubuh untuk melawan penyakit dengan menolak berbagai benda asing yang masuk ke tubuh agar terhindar dari penyakit (Irianto, 2012). Menurut Fox (2008), sistem imun mencakup semua struktur dan proses yang menyediakan pertahanan tubuh untuk melawan bibit penyakit dan dapat di kelompokkan menjadi dua kategori yaitu; sistem imun bawaan (*innate*) yang bersifat non-spesifik dan sistem imun adaptif yang bersifat spesifik.<sup>1</sup> Sistem imun non-spesifik yaitu daya tahan terhadap berbagai bibit penyakit yang tidak selektif, artinya tubuh harus mengenal dahulu jenis penyakitnya dan tidak harus memilih bibit penyakit tertentu untuk dihancurkan. Adapun sistem imun spesifik yaitu daya tahan tubuh yang khusus untuk jenis bibit penyakit tertentu saja. Hal ini mencakup pengenalan dahulu terhadap bibit penyakit, kemudian memproduksi antibodi atau T-limfosit khusus yang hanya akan bereaksi terhadap bibit penyakit tersebut (Irianto, 2012).<sup>2,3</sup> Imunomodulator adalah zat yang digunakan dalam memulihkan ketidakseimbangan dalam sistem kekebalan tubuh, baik terhadap aktivitas spesifik maupun non spesifik.<sup>4</sup> Imunomodulator dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu: (1) imunostimulator berfungsi untuk meningkatkan fungsi dan aktivitas sistem imun, (2) imunoregulator, yaitu dapat meregulasi sistem imun, dan (3) immunosupresor yaitu dapat menghambat atau menekan aktivitas sistem imun.<sup>5</sup>

Kesehatan rongga mulut tergantung pada integritas mukosa, lapisan epidermis yang sehat dan epitel mukosa yang utuh tidak dapat ditembus oleh kebanyakan mikroba. Jaringan lunak dan keras dalam rongga mulut dilindungi oleh faktor-faktor imun yang spesifik dan non-spesifik. Komponen sistem imun sistemik dalam darah bila mencapai pembuluh darah kapiler di daerah gusi akan keluar bersama serum darah lalu masuk ke lamina propria mukosa oral, kemudian menembus jaringan penghubung gigi dan gusi (*dentogingival junction*) dan masuk ke dalam sulkus gusi sehingga mencapai permukaan gigi. Cairan dalam sulkus gusi disebut cairan sulkus gusi. Cairan ini mengandung antibody IgG, IgA, IgM, komplemen (C3), monosit, netrofil, limfosit T dan B, fibroblast.<sup>6</sup> Salah satu penyakit rongga mulut yang memiliki keterlibatan sistem imun adalah penyakit periodontal. Penyebab utama dari penyakit periodontal adalah plak yang merupakan kumpulan mikroorganisme yang berkembang biak di atas matriks gigi yang tidak dibersihkan. Plak akan mengakibatkan inflamasi karena melakukan kolonisasi dan multiplikasi pada gingiva.<sup>7</sup> Biasanya, ada dua penyakit umum yang mempengaruhi jaringan mulut dan kesehatan struktur pendukung gigi. Dalam kasus gingivitis, peradangan terbatas pada jaringan lunak, epitel, dan jaringan ikat; atau pada kasus periodontitis, proses inflamasi meluas ke jaringan pendukung termasuk tulang alveolar.<sup>8</sup>

Salah satu bahan alam Indonesia yang diduga mempunyai potensi sebagai imunomodulator adalah kayu manis (*Cinnamomum burmanii*).<sup>9,10</sup> Ekstrak etanolik kulit kayu manis mengandung beberapa kandungan seperti flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid, dan tanin. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas

antiinflamasi dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan prostaglandin.<sup>10,11,12,13</sup> Serai (*Cymbopogon citratus*) dikenal sebagai serai wangi. Spesies ini termasuk dalam famili Gramineae,<sup>14</sup> Serai dapur mengandung senyawa alkaloid, saponin, tanin, steroid, fenol, flavonoid, terpenoid, aldehid dan ester. Sebelumnya telah dilaporkan bahwa serai dapur (*C. citratus*) memiliki aktivitas anti jamur, antibakteri dan antioksidan. yang mempunyai aktivitas imunomodulator terhadap proliferasi sel limfosit mencit.<sup>12</sup> Propolis adalah produk sarang resin yang dihasilkan oleh lebah madu *Apis mellifera*. Propolis umumnya terdiri dari resin dan balsam (50-70%), essential oil, aromatic oil, dan wax (30-50%), serbuk sari (5-10%), dan senyawa bioaktif lainnya seperti asam amino, mineral, vitamin, fenolik, dan flavonoid.<sup>15,16,17</sup> Flavonoid dan *caffeid acid phenyl ester* (CAPE) yang terkandung dalam propolis merupakan komponen yang menyebabkan timbulnya tindakan antiinflamasi..<sup>18,19</sup>

Menurut (Rao PV, 2014) salah satu kandungan ekstrak etanolik kulit kayu manis, yakni flavonoid diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan prostaglandin melalui jalur siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase-5 (LOX-5).<sup>20</sup> (Anggono J, 2018) juga menyebutkan sampai saat ini ada beberapa senyawa flavonoid (misalnya gossypin, gnaphalin, hesperidin, hibifolin, hypoletin, oroxidin, dan quercetin) yang telah diisolasi dan memiliki aktivitas antiinflamasi.<sup>21</sup> (Oladeji, 2019) menyebutkan bahwa Senyawa paling esensial dalam daun serai adalah minyak atsiri dan flavonoid, yang berkontribusi pada aktivitas terapeutik dan farmakologis tanaman. Minyak atsiri seperti  $\alpha$ -citral (geranial) dan  $\beta$ - citral

(neral) pada daun serai ini merupakan senyawa aktif antibakteri dan antiinflamasi dengan aktivitas dominan terhadap bakteri gram positif dan negatif.<sup>22</sup> (Megawati G, 2022) dalam karya tulisnya menyebutkan bahwa aktivitas propolis sebagai imunomodulator diketahui dari kemampuannya untuk menstimulasi proses fagositosis oleh makrofag, dapat menurunkan produksi sitokin TNF- $\alpha$  dan menghambat komplemen. Propolis juga meningkatkan sitotoksitas dari *natural killer cells* dan menstimulasi produksi antibodi, sehingga propolis berfungsi sebagai imunomodulator.<sup>18</sup>

Dengan demikian, diduga bahwa ekstrak kayu manis, serai dan propolis dapat digunakan sebagai imunomodulator. Hal ini lah yang kemudian mendasari perlunya dilakukan penelitian terhadap kemampuan ekstrak kayu manis, serai dan propolis sebagai imunomodulator dan peneliti akan membandingkan ketiga ekstrak tersebut untuk melihat ekstrak apa yang memiliki efek imunomodulator terbaik terhadap aktivitas fagositosis makrofag

## **1.2 Rumusan Masalah**

Dari pustaka yang telah dibaca, timbul pertanyaan apakah ekstrak kayu manis, ekstrak serai, dan propolis memiliki efek imunomodulator terhadap aktivitas fagositosis makrofag?

## **1.3 Tujuan Penulisan**

Untuk mengetahui efek imunomodulator ekstrak kayu manis, ekstrak serai, dan propolis terhadap aktivitas fagositosis makrofag.

## **1.4 Manfaat Penulisan**

### **1.4.1 Manfaat bagi penulis**

Mengetahui perbandingan efek imunomodulator kayu manis, serai dan propolis terhadap aktivitas fagositosis makrofag pada mencit sehingga dapat diketahui bahan mana yang lebih efektif untuk meningkatkan system kekebalan tubuh.

### **1.4.2 Manfaat bagi klinis**

Mengetahui bahan alami yang lebih efektif yang dapat digunakan sebagai agen imunomodulator untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh.

### **1.4.3 Manfaat bagi masyarakat**

Diharapkan hasil penelitian yang dilakukan dapat memberikan alternatif pilihan agen imunomodulator kepada masyarakat agar dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh manusia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Imunitas dan Respon Imun**

##### **2.1.1 Definisi Sistem Imun**

Sistem imun adalah sistem yang membentuk kemampuan tubuh untuk melawan bibit penyakit dengan menolak berbagai benda asing yang masuk ke tubuh agar terhindar dari penyakit. Sistem imun mencakup semua struktur dan proses yang menyediakan pertahanan tubuh untuk melawan bibit penyakit.<sup>1</sup> Sistem kekebalan mengacu pada kumpulan sel, bahan kimia dan proses yang berfungsi untuk melindungi kulit, saluran pernapasan, saluran usus dan area lain dari antigen asing, seperti mikroba (organisme seperti bakteri, jamur, dan parasit), virus, kanker, sel, dan toksin.<sup>2</sup> Sistem imun terbagi menjadi dua, sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Kedua sistem ini berinteraksi satu sama lain untuk memberikan perlindungan melalui aktivasi dan proliferasi sel imun serta sintesis dan sekresi molekul dan protein, dan semua proses ini memerlukan energi. Berkaitan dengan suplai energi, baik kekurangan maupun kelebihan zat gizi akan berdampak pada respon imun atau pertahanan tubuh. Ketidakseimbangan nutrisi dapat mengganggu sistem kekebalan tubuh sehingga tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi, diabetes, dan kanker.<sup>23</sup>

##### **2.1.2 *Innate Immunity* (Sistem Imun Non-Spesifik)**

*Innate immunity* terdiri dari empat jenis pertahanan defensif: anatomi (kulit dan selaput lendir), fisiologis (suhu, pH rendah dan mediator kimia), endositik

dan fagositik, dan *inflammatory*. Kekebalan bawaan terhadap patogen bergantung pada reseptor pengenalan pola (PRRs) yang memungkinkan sejumlah sel kekebalan untuk mendeteksi dan merespons dengan cepat terhadap berbagai patogen yang memiliki struktur umum, yang dikenal sebagai pola molekul terkait patogen (PAMPs). Contohnya termasuk komponen dinding sel bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) dan asam ribonukleat beruntai ganda (RNA) yang diproduksi selama infeksi virus.<sup>2</sup> Fungsi penting dari *innate immunity* adalah rekrutmen cepat sel imun ke tempat infeksi dan peradangan melalui produksi sitokin dan kemokin (protein kecil yang terlibat dalam komunikasi dan rekrutmen sel-sel). Produksi sitokin selama masa *innate immunity* memobilisasi banyak mekanisme pertahanan di seluruh tubuh sambil mengaktifkan respons seluler lokal terhadap infeksi atau cedera. Sitokin inflamasi utama yang dilepaskan selama respons awal terhadap infeksi bakteri adalah: tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 (IL-1) dan interleukin 6 (IL-6). Sitokin ini sangat penting untuk memulai perekrutan sel dan peradangan lokal yang penting untuk pembersihan banyak patogen. Mereka juga berkontribusi pada perkembangan demam.<sup>2</sup> Imunitas bawaan menggambarkan pertahanan lini pertama terhadap patogen yang tidak bergantung pada antigen atau non-spesifik. Mekanisme pertahanan ini terjadi segera atau dalam hitungan jam setelah antigen masuk. Respon imun bawaan ini tidak memiliki memori imunologik sehingga tidak mampu mengenali patogen yang sama pada pemaparan selanjutnya. Imunitas adaptif berbeda dengan imunitas bawaan, bergantung antigen dan spesifik antigen, sehingga terdapat suatu

keterlambatan respon saat terpapar antigen dengan respon maksimal. Karakteristik utama imunitas adaptif adalah kapasitas memori sehingga mampu memberikan respon imun yang lebih cepat dan efisien pada paparan antigen berikutnya. imunitas bawaan dan adaptif merupakan saling melengkapi sehingga defek pada salah satu sistem menyebabkan kerentanan *host* terhadap serangan patogen.<sup>24</sup>

#### **2.1.2.1 Pertahanan Lini Pertama**

Mekanisme mekanik/fisik mencegah masuknya mikroorganisme dan substansi kimiawi ke dalam tubuh melalui 2 cara, yaitu kulit dan membran mukosa sebagai barier dan aliran air mata, saliva dan urin membersihkan patogen yang masuk.<sup>25,26,27</sup> Lapisan epitel yang melapisi kavitas tubuh pada membran mukosa akan mensekresikan cairan mukus yang sedikit kental dan dapat memerangkap banyak mikroba dan substansi asing. Pergerakan mukus akan dipercepat dengan proses batuk dan bersin, sedangkan mukus yang tertelan akan dihancurkan oleh asam lambung.<sup>26,27</sup>

#### **2.1.2.2 Pertahanan Lini Kedua**

Jika pathogen berhasil melewati lini pertama, maka akan berhadapan dengan pertahanan lini kedua yang meliputi substansi antimikroba internal, fagosit, sel NK, inflamasi dan demam. Ada 4 jenis zat antimikroba utama yang mencegah pertumbuhan mikroba seperti interferon, komplemen, *iron-binding proteins*, dan protein antimikroba. Sel khusus yang berperan dalam proses fagositosis disebut fagosit, yang terdiri dari 2 sel utama yaitu neutrofil dan makrofag. Sel-sel ini akan bermigrasi ke area infeksi. Makrofag muncul dari

monosit yang tumbuh dan berkembang menjadi aktif dalam fagositosis disebut makrofag pengembara. Ini berbeda dengan makrofag yang terfiksasi pada jaringan tertentu seperti histiosit (jaringan ikat), sel retikuloendotelial stellata atau sel Kupffer di hati, makrofag alveolar di paru-paru, sel mikroglial di sistem saraf dan makrofag jaringan di limpa, getah bening, ganglia dan sumsum tulang

Proses fagositosis dapat dibagi menjadi 5 tahap yaitu kemotaksis, adhesi, ingesti, digesti, dan pembunuhan. Gerakan fagosit yang dirangsang secara kimia menuju tempat infeksi disebut kemotaksis. Tahap adhesi, yaitu perlekatan fagosit pada mikroba atau benda asing. Langkah ini dapat ditingkatkan dengan pengikatan komplemen dengan patogen. Tahap ketiga adalah pembentukan fagosit (pseudopodia) tonjolan membran plasma yang akan menelan mikroba untuk membentuk fagosom. Fagosom akan bergabung dengan lisosom di sitoplasma untuk membentuk struktur fagolisosom yang lebih besar yang akan mencerna dinding sel mikroba oleh lisozim dan enzim lain yang mencerna karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat.<sup>27</sup>

### **2.1.3 Adaptive Immunity**

Perkembangan imunitas adaptif dibantu oleh aksi sistem imun bawaan, dan sangat penting ketika imunitas bawaan tidak efektif dalam mengeliminasi agen infeksius. Fungsi utama respon imun adaptif adalah: pengenalan antigen “*non-self*” yang spesifik, membedakannya dari antigen “*self*”; pembentukan jalur efektor imunologi spesifik patogen yang mengeliminasi patogen spesifik atau sel yang terinfeksi patogen; dan pengembangan memori imunologi yang dapat dengan cepat mengeliminasi patogen tertentu jika terjadi infeksi

berikutnya. Respon imun adaptif adalah dasar untuk imunisasi yang efektif terhadap penyakit menular. Sel-sel sistem imun adaptif meliputi: sel T spesifik antigen, yang diaktifkan untuk berkembang biak melalui aksi APC, dan sel B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk menghasilkan antibodi. Ada dua tipe imunitas adaptif yaitu imunitas seluler dan imunitas humoral. Sel T bertanggungjawab dalam pembentukan imunitas seluler dan sel B pada imunitas humoral.<sup>2</sup>

#### **2.1.3.1 Imunitas Seluler atau *Cell-mediated immunity* (CMI)**

Imunitas seluler merupakan fungsi dari sel T sitotoksik dan paling efektif terhadap mikroorganisme yang hidup dalam sel. Sel T sitotoksik memiliki 2 efek utama yaitu melisiskan sel dan memproduksi sitokin. Sel yang terinfeksi virus yang memiliki antigen virus, sel tumor yang memiliki antigen tumor dan jaringan transplantasi memiliki antigen asing pada permukaannya akan menstimulasi aktivitas sel T sitotoksik. Pengaktifan sel T sitotoksik akan diikuti pelepasan molekul kimiawi yang sama dengan sel NK yaitu seperti perforin dan granzime yang akhirnya menginduksi sel mengalami lisis.<sup>26</sup>

#### **2.1.3.2 Imunitas Humoral**

Pengaktifan sel B oleh antigen akan merangsang sel B menghasilkan antibodi. Antibodi berikatan dengan antigen dan melalui beberapa mekanisme dalam merusak antigen. Efek dari antibodi bekerja melawan antigen secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung terjadi dengan ikatan antibodi tunggal dengan antigen sehingga menginaktifkan antigen. Efektivitas antibodi hampir semua merupakan efek tidak langsung dari pengikatan regio

variabel dengan antigen, dan regio konstan yang mengaktifkan mekanisme lain. Contohnya regio konstan dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik yang akhirnya menstimulasi inflamasi. Selain itu, makrofag dapat berikatan dengan regio konstan antibodi dan memfagositosis antibodi dan antigen.<sup>27</sup>

## **2.2 Imunomodulator**

Imunomodulator adalah zat yang digunakan dalam memulihkan ketidakseimbangan dalam sistem kekebalan tubuh, baik terhadap aktivitas spesifik maupun non spesifik. Imunomodulator (bersifat mitogen yaitu menaikkan proliferasi sel yang berperan pada imunitas) ini dapat bekerja langsung maupun tak langsung, misalnya melalui sistem komplemen atau limfosit, melalui produksi interferon atau enzim lisosomal untuk meningkatkan fagositosis mikro (granulosit) dan fagositosis makro (makrofag).<sup>3</sup> Obat golongan imunomodulator memiliki tiga cara dalam melakukan kerja, yaitu imunorestorasi, imunostimulasi dan immunosupresi. Imunorestorasi dan imunostimulasi dapat disebut imunopotensiasi atau *up regulation* sedangkan immunosupresi disebut juga *down regulation*.

### **2.2.1 Imunorestorasi**

Imunorestorasi adalah suatu cara dalam mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun, seperti imunoglobulin dalam bentuk *immune serum globulin* (ISG), *hyperimmune serum globulin* (HSG), plasma dan transplantasi sumsum tulang,

jaringan hati, timus, plasmapheresis (penghilangan plasma) dan leukopheresis (penghilangan leukosit).<sup>4</sup>

### **2.2.2 Imunostimulasi**

Imunostimulasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang dapat merangsang sistem imun tersebut. Imunostimulan atau disebut juga imunopotensiasi adalah bahan obat yang dapat menstimulasi sistem imun non spesifik pada sistem pertahanan tubuh. Bahan obat ini dapat disebut juga imunostimulator yang dibagi menjadi dua jenis, yaitu biologi dan sintetik. Imunostimulator biologi terdiri dari hormon timus, interferon, limfokin, antibodi monoklonal, dan bahan yang dihasilkan dari bakteri dan jamur. Imunostimulator sintetik terdiri dari levamisol, isoprinosin, dan muramil dipeptida.<sup>4</sup>

### **2.2.3 Imunosupresi**

Imunosupresi adalah suatu tindakan yang bertujuan menekan respon imun. Imunosupresan berfungsi dalam proses transplantasi organ tubuh dengan mekanisme usaha mencegah reaksi penolakan yang diberikan tubuh dan pada penyakit autoimun untuk menghambat pembentukan antibodi. Imunosupresan umumnya tidak ditujukan untuk antigen spesifik.<sup>4</sup>

## **2.3 Kayu Manis**

### **2.3.1 Definisi Kayu Manis**

Kayu manis (*Cinnamomum spp.*) adalah pohon penghasil rempah-rempah yang merupakan jenis rempah-rempah beraroma. Tanaman ini merupakan bahan rempah yang dikenal dan dimanfaatkan oleh masyarakat luas dalam campuran

makanan, selain itu kayu manis juga dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional.<sup>5,9</sup> Pohon kayu manis merupakan tumbuhan asli Asia Selatan, Asia Tenggara, dan daratan Cina. *Cinnamomum burmanii* merupakan jenis kayu manis yang berasal dari Indonesia. Daerah utama penghasil kayu manis di Indonesia yaitu daerah Sumatera Barat, Jambi dan Sumatera Utara. Adapun klasifikasi taksonomi dari kayu manis yaitu: Kingdom, Plantae; Divisi, Gymnospermae; Subdivisi, Spermatofita; Kelas, Dikotil; Subkelas, Dialipetal; Ordo, Polikarpik; Famili, Laurasea; Genus, *Cinnamomum*; Spesies, *Cinnamomum burmanii*.<sup>5,9</sup>



**Gambar 2.1** Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) (Sumber: Baguna et al. 2021)

### 2.3.2 Kandungan Kayu Manis

Kayu manis memiliki beberapa kandungan senyawa di antaranya cinnamaldehyde (70-75%), cinnamyl asetat (5%), kariofilen (3,3%), linalol (2,4%) dan eugenol (2,2%), serta alkaloid, saponin, tannin, polifenol, flavonoid, kuinon dan triterpenoid yang dapat digunakan sebagai antibiotik alami.<sup>9,28,29</sup> Faishal menyebutkan bahwa Komponen utama minyak atsiri dari kulit batang C.

burmanii adalah trans-cinnamaldehyde (60,72%), eugenol (17,62%) dan kumarin (13,39%).<sup>30,31,32</sup> Cinnamaldehyde merupakan komponen yang menunjukkan aktivitas antibakterial melalui mekanisme denaturasi protein bakteri, membentuk kompleks dengan dinding sel bakteri dan merusak membran sel bakteri.<sup>33,34</sup>

### **2.3.3 Manfaat Kayu Manis**

Kayu manis sudah dikenal luas di masyarakat Indonesia digunakan sebagai pemberi aroma dan cita rasa makanan. Kayu manis juga dipercaya berkhasiat untuk mengobati flu, diare, dan kembung. Kayu manis memiliki efek antioksidan dan antimikroba yang efektif dan secara tradisional telah lama digunakan untuk mengobati sakit gigi dan mengatasi bau mulut.<sup>35,36,37</sup> Beberapa hasil penelitian menunjukkan manfaat kayu manis sebagai agen antioksidan, antitumor, antibakteri, antijamur, antiinflamasi, analgesik, antidiabetik, dan menghambat pertumbuhan penyakit periodontal. Minyak kulit kayu manis mengandung *cinnamaldehyde* dan *eugenol*, yang telah terbukti efektif melawan jamur dan bakteri penyebab karies gigi dan penyakit periodontal seperti *C. albicans*, *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. aureus*, *A. comitans*, *P. intermedia* dan *P. gingivalis*.<sup>38,39</sup>

#### **2.3.3.1 Antioksidan**

Ekstrak air dan alkohol (1:1) dari kayu manis berpotensi secara signifikan menghambat oksidasi asam lemak dan peroksidasi lipid secara *in vitro*. Flavonoid berbeda yang diisolasi dari kayu manis memiliki aktivitas pemulung radikal bebas dan sifat antioksidan. Sebuah studi tentang efek penghambatan

cinnamaldehyde dan senyawa kayu manis lainnya pada produksi oksida nitrat mengungkapkan bahwa cinnamaldehyde memiliki aktivitas potensial terhadap produksi oksida nitrat serta ekspresi oksida nitrat yang dapat diinduksi. secara keseluruhan kayu manis menunjukkan antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan rempah-rempah pencuci mulut lainnya.<sup>38</sup>

#### **2.3.3.2 Antiinflamasi**

Berbagai penelitian melaporkan aktivitas anti-inflamasi kayu manis dan minyak esensialnya. sampai saat ini ada beberapa senyawa flavonoid (misalnya gossypin, gnaphalin, hesperidin, hibifolin, hypoletin, oroxidin, dan quercetin) yang telah diisolasi dan memiliki aktivitas antiinflamasi. selain itu ekstrak air kayu manis menurunkan kadar faktor nekrosis tumor- $\alpha$  yang diinduksi lipopolisakarida dalam serum.<sup>38</sup>

#### **2.3.3.3 Antimikroba**

Ekstrak etanol kulit batang kayu manis mengandung senyawa fitokimia seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan glikosid. Ekstrak masing-masing konsentrasi menunjukkan aktivitas antibakteri secara *in vitro*, dan juga sebagai obat kumur. Minyak atsiri kulit batang kayu manis mengandung cinnamaldehyde yang berpotensi sebagai senyawa antimikroba. Saponin merupakan senyawa yang memiliki mekanisme kerja sebagai antibakteri dengan sifat lipofiliknya yang mampu merusak membran sel. Senyawa flavonoid mengganggu bakteri dengan merusak membran sitoplasma dan menyebabkan kebocoran metabolit penting yang menonaktifkan sistem enzim bakteri.<sup>30</sup>

### **2.3.4 Manfaat Kayu Manis sebagai Imunomodulator**

Salah satu bahan alam Indonesia yang diduga mempunyai potensi sebagai imunomodulator adalah kayu manis (*Cinnamomum burmanii*). Kayu manis adalah pohon penghasil rempah-rempah yang termasuk ke dalam jenis rempah-rempah yang amat beraroma. Ekstrak etanolik kulit kayu manis mengandung beberapa kandungan seperti flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid, dan tanin. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan prostaglandin melalui jalur siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase-5 (LOX-5). Senyawa flavonoid dan saponin juga memiliki aktivitas antiinflamasi karena menghambat mediator inflamasi dan radikal bebas, sedangkan senyawa tanin dan saponin menstabilkan membran dengan mengikat kation. Inhibitor radikal bebas dapat menstabilkan membran eritrosit dari larutan hipotonik. Senyawa yang juga diduga memiliki kemampuan menstabilkan membran adalah triterpenoid.<sup>20</sup> Selain kayu manis, daun serai juga diyakini dapat digunakan sebagai agen imunomodulator karena memiliki kandungan flavonoid dan ekstrak etanol pada minyak atsirinya.

## **2.4 Daun Serai (*Cymbopogon citratus*)**

### **2.4.1 Definisi Serai**

Serai (*Cymbopogon citratus*) merupakan tanaman herbal perennial dari famili Poaceae dan genus *Cymbopogon* yang banyak tumbuh di daerah subtropis dan tropis, serta banyak digunakan pada industri makanan, farmasi, dan kosmetik.<sup>40,41,42,43</sup> Tanaman ini juga dapat disebut sebagai rumput kawat berduri (*barbed wire grass*) dan rumput sitronella.<sup>41</sup> Tanaman serai (*Cymbopogon*

*citratus*) memiliki tinggi 50-100 cm dengan panjang daun dapat mencapai 1 m dan lebar 1,5-5 cm, serta dapat berkembang hingga mencapai tinggi 1,8 m dan lebar 1,2 m. Tanaman ini berakar serabut, batang tidak berkayu berwarna putih keunguan, dan tulang daun sejajar dengan tekstur permukaan daun agak kasar.<sup>44,45,46</sup> Klasifikasi tanaman serai yaitu: Kingdom, Plantae; Divisi, Tracheophyta; Subdivisi, Spermatophytina; Kelas, Magnoliopsida; Ordo, Poales; Famili, Poaceae; Genus, *Cymbopogon*; Spesies, *Cymbopogon citratus*.<sup>47</sup>



**Gambar 2.2** Tanaman Serai (*Cymbopogon citratus*) (Sumber: Rajesvari, et al, 2013)

#### **2.4.2 Kandungan Serai**

Tumbuhan serai (*Cymbopogon citratus*) mengandung senyawa metabolisme sekunder tumbuhan seperti alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, fenol, steroid, karbohidrat, glikosid, protein dan asam amino. Selain itu, daun serai juga mengandung minyak atsiri (*essential oil*) seperti sitral, sitronelal, geraniol, mirsena, nerol, metilpepton, linalool, dipentene, eugenol methyl ether, dan limonene. Zat-zat tersebut berfungsi sebagai antibakteri, antiinflamasi, antinosiseptik antimikroba, antivirus, antioksidan, antidiabetik, dan antijamur.<sup>48,49,50</sup>

### **2.4.3 Manfaat Serai**

Pada bidang kesehatan, tanaman serai dapat digunakan sebagai obat karena bersifat antiseptik, antiemetik, antireumatik, analgesik, antispasmodik, dan antipiretik.<sup>49</sup> Selain itu, tanaman serai juga memiliki sifat antibakteri, antiinflamasi, antinoseptik antimikroba, antivirus, antioksidan, antidiabetik, dan antijamur.<sup>49,50</sup> Kandungan senyawa pada serai wangi yang bertanggung jawab melawan bakteri dan dapat menyebabkan denaturasi protein yaitu senyawa fenolik lain beserta derivatnya dan golongan senyawa polifenol.<sup>51</sup> Senyawa paling esensial dalam daun serai adalah minyak atsiri dan flavonoid, yang berkontribusi pada aktivitas terapeutik dan farmakologis tanaman. Minyak atsiri seperti  $\alpha$ -citral (geranial) dan  $\beta$ - citral (neral) pada daun serai ini merupakan senyawa aktif antibakteri dan antiinflamasi dengan aktivitas dominan terhadap bakteri gram positif dan negatif.<sup>22</sup>

### **2.4.4 Manfaat Serai sebagai Imunomodulator**

Daun serai memiliki Minyak atsiri yang terdapat di dalamnya dengan kandungan sebagai obat antimikroba, antioksidan, antijamur, dan antiinflamasi pada makrofag. Daun serai memiliki minyak atsiri yang berperan penting dalam kehidupan sehari-hari untuk berbagai keperluan kesehatan, salah satunya untuk memperkuat kekebalan tubuh. beberapa tanaman obat khususnya serai yang mengandung minyak atsiri yang memiliki sifat imunomodulator.<sup>11</sup>

## **2.5 Propolis**

### **2.5.1 Definisi Propolis**

Propolis adalah produk sarang resin yang dihasilkan oleh lebah madu *Apis mellifera*. Propolis adalah zat alami lengket yang dikumpulkan oleh lebah madu dari resin bunga, daun pohon dan tanaman yang kemudian bercampur dengan saliva dan berbagai enzim sehingga menghasilkan enzim baru yang berbeda. Propolis berasal dari Bahasa Yunani yaitu “*pro*”, yang berarti pertahanan dan “*polis*”, yang berarti kota. Jadi, secara harfiah, propolis merupakan produk lebah yang berarti “penjaga kota”.<sup>52,53</sup>

### **2.5.2 Kandungan Propolis**

Propolis umumnya terdiri dari resin dan balsam (50-70%), *essential oil*, *aromatic oil*, dan *wax* (30-50%), serbuk sari (5-10%), dan senyawa bioaktif lainnya seperti asam amino, mineral, vitamin, fenolik, dan flavonoid.<sup>15,16</sup>

#### **2.5.2.1 Resin**

Resin merupakan getah pohon yang ditemukan pada dahan dan batang pohon musim semi. Lebah mengumpulkan resin tanaman di dalam sarang dan mengubahnya menjadi resin dalam bentuk lain setelah bercampur dengan saliva lebah. Resin ini berfungsi sebagai *sealant*, *polisher*, atau desinfektan dan membentuk mumi pada serangga yang mati di dalam sarang.<sup>17</sup>

#### **2.5.2.2 Fenol**

Fenol merupakan salah satu komponen yang digunakan sebagai antiseptik dalam pengobatan. Salah satu sifat unik dari fenol adalah memiliki tingkat keasaman yang tinggi. Senyawa fenolik herbal mengandung flavonoid, asam

fenolik, tanin, stilbene, kurkuminoid, kumarin, dan kina. Dalam propolis, senyawa ini bersifat antioksidan, antikarsinogenik, antimutagenik dan antiinflamasi.<sup>17,52</sup>

### **2.5.2.3 Flavonoid**

Merupakan salah satu polifenol utama dalam propolis yang bersifat antiinflamasi, antivirus, antioksidan, antikanker, anti bakteri, dan anti alergi. Berdasarkan sifatnya, flavonoid dianggap sebagai kriteria untuk mengevaluasi kualitas dari propolis. Flavonoid dapat menghambat produksi radikal bebas karena kemampuannya dalam mengikat ion logam seperti besi dan tembaga.<sup>17,52</sup> Flavonoid juga memiliki efek antibakteri yaitu dengan menghambat sintesis DNA atau RNA pada bakteri dengan aktivitas antiinflamasinya dengan menghambat sintesis oksida nitrat, glikosigenase, lipoksigenase, protein kinase dan prostaglandin. Flavonoid juga dilaporkan telah terbukti mampu menghambat virus HIV dan herpes.<sup>17,52</sup>

### **2.5.3 Manfaat Propolis**

#### **2.5.3.1 Antibakteri**

Propolis menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai mikroorganisme rongga mulut, baik gram negatif maupun gram positif. Namun, ekstrak etanol dalam propolis lebih efektif melawan bakteri gram positif dibanding bakteri gram negatif. Propolis memiliki efek yang signifikan terhadap bakteri seperti *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*.<sup>51,52,53</sup>

### **2.5.3.2 Antifungal**

Propolis dapat menghambat pertumbuhan jamur aflatoksigenik dan juga menurunkan pertumbuhan conidial pada *Aspergillus flavus*. Aktivitas *Penicillium italicum* yang dapat menghentikan pertumbuhan miselium dan bekerja pada respirasi paatogen dan homeostasis energi yang menyebabkan pecahnya membrane sel dan gangguan metabolisme dapat dilawan menggunakan komponen pinocembrin yang terdapat dalam propolis.<sup>51,52,57,58,59,60</sup>

### **2.5.3.3 Anti inflamasi**

Flavonoid dan *caffeid acid phenyl ester* (CAPE) yang terkandung dalam propolis merupakan komponen yang menyebabkan timbulnya tindakan antiinflamasi.<sup>20,21,25,30</sup> Kedua senyawa ini bekerja melalui penghambatan jalur lipoxygenase dari asam arakidonat. CAPE, quercetin, dan naringenin juga berfungsi untuk menekan produksi prostaglandin dan leukotriene dalam peradangan peritoneum akut.<sup>54,55,56,57</sup>

### **2.5.3.4 Antivirus**

Propolis menunjukkan adanya aktivitas antivirus dengan cara menghambat virus masuk ke dalam sel. Selain itu propolis juga dapat menimbulkan gangguan pada replikasi virus yang menyebabkan kerusakan RNA sebelum atau sesudah pelepasannya di dalam sel.<sup>54,55</sup> Asam caffeic (dan esternya), rutin, chrysin, kaempferol, galangin, dan quercetin yang berasal dari propolis menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus herpes, adenovirus, coronavirus (termasuk Sars Cov2), rotavirus, virus influenza, dan HIV.<sup>58</sup>

### **2.5.3.5 Antioksidan**

Antioksidan memiliki kemampuan menolak radikal bebas juga mencegah vitamin C, lipid dan senyawa lain dari kerusakan atau oksidasi. Karena radikal bebas dan faktor lainnya adalah penyebab utama penuaan sel dan kerusakan pada kondisi seperti penyakit parkinson, penyakit alzheimer, radang sendi, kanker, diabetes, penyakit kardiovaskular dan juga fungsi hati yang tidak mencukupi.<sup>54,55</sup>

### **2.5.4 Propolis sebagai Imunomodulator**

Aktivitas propolis sebagai imunomodulator diketahui dari kemampuannya untuk menstimulasi proses fagositosis oleh makrofag, dapat menurunkan produksi sitokin TNF- $\alpha$  dan menghambat komplemen. Propolis juga meningkatkan sitotoksisitas dari *natural killer cells* dan menstimulasi produksi antibodi, sehingga propolis berfungsi sebagai imunomodulator. Pemberian propolis secara efektif juga dapat menambah produksi sel T CD8+ absolut dan CD8+ relatif dalam darah pasien kanker payudara yang merupakan petunjuk terjadinya peningkatan respon imunitas seluler.<sup>18,19</sup>

## **2.6 Bakteri *Staphylococcus Aureus***

### **2.6.1 Definisi dan Patogenitas *Staphylococcus Aureus***

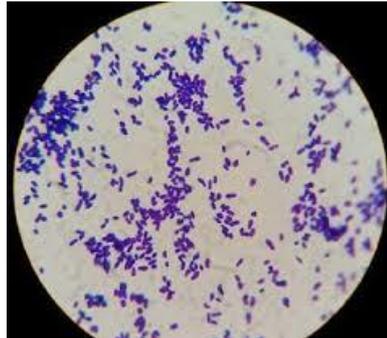
*Staphylococcus aureus* merupakan salah satu bakteri patogen penting yang berkaitan dengan virulensi toksin, invasif, dan ketahanan terhadap antibiotik. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif yang menyebabkan berbagai macam penyakit klinis. Infeksi yang disebabkan oleh patogen ini umum terjadi baik di lingkungan yang didapat dari komunitas maupun yang

didapat dari rumah sakit. Pengobatan tetap menantang karena munculnya strain yang resistan terhadap berbagai obat seperti MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*).<sup>59</sup> Patofisiologi sangat bervariasi tergantung pada jenis infeksi *S. aureus*. Mekanisme penghindaran respon imun inang meliputi produksi kapsul antifagositik, sekuestrasi antibodi inang atau penyamaran antigen oleh Protein A, pembentukan biofilm, kelangsungan hidup intraseluler, dan pemblokiran kemotaksis leukosit. pengikatan bakteri ke protein matriks ekstraseluler dan fibronektin pada endokarditis infeksius dimediasi oleh protein terkait dinding sel bakteri seperti protein pengikat fibrinogen, faktor penggumpalan, dan asam teikoat.<sup>59</sup>

### **2.6.2 Morfologi *Staphylococcus Aureus***

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif berbentuk bulat berdiameter 0,7-1,2  $\mu\text{m}$ , yang tersusun dalam kelompok-kelompok yang tidak teratur seperti buah anggur, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora, dan tidak bergerak. Berdasarkan bakteri yang tidak membentuk spora, maka *S. aureus* termasuk jenis bakteri yang paling kuat daya tahannya. Pada agar miring tetap hidup sampai berbulan-bulan, baik dalam lemari es maupun pada suhu kamar. Dalam keadaan kering pada benang, kertas kain dan dalam nanah tetap hidup selama 6-14 minggu.<sup>60</sup> Bakteri ini tumbuh pada suhu optimum 37 °C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada suhu kamar (20-25°C). Koloni pada perbenihan padat berwarna abu-abu sampai kuning keemasan, berbentuk bundar, halus, menonjol, dan berkilau. Lebih dari 90% isolat klinik menghasilkan *S. aureus* yang mempunyai kapsul polisakarida atau selaput tipis yang berperan

dalam virulensi bakteri. Koloni *Staphylococcus* pada medium padat berbentuk halus, bulat, meninggi, dan berkilau. Koloni berwarna abu-abu hingga kuning keemasan. *Staphylococcus aureus* juga menghasilkan hemolisis pada pertumbuhan optimalnya.<sup>60</sup>



**Gambar 2.3** Bakteri *Staphylococcus aureus* (Sumber: Toele et al. 2014)

### **2.6.3 Taksonomi *Staphylococcus Aureus***

Secara taksonomi bakteri *Staphylococcus aureus* dapat diklasifikasikan sebagai berikut: Kingdom, Eubacteria; Ordo, Eubacteriales; Famili, Micrococcaceae; Genus, *Staphylococcus*; Spesies, *Staphylococcus aureus*.

### **2.7 Mencit (*Mus musculus L*)**

Mencit atau *Mus musculus L.* merupakan suatu spesies yang tergolong dalam fauna mamalia berukuran kecil yang termasuk dalam famili Muridae dan tersebar di seluruh dunia.<sup>61</sup> Keunggulan mencit yaitu memiliki genom yang hampir mirip dengan manusia sehingga sering digunakan sebagai model atau hewan percobaan dalam penelitian laboratorium atau dalam studi evolusi.<sup>62,63</sup> Selain itu, mencit juga memiliki keunggulan lain seperti siklus hidup yang relatif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, memiliki variasi sifat, dan mudah dalam penanganannya. Mencit dapat hidup selama satu hingga tiga tahun pada

temperatur 30<sup>0</sup> C. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20 – 40 gram, sedangkan untuk mencit betina dewasa berkisar antara 18 – 35 gram. Adapun taksonomi dari hewan mencit (*Mus musculus L.*), antara lain sebagai berikut: Kingdom, Animalia; Filum, Chordata; Kelas, Mamalia; Ordo, Rodentia; Famili, Muridae; Genus, Mus; Spesies, *Mus musculus L.*<sup>63,64</sup>



**Gambar 2.4** Mencit (*Mus musculus L.*) (Sumber: Tampubolon, 2014)

## **2.8 Imunitas Rongga Mulut**

Jaringan lunak dan keras dalam rongga mulut dilindungi oleh faktor-faktor imun yang spesifik dan non-spesifik. Fungsi utama faktor-faktor pelindung adalah untuk membatasi kolonisasi mikroba pada permukaan mukosa mulut, permukaan gigi, dan mencegah penetrasi dental material yang berbahaya melalui permukaan jaringan mulut baik yang sehat maupun yang mengalami kerusakan. Sistem imun yang berlaku adalah sistem imun yang sistemik dan lokal (*local salivary*).<sup>6</sup> Komponen sistem imun sistemik dalam darah bila mencapai pembuluh darah kapiler di daerah gusi akan keluar bersama serum darah lalu masuk ke lamina propria mukosa oral, kemudian menembus jaringan penghubung gigi dan gusi (*dentogingival junction*) dan masuk ke dalam sulkus gusi sehingga mencapai permukaan gigi. Cairan dalam sulkus gusi disebut cairan sulkus gusi. Cairan ini mengandung antibody IgG, IgA, IgM, komplemen (C3), monosit, netrofil, limfosit T dan B, fibroblast.<sup>6</sup> Sistem imun yang sistemik

dan lokal (*local salivary*) bertemu dalam suatu area dekat puncak gusi sehingga merupakan pertemuan interfase sistemik dan sekretori. Area tersebut membagi permukaan gigi menjadi dua daerah, yaitu daerah saliva (*salivary domain*) yang dipengaruhi komponen sistem imun lokal dalam saliva dan daerah gingival (*gingival domain*) yang dipengaruhi oleh komponen sistemik dalam cairan saku gusi. Namun walaupun dibedakan dalam dua sistem, akan terjadi percampuran antara cairan sulkus gusi dengan saliva membentuk cairan mulut (*oral fluid*) yang akhirnya seluruh permukaan gigi dibasahi oleh cairan mulut. Namun komponen seluler keaktifannya akan berkurang dalam cairan mulut karena lingkungan cairan tersebut telah bersifat hipotonik, sehingga sistem imun humoral lebih efektif untuk menghadapi bakteri pada permukaan gigi.<sup>6</sup>

### **2.8.1 Penyakit terkait imunitas rongga mulut**

Salah satu penyakit rongga mulut yang memiliki keterlibatan system imun adalah penyakit periodontal. Penyebab utama dari penyakit periodontal adalah plak yang merupakan kumpulan mikroorganisme yang berkembang biak diatas matriks gigi yang tidak dibersihkan. Plak akan mengakibatkan inflamasi karena melakukan kolonisasi dan multiplikasi pada gingiva. Perlekatan plak tersebut akan mengakibatkan kerusakan periodontal yang akan diikuti dengan peningkatan aliran cairan sulkus gingiva dan komponennya. Penyakit periodontal memiliki suatu proses inflamasi yang melibatkan respon imun alami dan adaptif.<sup>7</sup> Karena sebagian besar penyakit inflamasi pada rongga mulut melibatkan jaringan periodonsium, perubahan patologis pada struktur periodontal akan digunakan sebagai model untuk menilai peran makrofag dalam

inflamasi mulut dan penyelesaiannya. Biasanya, ada dua penyakit umum yang mempengaruhi jaringan mulut dan kesehatan struktur pendukung gigi. Dalam kasus gingivitis, peradangan terbatas pada jaringan lunak, epitel, dan jaringan ikat; atau pada kasus periodontitis, proses inflamasi meluas ke jaringan pendukung termasuk tulang alveolar.<sup>8</sup>

#### **2.8.8 Bahan alami sebagai anti inflamasi di rongga mulut**

Pada penderita periodontitis yang mengalami respon imun yang inadekuat terhadap organisme patogen, obat antiinflamasi yang biasa digunakan adalah golongan non steroid yaitu ibuprofen dan flurbiprofen. Namun, penggunaan obat dalam jangka panjang akan menyebabkan efek samping *stomach ulcer* dan *hemorrhage*. Karena menyebabkan efek samping maka perlu dicari bahan alternatif lain yang lebih aman daripada bahan kimia yang menimbulkan efek samping, beberapa di antaranya yaitu kayu manis, serai dan propolis. Ketiga bahan tersebut memiliki efek antibakteri, mengurangi rasa sakit, antiinflamasi, antijamur, bersifat antioksidan meningkatkan regenerasi jaringan tulang dan memperkuat sistem imunitas (imunomodulator).<sup>7</sup>