



**PENGARUH GEL EKSTRAK DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura L.*) TERHADAP JUMLAH
MAKROFAG ULKUS TRAUMATIK TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*)**

**SKRIPSI
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN
MEMPEROLEH GELAR SARJANA**

**OLEH :
PUTRI HAFIDHOH SEPTIARINI
155070401111035**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH GEL EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG ULKUS TRAUMATIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Oleh:
PUTRI HAFIDHOH SEPTIARINI
NIM: 155070401111035

Telah diujikan di depan Majelis Penguji pada tanggal 9 November 2018 dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana dalam Bidang Kedokteran Gigi

Menyetujui,
Pembimbing

drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM
NIP. 197708032010122001

Malang,
Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

drg. Yuliana Ratna Kumala, Sp.KG
NIP. 198004092008122004

repository.ub.ac.id

HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI

PENGARUH GEL EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG ULKUS TRAUMATIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Oleh:
PUTRI HAFIDHOH SEPTIARINI
NIM: 155070401111035



Menyetujui untuk diuji,

Pembimbing

drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM
NIP. 197708032010122001

PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah skripsi ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah disertasi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia skripsi ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh SARJANA dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No.20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan Pasal 70).

Malang, 9 November 2018
Yang menyatakan,

Putri Hafidhoh Septiarini
155070401111035

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas rahmat, karunia, serta ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Jumlah Makrofag Ulkus Traumatik Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”. Skripsi ini diajukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. drg. R. Setyohadi, M.S selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya.
2. drg. Yuliana R Kumala, Sp.KG selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
3. drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan bimbingan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. drg. Nenny Prasetyaningrum, M.Ked selaku penguji I dan drg. Fidyah, M.Si selaku penguji II yang telah memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

5. Seluruh Dosen dan Staff Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
6. Bapak, ibu, kakak, adik yang selalu memberikan doa, motivasi, serta dorongan setiap harinya kepada penulis.
7. Teman dekat penulis, Rafi Farid Anggoro yang selalu memberikan motivasi kepada penulis
8. Teman-temanku (Arum Anugerah, Nurlina, Novita, Nadya, Andira, Haniah) yang selalu memberi semangat, masukan, dan motivasi bagi penulis.
9. Teman-teman satu kelompok Departemen Ilmu Penyakit Mulut (Tiska, Biyan, Bima, Agil) yang memberikan semangat dan menjadi partner yang kompak, serta teman-teman Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya angkatan 2015.
10. Semua pihak yang telah mendukung penulis, yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya dan membalas semua amal kebaikan mereka. Namun, penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih sangat jauh dari sempurna. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun akan penulis terima. Dengan segala kerendahan hati dan segenap kemampuan yang kami miliki, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada para pembaca.

Malang, 9 November 2018

Penulis,

ABSTRAK

Putri Hafidhoh Septiarini, 155070401111035, Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya Malang, November 2018, “Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Jumlah Makrofag Ulkus Traumatik Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”, Pembimbing: drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM.

Ulkus traumatik merupakan lesi rongga mulut yang sering ditemui. Gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung flavonoid, saponin, dan tanin yang dapat meningkatkan jumlah makrofag yang akan bermigrasi ke area luka sehingga penyembuhan luka lebih cepat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kersen terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih yang diinduksi panas. Metode penelitian yang digunakan yaitu *true experimental* menggunakan *Post Test Only Randomized Control Grup Design*. Sampel dibagi secara acak dan dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen dan kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen kemudian didekaputasi hari ke-3, ke-5, dan ke-7. Jaringan ulkus diambil dan dibuat sediaan histologis dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*. Hasil uji-t tidak berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Makrofag mencapai puncaknya di hari ke-3 dan menurun secara bertahap. Kesimpulan dari penelitian ini adalah gel ekstrak daun kersen berpengaruh terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih.

Kata kunci: Ulkus traumatik, makrofag, gel ekstrak daun kersen

ABSTRACT

Putri Hafidhoh Septiarini, 155070401111035, Study Program of Dentistry, Brawijaya University Malang, November 2018, “The Influence of Kersen’s Leaf (*Muntingia Calabura L.*) Extract Gel toward The Number Macrophages in Traumatic Ulcer of White Rat (*Rattus Norvegicus*) Induced by Heat”, Supervisor: drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM.

Traumatic ulcers are common oral lesion. The kersen’s leaf (*Muntingia Calabura L.*) extract gel containing flavonoids, saponins, tannins that it can increase the number of macrophages which will migrate to the wound area then wound healing will be fast. This research aimed to know the influence the kersen’s leaf extract gel toward the number of macrophages in traumatic ulcer of white rat induced by heat. The research method used true experimental with Post Test Only Randomized Control Group Design. The sample was split randomly and divided into 6 groups, the control groups who were not given the kersen’s leaf extract gel and the treatment groups was given a kersen’s leaf extract gel then decapitated in 3rd, 5th, and 7th day. The result of independent t-test showed a significant difference between the control groups and the treatment groups ($p < 0,05$). The highest number of macrophages were on the 3rd day and gradually decreased. The conclusions of this research were the kersen’s leaf (*Muntingia Calabura L.*) extract gel have effect on the number of macrophages in traumatic ulcer of white rat induced by heat.

Keywords: Traumatic ulcer, macrophage, kersen’s leaf gel extract

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>).....	6
2.1.1 Manfaat Tanaman Kersen	6
2.1.2 Kandungan Zat dalam Daun Kersen	9
2.2 Sediaan Gel.....	11
2.3 Makrofag	12
2.3.1 Struktur Makrofag.....	12
2.3.2 Peran dalam Penyembuhan Luka.....	13
2.4 Penyembuhan Luka	16
2.4.1 Fase Hemostasis dan Inflamasi	16
2.4.2 Fase Proliferasi	19

2.3.1 Fase Maturasi/ <i>Remodelling</i>	21
2.5 Ulkus Traumatik.....	21
2.6 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	25
2.7 Kerangka Teori.....	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	28
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	28
3.2 Hipotesis Penelitian.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN	31
4.1 Rancangan dan Desain Penelitian.....	31
4.2 Sample Penelitian.....	32
4.3 Variabel Penelitian.....	33
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	34
4.5 Alat dan Bahan/ <i>Instrumen</i> Penelitian.....	34
4.6 Definisi Operasional.....	36
4.7 Prosedur Penelitian/ <i>Pengumpulan Data</i>	37
4.8 Identifikasi Makrofag.....	42
4.9 Kerangka Operasional Penelitian.....	43
4.10 Analisis Data.....	44
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	45
5.1 Hasil Penelitian.....	45
5.2 Analisa Data.....	47
5.1.1 Uji Normalitas.....	48
5.1.2 Uji Homogenitas Ragam.....	48
5.1.3 Uji T Tidak Berpasangan.....	48
5.1.4 Uji Korelasi <i>Pearson</i> dan Regresi.....	51
5.3 Pembahasan.....	52
BAB VI PENUTUP	56
6.1 Kesimpulan.....	56
6.2 Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	69

DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Halaman
1.	Daun Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>).....	6
2.	Gambaran Histopatologi Makrofag.....	13
3.	Fase Penyembuhan Luka pada Mukosa Oral	16
4.	Fase Inflamasi	19
5.	Ulkus Traumatik Karena Gigitan	22
6.	Ulkus Traumatik Karena Aspirin	23
7.	Ulkus Traumatik Karena Trauma Elektrik	24
8.	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	26
9.	Kerangka Teori Penelitian.....	27
10.	Kerangka Desain Penelitian	31
11.	Kerangka Operasional Penelitian	43
12.	Gambaran Makrofag pada Kelompok K3 dan P3 dengan pengecatan HE dan perbesaran 400x.....	45
13.	Gambaran Makrofag pada Kelompok K5 dan P5 dengan pengecatan HE dan perbesaran 400x.....	46
14.	Gambaran Makrofag pada Kelompok K7 dan P7 dengan pengecatan HE dan perbesaran 400x.....	46
15.	Diagram Perbandingan Rerata Jumlah Makrofag	47

DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Halaman
1.	Hasil Pengamatan Uji Fitokimia Serbuk Daun Kersen	9
2.	Faktor Pertumbuhan dan Sitokin	18
3.	Data Biologi Tikus Putih	26
4.	Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kersen	39
5.	Hasil Uji-T Tidak Berpasangan	49
6.	Hasil Uji Korelasi Pearson pada Kelompok Perlakuan	51
7.	Hasil Uji Regresi pada Kelompok Perlakuan	51



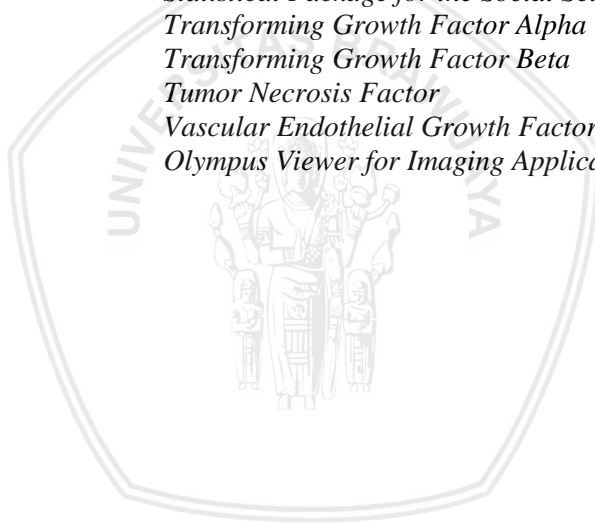
DAFTAR LAMPIRAN

No.	Judul Lampiran	Halaman
1.	Keterangan Kelayakan Etik.....	69
2.	Surat Perizinan Laboratorium Parasitologi Klinik	70
3.	Surat Perizinan Laboratorium Patologi Anatomi	72
4.	Surat Perizinan Laboratorium UPT Materia Medika	74
5.	Surat Keterangan Determinasi Tanaman Kersen	76
6.	Surat Keterangan Uji Fitokimia Daun Kersen.....	77
7.	Surat Keterangan Ekstrak.....	79
8.	Dokumentasi Penelitian.....	80
9.	Hasil Perhitungan Statistik	83



DAFTAR SINGKATAN

EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
HE	<i>Hematoxylin-Eosin</i>
IFN- γ	<i>Interferon Gamma</i>
IGF	<i>Insuline-like Growth Factor</i>
IL	<i>Interleukin</i>
Na-CMC	<i>Natrium Carboxy Methyl Celulose</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PMN	<i>Polymorphonuklear</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
TGF- α	<i>Transforming Growth Factor Alpha</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
OLYVIA	<i>Olympus Viewer for Imaging Applications</i>



ABSTRAK

Putri Hafidhoh Septiarini, 155070401111035, Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya Malang, November 2018, “Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Jumlah Makrofag Ulkus Traumatik Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”, Pembimbing: drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM.

Ulkus traumatik merupakan lesi rongga mulut yang sering ditemui. Gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung flavonoid, saponin, dan tanin yang dapat meningkatkan jumlah makrofag yang akan bermigrasi ke area luka sehingga penyembuhan luka lebih cepat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kersen terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih. Metode penelitian yang digunakan yaitu *true experimental* menggunakan *Post Test Only Randomized Control Grup Design*. Sampel dibagi secara acak dan dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen dan kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen kemudian didekaputasi hari ke-3, ke-5, dan ke-7. Jaringan ulkus diambil dan dibuat sediaan histologis dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*. Hasil uji-t tidak berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Makrofag mencapai puncaknya di hari ke-3 dan menurun secara bertahap. Kesimpulan dari penelitian ini adalah gel ekstrak daun kersen berpengaruh terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih.

Kata kunci: Ulkus traumatik, makrofag, gel ekstrak daun kersen

ABSTRACT

Putri Hafidhoh Septiarini, 155070401111035, Study Program of Dentistry, Brawijaya University Malang, November 2018, “The Influence of Kersen’s Leaf (*Muntingia Calabura L.*) Extract Gel toward The Number Macrophages in Traumatic Ulcer of White Rat (*Rattus Norvegicus*)”, Supervisor: drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM.

Traumatic ulcers are common oral lesion. The kersen’s leaf (*Muntingia Calabura L.*) extract gel containing flavonoids, saponins, tannins that it can increase the number of macrophages which will migrate to the wound area then wound healing will be fast. This research aimed to know the influence the kersen’s leaf extract gel toward the number of macrophages in traumatic ulcer of white rat. The research method used true experimental with Post Test Only Randomized Control Group Design. The sample was split randomly and divided into 6 groups, the control groups who were not given the kersen’s leaf extract gel and the treatment groups was given a kersen’s leaf extract gel then decapitated in 3rd, 5th, and 7th day. The result of independent t-test showed a significant difference between the control groups and the treatment groups ($p < 0,05$). The highest number of macrophages were on the 3rd day and gradually decreased. The conclusions of this research were the kersen’s leaf (*Muntingia Calabura L.*) extract gel have effect on the number of macrophages in traumatic ulcer of white rat.

Keywords: Traumatic ulcer, macrophage, kersen’s leaf gel extract

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan salah satu bagian dari kesehatan tubuh. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional (2013) 25,9% penduduk Indonesia mengalami masalah kesehatan gigi dan mulut. Ulkus traumatik merupakan penyakit yang sering terjadi (Regezi *et al.*, 2008). Prevalensi ulkus traumatik mencapai 25% di dunia, 13,2% di Thailand, dan 12,4% di Malaysia (Paleri *et al.*, 2010; Anura, 2014).

Ulkus merupakan istilah kehilangan seluruh epitel sehingga menyebabkan jaringan ikat di bawahnya terbuka karena proses peradangan, sedangkan istilah traumatik merupakan keadaan yang terjadi akibat suatu trauma (Harty dan Ogston, 2013). Ulkus traumatik dapat disebabkan karena trauma fisik, kimia, dan termal. Penyebab ulkus traumatik akibat trauma termal yaitu penggunaan malam kedokteran gigi, bahan cetak, hidrokoloid, makanan panas dan pedas (Nalin *et al.*, 2016; Regezi *et al.*, 2008). Pembuatan ulkus traumatik yang diinduksi panas pada hewan coba relatif mudah, menggunakan alat yang sederhana dan dapat dilakukan standarisasi cara perlakuannya sehingga ulkus yang terbentuk akan sama pada masing-masing tikus. Ulkus traumatik biasanya terjadi di bagian *mucobuccal fold*, palatum, gingiva dan lidah. Hal ini biasanya diikuti rasa sakit, kesulitan membuka mulut, dan rasa ketidaknyamanan pada pasien

yang dapat mengganggu asupan nutrisi sehingga perlu pengobatan segera (Iqbal *et al.*, 2017). Rasa sakit tersebut diakibatkan adanya luka yang terbuka karena proses inflamasi (Neville *et al.*, 2008).

Ulkus traumatik akibat trauma mekanik, termal, elektrik dan kimiawi mengalami proses penyembuhan yang sama yaitu terdiri dari tiga fase yaitu fase hemostasis dan inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Jie Li *et al.*, 2007; Sunarjo, 2015). Peiser menyatakan bahwa pada fase inflamasi, sel yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka yaitu makrofag. Makrofag berfungsi memfagosit sel bakteri, organisme patogen, neutrofil dan sel yang apoptosis setelah terjadi luka (Wynn and Vanella, 2016). Pullar dan Rodriguez menyatakan bahwa makrofag mampu menghasilkan *growth factor* yang dapat menstimulasi angiogenesis, migrasi dan proliferasi fibroblas serta sintesis jaringan lunak (Bryant, 2006). Makrofag akan mengalami penurunan setelah 7 hari saat proses penyembuhan luka secara bertahap (Lawrence, 2003).

Obat yang sering digunakan untuk penyembuhan luka pada ulkus traumatik yaitu *triamcinolone acetonide 0,1%*. *Triamcinolone acetonide 0,1%* merupakan obat kortikosteroid topikal yang dapat menekan sistem imun saat proses penyembuhan luka (Deskmukh, 2014). Penggunaan kortikosteroid dapat meningkatkan pertumbuhan *Candida albicans* di rongga mulut (Patil, 2016).

Saat ini banyak dikembangkan pengobatan alternatif untuk mengatasi efek samping obat kortikosteroid dan mempercepat penyembuhan luka. Salah satunya dengan memanfaatkan tanaman herbal yang ada disekitar seperti Tanaman Kersen (*Muntingia*

calabura L.). Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*) adalah tanaman asli Amerika Selatan yang telah tersebar di wilayah Asia, termasuk Indonesia. Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*) mudah ditemui di tepi jalan dan digunakan sebagai pohon peneduh (Ami, 2016). Masyarakat menggunakan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) untuk pengobatan seperti obat batuk, sakit kuning, dan asam urat (Isnarianti, 2013). Berdasarkan hasil uji fitokimia, daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yaitu flavonoid, saponin, dan tanin (Kuntorini *et al.*, 2013). Senyawa kimia pada daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dapat meningkatkan jumlah makrofag ke area luka dan mengeluarkan *growth factor* yang dapat membantu penutupan luka (Kusumawardhani, 2015).

Berdasarkan pemaparan diatas, penulis ingin mengetahui perubahan jumlah sel makrofag pada penyembuhan luka ulkus traumatik tikus putih akibat pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penulisan karya tulis ini antara lain:

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menghitung dan membandingkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) terhadap kelompok yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan kelompok yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) di hari ketiga
2. Menghitung dan membandingkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) terhadap kelompok yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan kelompok yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) di hari kelima
3. Menghitung dan membandingkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) terhadap kelompok yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan kelompok yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) di hari ketujuh
4. Menganalisis perbedaan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) terhadap kelompok yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dan kelompok yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) di hari ketiga, kelima, dan ketujuh.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai alternatif penyembuhan ulkus traumatik menggunakan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*).



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Menurut Dwi dan Istikhomah (2010), Tanaman kersen adalah pohon yang memiliki buah kecil yang manis. Masyarakat lebih mengenalnya sebagai buah ceri. Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah: *Datiles*, *Aratiles*, *Manzanitas* (Filipina), *Khoom sômz*, *Takhôb* (Laos), *Krâkhôb barang* (Kamboja) dan *Kerukup siam* (Malaysia). Selain itu dikenal juga sebagai *Capulin blanco*, *Cacaniqua*, *niguito* (bahasa Spanyol), *Jamaican cherry*, *Panama berry*, *Singapore cherry* (Inggris) dan *Japanse kers* (Belanda), kemudian nama tersebut diambil menjadi kersen atau talok dalam bahasa Indonesia. Tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) tergolong pohon yang kecil hingga sedang, tinggi mencapai 12 meter, pohonnya berupa perdu yang besar, batang lurus dan cabang relatif pendek (Kosasih, 2013).

Gambar 1. Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)



Sumber : Leonardo, 2015

Menurut Tjitrosoepomo (1991), tanaman kersen memiliki taksonomi sebagai berikut (Sari, 2012) :

Kerajaan	: Plantae (Tumbuhan)
Divisi	: Spermatophyta (Tumbuhan biji)
Anak Divisi	: Angiospermae (Tumbuhan biji tertutup)
Kelas	: Dicotyledoneae (Tumbuhan biji belah/ dikotil)
Anak Kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Malvales / Columniferae
Suku	: Elaeocarpaceae
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura L.</i>

Tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) berasal dari Amerika tropis (Meksiko selatan, Karibia sampai ke Peru dan Bolivia). Pada akhir abad ke-19, tanaman ini mulai memasuki negara Filipina hingga tersebar diseluruh negara tropis yaitu Asia. Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*) tersebar hingga setengah bagian barat Semenanjung Malaysia, Sumatra, Jawa dan Kalimantan. Tanaman ini tumbuh secara liar di tempat terbuka, tepi jalan, tepi sungai juga dataran rendah yang drainasenya baik dan tanah liat berpasir, tumbuh mengelompok, umumnya tumbuh pada ketinggian hingga 1000 mdpl serta tumbuh baik pada tanah pH 5,5-6,5. Tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) banyak ditemui di kota maupun desa (Kosasih, 2013). Daun kersen memiliki ciri-ciri yaitu tunggal, berseling, bulat telur, memiliki panjang 6-10 cm, ujung dan pangkal daun berbentuk runcing, tepi daun bergigi, tekstur daun berbulu, menyirip, hijau dan

mudah layu. Ranting dari tanaman kersen memiliki rambut-rambut halus di permukaannya (Nurhasanah, 2012).

2.1.1 Manfaat Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Tanaman kersen (*Muntingia calabura L.*) telah dimanfaatkan masyarakat sejak lama. Masyarakat menggunakan tanaman ini sebagai alternatif pengobatan seperti obat batuk, sakit kuning, dan asam urat (Isnarianti, 2013). Selama ini pohon kersen digunakan sebagai peneduh dan masyarakat juga menyukai buah kersen (Pramono dan Santoso, 2014). Daun kersen biasanya digunakan masyarakat sebagai obat luka bakar. Cara membuatnya yaitu dengan menumbuk daun kersen secukupnya kemudian menempelkan langsung ke daerah luka bakar. Selain itu, daun kersen dapat direbus dan air rebusan tersebut digunakan untuk membersihkan luka bakar (Handayani, 2016).

Kayu dari pohon kersen mempunyai sifat yang lunak dan mudah kering, sehingga dapat digunakan sebagai kayu bakar. Kulit kayu dari pohon kersen bersifat mudah dikelupas sehingga dapat digunakan sebagai bahan tali dan kain pembalut (Sudarmanto, 2015). Berdasarkan penelitian, ekstrak metanol bunga kersen dapat menghambat pembentukan biofilm dan memiliki efek antioksidan yang tinggi (Singh *et al.*, 2017). Buah kersen mengandung senyawa flavonoid dan polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat mengurangi dampak radikal bebas (Novianti, 2015; Preethi, 2011).

2.1.2 Kandungan Zat dalam Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Daun kersen mengandung beberapa senyawa kimia sesuai dengan hasil uji fitokimia pada tabel 1, hasil uji alkaloid dinyatakan negatif yang artinya daun kersen (*Muntingia calabura L.*) tidak mengandung alkaloid dan hasil positif artinya terdapat pada flavonoid, tanin, serta saponin di dalam daun kersen (*Muntingia calabura L.*) (Sentat, 2016). Alkaloid merupakan senyawa yang bersifat basa dan seringkali beracun bagi manusia sehingga diperlukan identifikasi senyawa alkaloid lebih lanjut untuk mengetahui manfaatnya (Ningrum, 2016).

Tabel 1. Hasil Pengamatan Uji Fitokimia Serbuk Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) (Sentat, 2016)

Uji	Hasil	Indikasi
Alkaloid	1. Bening kekuningan (Uji Mayer)	(-)
	2. Bening kecoklatan (Uji Bouchardat)	(-)
	3. Endapan merah kecokelatan (Uji Dragendorf)	(-)
Flavonoid	Lapisan orange pada amil alkohol	(+)
Tanin	Warna hijau kehitaman	(+)
Saponin	Terdapat busa permanen pada lapisan atas	(+)

Keterangan : + = Terdapat dalam serbuk daun kersen

- = Tidak terdapat dalam serbuk daun kersen

Flavonoid memiliki kandungan yang terbanyak dalam serbuk daun kersen (Arum *et al.*, 2012). Sedangkan pada penelitian Zakaria *et al.* (2011), daun dan kulit batang kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung tanin, saponin, flavonoid, polifenol, flavonol (kaemferol dan kuersetin), proantosianidin, sianidin dan beberapa mioinositol. Setiap 100 gram tanaman ini memiliki kandungan: 76,3 g air, 2,1 g protein, 2,3 g lemak, 17,9 g karbohidrat, 4,6 g serat, 1,4 g abu, 125 mg kalsium, 94 mg fosfor, 0,015 mg vitamin A, 90 mg vitamin C. Nilai energinya 380 kJ/100 g (Nurhasanah, 2012). Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar. Semua tanaman hijau mengandung flavonoid (Djamil dan Zaidan, 2014). Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan. Senyawa ini dapat digunakan sebagai anti mikroba, obat infeksi pada luka, anti jamur, anti virus, anti kanker, dan anti tumor (Gafur *et al.*, 2014). Flavonoid mempunyai mempunyai efek meningkatkan vaskularisasi dan proteksi pada endotelium vaskular karena mengandung 90% diosin dan 10% hesperidin. Flavonoid juga dapat menurunkan oedem (Mawarti, 2014). Kersen merupakan tanaman yang memiliki kandungan senyawa antibakteri. Tanin, flavonoid, dan senyawa-senyawa etanolik dalam daun kersen adalah senyawa-senyawa yang diduga memiliki kemampuan sebagai antibakteri (Handayani, 2016).

Saponin memiliki ikatan glikosida yang cukup stabil, tetapi dapat putus secara kimia oleh asam kuat dalam air. Saponin untuk obat luar biasanya bersifat membersihkan (Rohyani dan Suropto, 2015). Saponin mampu memacu pembentukan kolagen yang merupakan

struktur protein dalam proses penyembuhan luka (Ariesti, 2014). Saponin dapat memicu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan meningkatkan jumlah makrofag bermigrasi ke area luka sehingga meningkatkan produksi sitokin yang akan mengaktifkan fibroblas di jaringan luka (Kusumawardhani *et al.*, 2015).

Tanin adalah senyawa organik yang sangat kompleks dan banyak terdapat pada bermacam-macam tumbuhan (Fachry *et al.*, 2012). Masduki (1996) menyatakan bahwa tanin juga mempunyai daya antibakteri dengan cara mempresipitasi protein, karena diduga tanin mempunyai efek yang sama dengan senyawa fenolik. Efek antibakteri tanin melalui reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan destruksi atau inaktivasi fungsi materi genetik (Ajizah, 2004). Kandungan tanin mempercepat penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, mempercepat penyembuhan luka serta meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler juga fibroblas (Kusumawardhani *et al.*, 2015).

2.2 Sediaan Gel

Gel umumnya merupakan suatu sediaan semi padat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid mempunyai kekuatan yang disebabkan oleh jaringan yang saling berikatan pada fase terdispersi. Zat-zat pembentuk gel digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis suppositoria. Secara luas

sediaan gel banyak digunakan pada produk obat-obatan, kosmetik dan makanan juga pada beberapa proses industri (Winarti, 2013). Salah satu bahan yang digunakan sebagai *gelling agent* yaitu natrium karboksi metil klorida (Na-CMC) (Rowe *et al.*, 2009).

Beberapa keuntungan sediaan gel yaitu kemampuan penyebarannya baik pada kulit, terdapat efek dingin yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, kemudahan pencuciannya dengan air yang baik dan pelepasan obatnya baik (Winarti, 2013).

2.3 Makrofag

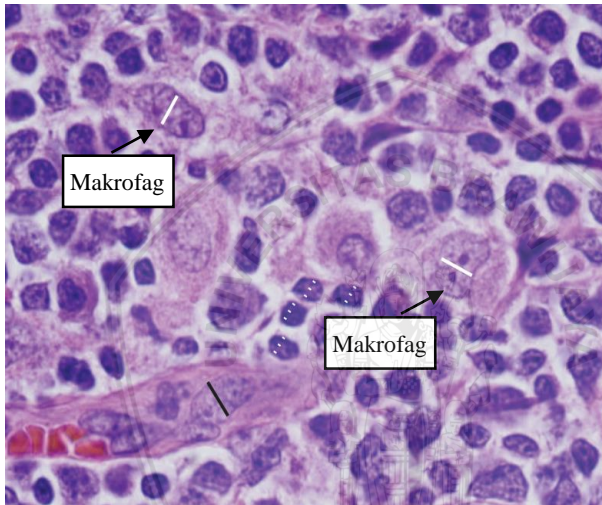
2.3.1 Struktur Makrofag

Makrofag merupakan sel fagosit yang berperan dalam penyembuhan luka. Makrofag muncul 3-5 hari setelah terjadi luka. Makrofag memfagosit matriks dan sel debris termasuk fibrin dan netrofil yang mengalami apoptosis. Makrofag juga menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan untuk proses proliferasi fibroblas dan angiogenesis (Gurtner, 2007). Makrofag umumnya berbentuk oval, mengandung granula dengan inti berbentuk bulat atau ginjal, dan berwarna keunguan. Inti sel berbentuk lebih kecil dan lebih heterokromatik dari inti fibroblas. (Ross *et al.*, 2011).

Makrofag diproduksi di sumsum tulang belakang dari sel induk mieoloid yang mengalami proliferasi dan dilepaskan ke dalam darah sesudah atau satu periode melalui fase monoblas promonosit. Monosit yang telah meninggalkan sirkulasi darah akan mengalami perubahan-perubahan untuk kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag.

Makrofag bergerak dan berdistribusi ke jaringan lain yang mengalami peradangan. Makrofag bergerak dengan gerakan amuboid apabila terjadi rangsangan (Mutiara, 2015).

Gambar 2. Gambaran Histopatologi Sel Makrofag yang Diamati di Bawah Mikroskop Cahaya dengan Perbesaran 1000x dan Menggunakan Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*



Sumber : Rizzo dan Naziri, 2012

2.3.2 Peran dalam Penyembuhan Luka

Makrofag merupakan sel yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka dengan kemampuannya memproduksi berbagai sitokin. Makrofag muncul bersamaan dengan hilangnya netrofil. Makrofag mempengaruhi apoptosis PMN. Reseptor *integrin- β* yang berperan dalam kemotaksis monosit akan mengeluarkan sinyal untuk aktivitas fagositosis makrofag (Beauchamp, 2012).

Makrofag juga memfagosit zat-zat tertentu, seperti asam amino dan gula, yang dapat membantu proses penyembuhan luka. Dalam proses fagositosis, makrofag akan menarik lebih banyak makrofag. Jumlah makrofag akan meningkat pada hari ke-3 setelah terjadinya luka dan akan menurun secara bertahap. Jumlah makrofag akan menurun pada proses proliferasi hingga keadaan luka mulai membaik yaitu ditandai tertutupnya permukaan luka (Mutiara, 2015). Peningkatan jumlah makrofag dapat mempersingkat durasi fase inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka (Demir, 2004). Selain berfungsi sebagai fagositosis, makrofag berfungsi untuk sintesa kolagen, pembentukan jaringan granulasi bersama fibroblas, memproduksi *growth factor* untuk reepitelisasi dan pembentukan pembuluh kapiler baru atau angiogenesis (Parampsi dan Soemarno, 2013).

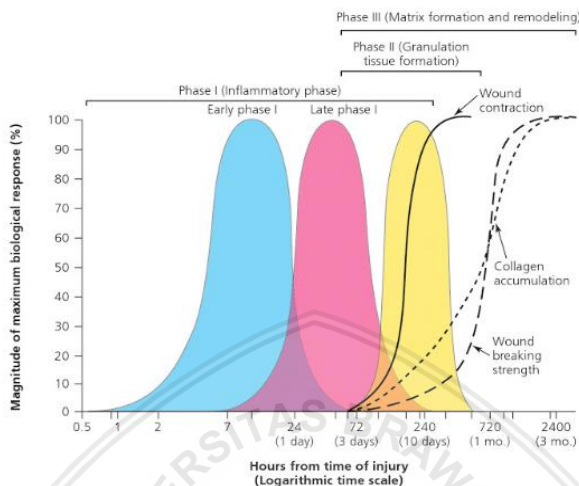
Makrofag memproduksi beberapa faktor pertumbuhan yaitu *Epidermal growth factor* (EGF) yang dihasilkan oleh platelet, makrofag, saliva, urin, susu dan plasma. Fungsi EGF adalah mitogen untuk keratinosit, menstimulasi migrasi keratinosit, dan pembentukan jaringan granulasi. *Transforming growth factor alpha* (TGF- α) yang dihasilkan oleh makrofag, limfosit T, keratinosit dan jaringan lainnya. Fungsi TGF- α sama dengan EGF, selain itu TGF- α menstimulasi replikasi hepatosit dan sel epitel tertentu. Selain itu, *platelet-derived growth factor* (isoforms A, B, C, D) atau PDGF dihasilkan oleh platelet, makrofag, sel endotel, keratinosit dan sel otot polos. Fungsi PDGF adalah kemotaksis PMN, makrofag, fibroblas dan sel otot polos. Selain itu, PDGF dapat mengaktivasi PMN, makrofag, dan

fibroblas. PDGF membantu mitogen fibroblas, sel endotel, dan sel otot polos. PDGF menstimulasi angiogenesis, kontraksi luka, dan remodelling. *Fibroblast growth factor-1* (FGF) dihasilkan oleh makrofag, sel mast, limfosit T, sel endotel, fibroblas dan jaringan lainnya. FGF berfungsi kemotaksis fibroblas, membantu mitogen fibroblas dan keratinosit, menstimulasi migrasi keratinosit, angiogenesis dan deposisi matriks.

Transforming growth factor beta (TGF- β) dihasilkan oleh platelet, limfosit T, makrofag, sel endotel, keratinosit, sel otot polos dan fibroblas. TGF- β berfungsi kemotaksis PMN, makrofag, limfosit, fibroblas dan sel otot polos. TGF- β menstimulasi migrasi keratinosit, angiogenesis, dan fibroblas. *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dihasilkan oleh makrofag, fibroblas, dan sel lainnya. Fungsi IGF-1 menstimulasi sintesis kolagen, migrasi keratinosit, dan proliferasi fibroblas.

Tumor necrosis factor (TNF) dihasilkan oleh makrofag, sel mast, dan limfosit T. TNF mengaktivasi makrofag dan berperan dalam regulasi sitokin. *Vascular endothelial cell growth factor* (VEGF) berfungsi meningkatkan permeabilitas dan mitogen sel endotel. Selain itu makrofag juga mensintesis interleukin yang dihasilkan oleh sel mast, keratinosit, limfosit dan jaringan lainnya. Interleukin memiliki banyak fungsi seperti kemotaksis PMN (IL-1) dan fibroblas (IL-4), menstimulasi sintesis MMP-1 (IL-1), angiogenesis (IL-8) dan berperan dalam regulasi sitokin (Kumar, 2007).

Gambar 3. Fase Penyembuhan Luka pada Mukosa Oral



Sumber : Andersson, 2012

2.4 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis yang kompleks tergantung oleh beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya luka (Young *et al.*, 2011). Fase penyembuhan luka di dalam rongga mulut lebih cepat dibandingkan penyembuhan luka pada kulit. Hal ini disebabkan karena daerah sekitar rongga mulut lebih lembab dibandingkan dengan kulit (Kuroki, 2009).

2.4.1 Fase Penyembuhan Luka

2.4.1.1 Hemostasis dan Inflamasi

Pada awal terjadinya luka akan terjadi perdarahan karena terputusnya pembuluh darah. Tubuh merespon perdarahan tersebut dengan proses hemostasis 1-2 jam setelah terjadi luka. Proses hemostasis melibatkan dinding pembuluh darah, platelet, dan

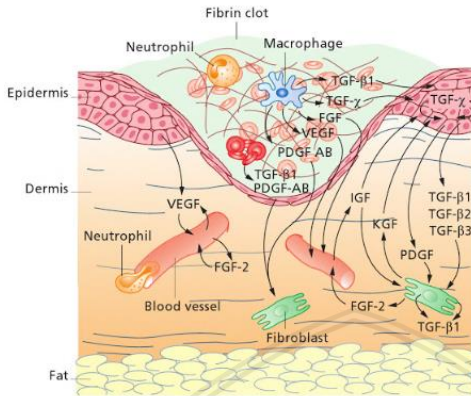
koagulasi. Platelet melakukan perlekatan pada struktur subendotel dinding pembuluh darah dan mengeluarkan *adenosine diphosphate* sehingga terjadi agregasi platelet (Lawrence, 2003). Proses terjadinya luka hingga terbentuk thrombin melalui jalur koagulasi kemudian thrombin bersama fibrin berperan dalam proses pembekuan darah. Thrombin akan menstimulasi pengeluaran sitokin proinflamasi, keadaan ini disebut fase inflamasi (Gurtner, 2007).

Fase inflamasi ditandai oleh kemerahan (rubor), panas (kalor), pembengkakan (tumor), nyeri (dolor), dan fungsiolesa. Sel utama yang berperan pada fase inflamasi yaitu *polymorphonuclear* (PMN), platelet, dan makrofag. PMN mulai nampak selama 48 jam (Lawrence, 2003). Neutrofil merupakan sel inflamasi pertama yang mulai muncul 24 jam setelah terjadi luka. Neutrofil berfungsi untuk mengeliminasi benda asing, bakteri, sel dan matriks jaringan yang rusak. Neutrofil akan mati dan difagositosis oleh makrofag (Lawrence, 2003; Eming *et al.*, 2007). Sel mast akan melepaskan senyawa aktif yang memicu proses peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga sel monosit bermigrasi ke dalam daerah luka (Eming *et al.*, 2007). Monosit akan muncul setelah 24 jam, PMN mencapai puncaknya dan akan teraktivasi menjadi makrofag (Lawrence, 2003). Makrofag mempunyai peran yang sangat penting pada fase ini (Bryant, 2012). Limfosit mempengaruhi fibroblas dengan memproduksi sitokin yaitu IL-2, faktor aktivasi fibroblas, dan sitokin inhibitor seperti TGF- β , TNF- α , IFN- γ . IFN- γ menstimulasi makrofag untuk mengeluarkan TNF- α dan IL-1 (Beauchamp, 2012).

Tabel 2. Faktor Pertumbuhan dan Sitokin yang Berperan dalam Penyembuhan Luka (Barrientos, 2008)

Faktor Pertumbuhan	Sel	Fungsi
EGF	Platelet, makrofag, fibroblas, keratinosit	Reepitelisasi
FGF-2	Keratinosit, sel mast, fibroblas, sel endotel, sel otot polos, kondrosit	Pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, pembentukan matriks dan remodelling
TGF- β	Platelet, keratinosit, makrofag, limfosit, fibroblas	Inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, pembentukan matriks dan remodelling
PDGF	Platelet, keratinosit, makrofag, sel endotel, fibroblas	Inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, pembentukan matriks dan remodelling
VEGF	Platelet, netrofil, makrofag, sel endotel, sel otot polos, fibroblas	Pembentukan jaringan granulasi
IL-1	Netrofil, monosit, makrofag, keratinosit	Inflamasi dan reepitelisasi
IL-6	Netrofil & makrofag	Inflamasi dan reepitelisasi
TNF- α	Netrofil & makrofag	Inflamasi dan reepitelisasi

Gambar 4. Fase Inflamasi



Sumber : Andersson, 2012

2.4.1.2 Fase Proliferasi

Fase proliferasi dimulai pada hari ke-2 setelah terjadi luka. Fase proliferasi terdiri dari angiogenesis, fibroblas, dan reepitalisasi. Makrofag yang teraktivasi menghasilkan beberapa sitokin seperti PDGF dan $TNF-\alpha$ yang dapat mempengaruhi fibroblas untuk menghasilkan faktor pertumbuhan keratinosis yang kemudian terjadi reepitelisasi (Gurtner, 2007).

Epitelisasi terjadi beberapa jam setelah terjadi luka. Dengan membran dasar yang utuh, sel epitel bermigrasi ke atas dalam pola normal seperti yang terjadi pada luka bakar tingkat pertama dimana sel progenitor epitel tetap utuh di bawah luka dan lapisan epidermis normal dipulihkan dalam 2-3 hari (Prakash dan Sinno, 2013). Kemudian sintesis kolagen meningkat sepanjang luka, sementara proliferasi fibroblas mengalami penurunan berturut-turut,

menyesuaikan keseimbangan antara sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler (Reinke dan Sorg, 2012).

Angiogenesis membutuhkan stimulasi faktor pertumbuhan yang dapat mengubah sel pasif menjadi aktif. Angiogenesis terbagi menjadi dua mekanisme yaitu produksi pembuluh darah baru dari sel endotel lokal dan sirkulasi stem sel progenitor. Faktor pertumbuhan yang menstimulasi produksi pembuluh darah baru dihasilkan oleh sel endotel yang mengalami cedera, makrofag, fibroblas, keratinosis dan termasuk faktor pertumbuhan vaskular endotel (VEGF). VEGF merupakan faktor pertumbuhan yang utama dalam proses angiogenesis untuk menstimulasi proliferasi dan migrasi sel endotel lokal. VEGF menarik sel progenitor ke daerah luka dan menstimulasi untuk berdiferensiasi menjadi sel endotel. Kontraksi akan terjadi ketika myofibroblas mendesak tekanan dari matriks ekstraseluler sehingga ukuran luka akan berkurang (Bryant, 2012). Fase proliferaatif berakhir dengan pembentukan jaringan granulasi. Stroma yang baru mulai memenuhi ruang yang dekat luka empat hari setelah cedera. Pembuluh darah baru memfasilitasi sel-sel untuk masuk ke daerah luka seperti makrofag dan fibroblast. Makrofag terus menyediakan faktor pertumbuhan yang merangsang angiogenesis dan fibroblas lebih lanjut. Proliferasi fibroblas akan mengalami penurunan tetapi sintesis kolagen akan mengalami peningkatan. Fibroblas adalah kunci utama dalam sintesis, deposisi, dan remodeling dari matriks ekstraseluler yang memberikan kekuatan dan zat untuk luka (Prakash dan Sinno, 2013).

2.4.1.3 Fase Maturasi (*Remodelling*)

Fase maturasi merupakan fase yang terakhir dalam proses penyembuhan luka. Fase maturasi dimulai hari ke-21 setelah terjadi luka dan berlanjut sampai 1 tahun dan kekuatan tahanan luka akan meningkat (Bryant, 2012). Tahap ini ditandai dengan pematangan elemen. Pada tahap ini, ada endapan matriks dan terjadi perubahan komposisi matriks.

Pada proses penutupan luka, tipe III kolagen mengalami degradasi dan sintesis kolagen tipe I meningkat. Selama fase maturasi, mayoritas pembuluh darah, fibroblas dan sel-sel inflamasi menghilang dari daerah luka karena terjadi proses emigrasi dan apoptosis (Gonzalez *et al.*, 2016). Fibroblas memproduksi kolagen tipe III selama fase proliferasi kemudian kolagen tipe III diganti oleh kolagen tipe I selama beberapa bulan berikutnya. Fase maturasi dapat berlangsung selama bertahun-tahun (Gurtner, 2007). Apabila pada fase maturasi regenerasi struktur jaringan tidak terbentuk sempurna maka akan meninggalkan jaringan parut saat penutupan luka (Larjava, 2012).

2.5 Ulkus Traumatik

Ulkus traumatik adalah salah satu lesi mukosa rongga mulut yang paling umum terjadi. Lesi pada rongga mulut yang mengalami cedera tersebut biasanya dapat mengakibatkan pembentukan permukaan ulserasi (Apriasari, 2012). Ulkus traumatik terbentuk akibat kehilangan lapisan epitel hingga melebihi membrana basalis

dan mengenai lamina propia yang disebabkan oleh trauma (Regezi *et al.*, 2008). Penyembuhan luka pada ulkus traumatik dapat disertai jaringan parut atau tidak disertai jaringan parut tergantung keparahan luka (Anura, 2014). Ulkus traumatik disertai rasa sakit sebagai respon inflamasi (Neville *et al.*, 2008).

Ulkus traumatik bisa disebabkan karena trauma mekanik, trauma kimia, trauma termal dan elektrik. Trauma mekanik sering terjadi di daerah yang mudah terjebak antara gigi, bibir bawah, lidah dan mukosa bukal. Selain itu juga disebabkan penggunaan gigi palsu. Lesi dapat terjadi karena adanya kebiasaan yang abnormal seperti menggigit pipi atau bibir (*mursicatio buccarum* atau *labialis*). Trauma iatrogenik seperti *cotton rolls*, tekanan dari *saliva ejector*, atau *instrument rotary* yang mengenai mukosa dapat menyebabkan terjadinya ulkus traumatik (Regezi *et al.*, 2008).

Gambar 5. Ulkus Traumatik karena Gigitan



Sumber : Regezi *et al.*, 2008

Bahan kimia juga dapat menyebabkan ulkus traumatik karena keasaman atau alkalinitas yang bertindak sebagai iritasi lokal atau alergen. Selain itu, disebabkan faktor iatrogenik. Penempatan asam asetilsalisilat untuk meredakan sakit gigi, mukosa yang terbakar atau nekrosis koagulatif pada rongga mulut yang tidak tepat serta prosedur endodontik pada prosedur *bleaching* yang menggunakan *hidrogen peroksida* 30% dapat menyebabkan terjadinya ulkus traumatik (Regezi *et al.*, 2008). Trauma kimia yang dapat menyebabkan ulkus traumatik yaitu aplikasi lokal obat (aspirin), obat-obatan rekreasi (kokain), beberapa bahan yang digunakan oleh dokter gigi, dan bahan-bahan non-farmasi (Gilveti, 2010).

Gambar 6. Ulkus Traumatik karena Aspirin



Sumber : Gilveti, 2010

Trauma termal yang menyebabkan ulkus traumatik yaitu karena faktor iatrogenik seperti penggunaan malam, hidrokoloid, atau bahan cetak kedokteran gigi. Selain itu makanan panas, biasanya karena keju

panas (pizza) terjadi di daerah palatum. (Regezi *et al.*, 2008). Makanan yang dimasak di dalam *microwave* juga dapat menyebabkan ulkus traumatik, karena bagian luar makanan terasa dingin tetapi bagian dalamnya masih panas (Neville, 2008). Trauma elektrik biasanya terjadi pada anak-anak yang suka menggigit dan mengunyah kabel listrik (Greenberg, 2008).

Gambar 7. Ulkus Traumatik karena Trauma Elektrik



Sumber : Neville *et al.*, 2008

Secara klinis ulkus traumatik akut biasanya tampak kemerahan, bengkak, disertai rasa sakit. Ulser tertutup eksudat fibrin berwarna putih kekuningan. Saat keadaan kronis, biasanya disertai sedikit rasa sakit atau tidak sakit. Ulser tertutup membran kekuningan dan tampak hiperkeratosis, biasanya disertai indurasi. Lesi berbentuk cekungan seperti kawah berdiameter 1-2 cm (Regezi *et al.*, 2008). Lesi sering terjadi di lidah, bibir, mukosa bukal, gingiva dan palatum (Neville *et al.*, 2008). Diagnosis banding dari ulkus traumatik yaitu *squamous cell carcinoma* (SCC) apabila secara histopatologi terdapat gambaran yang mengarah ke keganasan. Selain itu ulkus traumatik sering diduga sebagai penyakit lain seperti stomatitis aftosa, sifilis dan tuberkulosis

(Laskaris, 2013). Perawatan ulkus traumatik yang terpenting adalah menghilangkan faktor penyebab. Pemeriksaan biopsi diperlukan apabila lesi dicurigai mengarah ke keganasan (Regezi *et al.*, 2008). Kortikosteroid topikal digunakan secara ekstensif dalam kedokteran gigi dalam manajemen penyakit mukosa oral. Kortikosteroid topikal berkerja dengan mengikat reseptor tertentu di dalam sitoplasma sel dan modulasi beberapa transkripsi gen. Hal ini menyebabkan penekanan produksi zat-zat inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien, mengurangi produksi sitokin, *chemokines* dan meningkatkan produksi makrofag (Gupta, 2015). Contoh obat kortikosteroid yang sering digunakan yaitu *Triamcinolone acetonide* 0,1%. Kortikosteroid juga memiliki efek samping yaitu dapat menyebabkan candidiasis rongga mulut (Scully, 2006).

2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih merupakan salah satu hewan yang sering dijadikan sebagai hewan coba laboratorium karena lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, lebih cepat berkembang biak, mudah ditangani dan berukuran lebih besar sehingga dapat memudahkan pengamatan. Umumnya berat badan tikus putih yang digunakan sebagai hewan coba laboratorium yaitu 35-40 gram pada usia empat minggu dan rata-rata 200-250 gram pada usia dewasa (Maula, 2014). Tikus putih bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai kemiripan jaringan tubuh dengan manusia, dan kebutuhan gizi tikus juga hampir sama dengan manusia (Smith, 2007).

Taksonomi dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai berikut (Akbar, 2010):

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Kelas : Mammalia
 Ordo : Rodentia
 Subordo : Odontoceti
 Familia : Muridae
 Genus : Rattus
 Spesies : *Rattus norvegicus*

Gambar 8. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)



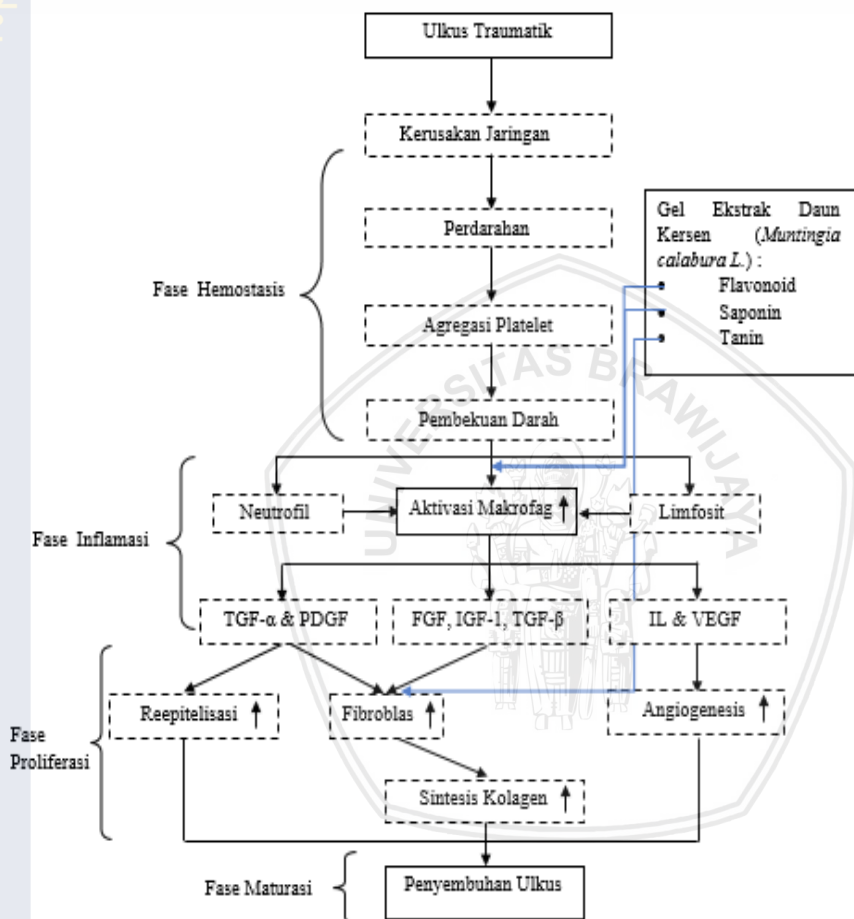
Sumber : Akbar, 2010

Tabel 3. Data Biologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Smith, 2007)

Data	Keterangan
Lama hidup	2-3 tahun, dapat sampai 4 tahun
Lama produksi ekonomis	1 tahun
Lama hamil	20-22 hari
Usia dewasa	40-60 hari
Berat dewasa	200-250 gram (dewasa)
Aktivitas	Nokturnal (malam)
Konsumsi makanan	15-30 gram/hari (dewasa)
Konsumsi minuman	20-45 ml/hari (dewasa)
Sel darah merah	$7,2-9,6 \times 10^6 / \text{mm}^3$
Sel darah putih	$5,0-13,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$

2.7 Kerangka Teori

Gambar 9. Kerangka Teori Penelitian



Keterangan :

— : variabel yang diteliti

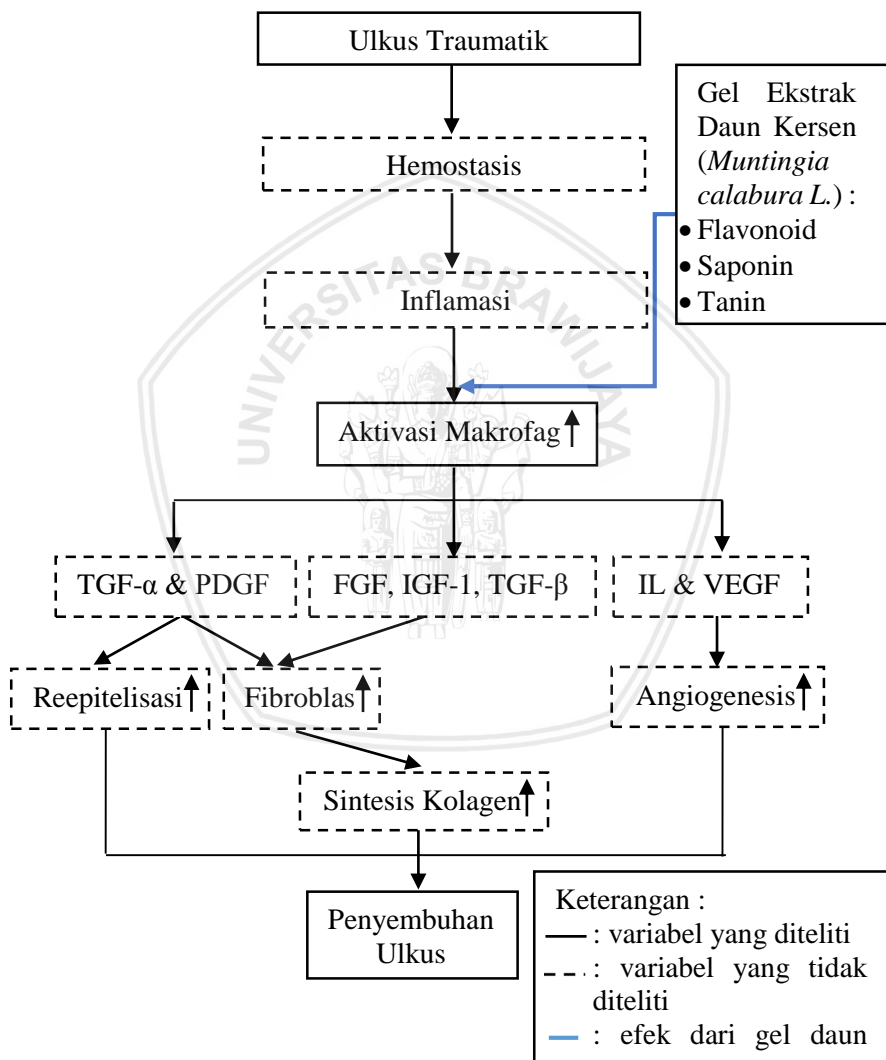
- - - : variabel yang tidak diteliti

— (blue) : efek dari gel daun kersen

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Saat terjadi ulkus traumatik, jaringan akan mengalami kerusakan disertai perdarahan. Tubuh akan merespon adanya jejas tersebut dengan suatu proses penyembuhan luka yaitu fase hemostasis dan inflamasi, proliferasi, serta maturasi. Pada fase hemostasis, platelet mengalami agregasi dan mengeluarkan *adenosine diphosphate* yang kemudian terbentuk trombin melalui jalur koagulasi. Agregasi platelet melekat pada dinding pembuluh darah sehingga perdarahan akan terhenti. Trombin menstimulasi pengeluaran mediator inflamasi yang kemudian terjadi fase inflamasi.

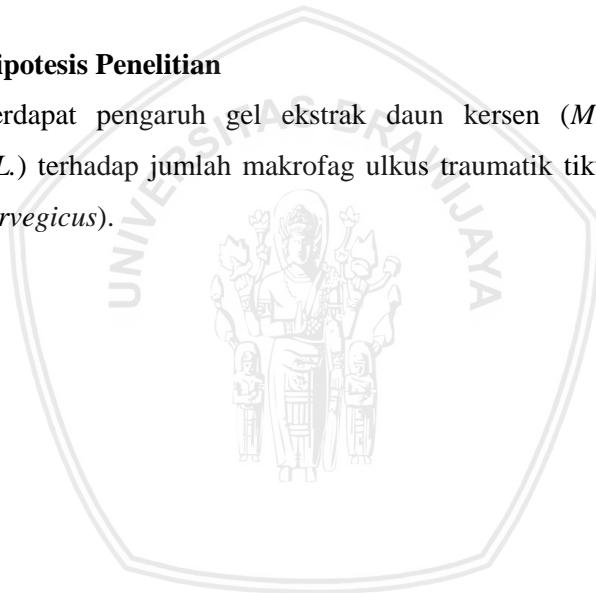
Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) mengandung beberapa senyawa kimia yang diduga berpengaruh pada proses penyembuhan luka. Senyawa tersebut yaitu flavonoid, saponin, dan tanin. Flavonoid berperan sebagai antiinflamasi yang dapat membantu meningkatkan aktivitas makrofag. Tanin dapat menghambat pengeluaran prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi pada jalur asam arakhidonat. Saponin berperan sebagai antimikroba pada pembersihan luka. Selain itu, saponin dapat meningkatkan sintesis kolagen sehingga membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Saponin dapat meningkatkan jumlah makrofag menuju daerah luka sehingga sitokin akan meningkat dan mengaktifkan fibroblas. Kandungan dari daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dapat meningkatkan aktivasi makrofag sehingga dapat memsingkat durasi inflamasi.

Pada fase inflamasi, makrofag akan teraktivasi dengan memproduksi faktor-faktor pertumbuhan yang dapat menstimulasi fase proliferasi dan maturasi. TGF- α dan PDGF dapat meningkatkan

proses reepitelisasi. TGF- α , PDGF, FGF, IGF-1 dan TGF- β dapat meningkatkan sintesis fibroblas. VEGF dan *interleukin* dapat membantu meningkatkan proses angiogenesis. Jumlah makrofag akan mengalami penurunan secara bertahap seiring proses tertutupnya luka. Pada akhir penyembuhan luka, fibroblas akan menyintesis kolagen sehingga kolagen mengalami peningkatan dan permukaan yang mengalami luka akan tertutup secara bertahap.

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

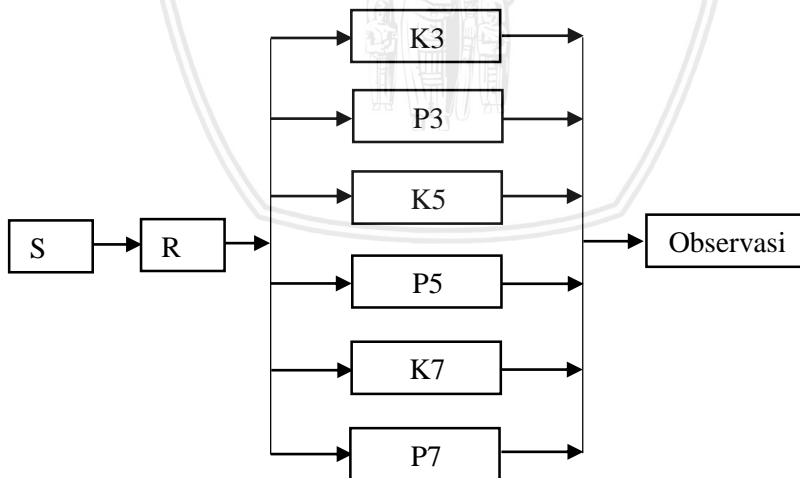


BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan dan Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah desain eksperimen murni (*True experimental*) dengan menggunakan rancangan penelitian “*Post Test Only Randomized Control Grup Design*” di laboratorium secara *In Vivo* untuk mengetahui gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) terhadap jumlah makrofag ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Hidayati, 2015). Penelitian dibagi dalam 6 kelompok dengan *three times series*. Sampel dipilih dengan menggunakan dengan teknik “*Simple Random Sampling*”. Berikut merupakan desain penelitian:

Gambar 10. Kerangka Desain Penelitian



Keterangan:

S = Sampel

R = Random

- K3 = Kelompok kontrol tanpa diberi diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) selama 3 hari pasca ulserasi
- P3 = Kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) konsentrasi 100% yang diaplikasikan 2 kali sehari (pagi dan sore) selama 3 hari pasca ulserasi
- K5 = Kelompok kontrol tanpa diberi diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) selama 5 hari pasca ulserasi
- P5 = Kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) konsentrasi 100% yang diaplikasikan 2 kali sehari (pagi dan sore) selama 5 hari pasca ulserasi
- K7 = Kelompok kontrol tanpa diberi diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) selama 7 hari pasca ulserasi
- P7 = Kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) konsentrasi 100% yang diaplikasikan 2 kali sehari (pagi dan sore) selama 7 hari pasca ulserasi

4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang berumur 3 bulan dengan berat 150–200 gram.

Jumlah sampel penelitian dihitung menggunakan rumus Federer adalah sebagai berikut:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(6-1) \geq 15$$

$$(n-1) 5 \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = jumlah sampel penelitian

Pada penelitian ini digunakan 4 ekor tikus dengan 1 ekor tikus cadangan pada setiap kelompok untuk mengurangi *Lost Of Sample* ditengah – tengah penelitian karena tikus putih mati sehingga diperlukan 30 ekor tikus untuk penelitian ini.

Kriteria inklusi (Tambunan *et al.*, 2014) :

- a. Tikus putih galur Wistar keturunan murni
- b. Berjenis kelamin jantan (untuk menghindari pengaruh hormonal pada tikus betina)
- c. Umur 3 bulan (dewasa)
- d. Berat badan 150-200 gram
- e. Keadaan umum tikus sehat yang ditandai dengan pergerakan aktif, mata jernih, dan bulu mata tebal berwarna putih mengkilap.

Sedangkan kriteria eksklusi dalam pemilihan sampel yaitu tikus yang mati selama penelitian berlangsung (Lailani, 2013).

4.3 Variabel Penelitian

- a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gel ekstrak daun kersen (*Muntingia Calabura L*).

- b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah makrofag

c. Variabel Kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah jenis tikus, jenis kelamin, umur, berat badan, makanan dan minuman yang dikonsumsi objek penelitian, kebersihan kandang hewan coba dan aplikasi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia Calabura L.*).

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Balai Matera Medika Batu untuk pembuatan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*), Laboratorium Parasitologi Klinik untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada hewan coba, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan sediaan histologi. Penelitian ini berlangsung selama 2 bulan yaitu pada bulan Agustus - September 2018.

4.5 Alat dan Bahan/Instrumen Penelitian

1. Alat dan Bahan untuk Perawatan dan Pembuatan Makanan Tikus

Perawatan tikus menggunakan bak plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm, masing-masing bak plastik terdiri dari 2 tikus. Disediakan botol air, sekam, tutup bak dari kawat serta pakan tikus. Pakan tikus berupa pakan pelet dengan jumlah pakan 40 gram setiap tikus yang diberikan sehari sekali.

2. Alat Penimbang Berat Badan Tikus

Untuk mengukur berat badan tikus menggunakan timbangan digital *Centaurus CTR 30P*

3. Alat dan Bahan untuk Pembuatan Ulkus

Tikus putih jantan umur 3 bulan dengan berat 150-200 gram, semen stopper, bunsen, pinset, kapas, *alkohol swab*, masker, sarung tangan dan ketamin.

4. Alat dan Bahan Pembuatan Gel Ekstrak Daun Kersen

(*Muntingia calabura L.*)

Serbuk daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 1 kg, etanol 70%, *aquadest*, toples dan tutup, corong gelas, timbangan analitik, kaca arloji, gelas ukur, botol plastik, *waterbath*, *erlenmeyer*, *rotary evaporator*, *beaker glass*, *shaker digital*, alkohol meter, Na-CMC 5%, *gliserin*, *propilenglikol*, *metil paraben*, tabung steril, batang pengaduk, masker dan sarung tangan.

5. Alat dan Bahan Perlakuan

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) usia 3 bulan dengan berat 150-200 gram yang diinduksi panas menggunakan ujung semen stopper kedokteran gigi sehingga terbentuk ulkus pada mukosa labial kanan atas, ketamin, gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*), spuit, *cotton bud*, masker dan sarung tangan.

6. Alat dan Bahan Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat

Ketamin, *scalpel*, *object glass*, *cover glass*, *microtome*, mesin *tissue tex processor*, *tissue cassette*, *paraffin* blok, *entellan*, rak khusus

pewarnaan, oven 70-80° C, *formalin* 10%, alkohol (70%, 80%, 96%), alkohol absolut, alkohol asam 1%, *xylol*, *parafin cair*, larutan *hematoksilin* dan *eosin*, *lithium carbonat*.

7. Alat dan Bahan Analisis Histologi

Preparat, *slide glass*, minyak emersi dan mikroskop cahaya.

4.6 Definisi Operasional

1. Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) adalah gel yang dibuat dari ekstrak daun kersen menggunakan teknik maserasi dengan pelarut etanol 70% kemudian hasil ekstrak daun kersen 100% dijadikan gel dengan menggunakan Na-CMC 5%. Serbuk daun kersen didapatkan dan diidentifikasi di Balai Materia Medika Batu (Sentat, 2016).

2. Ulkus Traumatik

Ulkus traumatik adalah lesi yang didapatkan dengan cara memanaskan semen stopper kedokteran gigi yang telah dipanaskan menggunakan bunsen kemudian diletakkan pada mukosa labial kanan atas tikus yang sebelumnya dianestesi menggunakan ketamin 0,2 ml kemudian dibiarkan selama satu hari sampai terbentuk lesi bulat, berwarna putih dengan sentral kekuningan yang berisi eksudat fibrinosa dengan tepi kemerahan (Mendrofa *et al.*, 2014).

3. Perhitungan Jumlah Makrofag

Perhitungan jumlah makrofag adalah perhitungan sel makrofag pada preparat menggunakan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* dilihat dari lima lapang pandang. Makrofag akan tampak tidak teratur pada

bagian tepinya, mengandung granula dengan inti berbentuk bulat atau ginjal, dan berwarna keunguan. Inti sel berbentuk lebih kecil dan lebih heterokrimatik dari inti fibroblas yang tampak dibawah mikroskop cahaya dan *software* dengan perbesaran 40 kali (Ross *et al.*, 2011).

4.7 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data

1. Persiapan Hewan Coba

Tikus diadaptasikan selama 7 hari dalam bak plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm dan disediakan botol air, sekam serta tutup bak dari kawat. Selama masa adaptasi, kebutuhan makan tikus berupa pelet dan kebutuhan minum berupa air harus dijaga. Berat badan masing-masing tikus ditimbang dan dikelompokkan menjadi 6 kelompok secara acak dengan jumlah masing-masing kelompok 4 ekor. Berat badan ideal tikus yaitu 150-200 gram.

2. Pembuatan Ulkus Traumatik pada Mukosa Labial Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Panas

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang usia 3 bulan yang dibagi dalam 6 kelompok yaitu K3, P3, K5, P5, K7 dan P7. Tikus diadaptasikan di laboratorium dan diberi pakan selama 7 hari. Setelah masa adaptasi, tikus diusap dengan *alcohol swab* kemudian dilakukan anestesi menggunakan ketamin sebanyak 0,2 ml. Pembuatan lesi menggunakan semen stopper berdiameter $\pm 1-1,5$ mm yang telah dipanaskan dengan bunsen selama ± 60 detik dan diletakkan pada mukosa labial kanan atas tikus tanpa penekanan hingga mencapai kedalaman $\pm 0,5$ mm. kemudian tikus diberikan

novalglin 500 mg/ml secara intraperitoneal dengan dosis 0,3 ml sebanyak satu kali pasca perlakuan (Rezeki dkk., 2017).

3. Pembuatan Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)
 - a. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) didapatkan dari Balai Materia Medika Batu dalam bentuk serbuk sebanyak 1 kg
 - b. Serbuk direndam dengan pelarut etanol 70% selama 24 jam
 - c. Dikocok dengan *shaker digital* lalu dibiarkan selama 24 jam sampai mengendap
 - d. Saring ekstrak cair dengan penyaring kain dan tampung ekstrak dengan *erlenmeyer*
 - e. Remaserasi menggunakan pelarut etanol 70% sampai filtrat yang dihasilkan lebih jernih untuk mendapatkan zat aktif daun kersen
 - f. Hasil ekstrak pertama sampai dengan terakhir dijadikan satu dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* selama 5 jam untuk memisahkan pelarut dan zat aktif. Larutan etanol akan menguap dan terpisah dengan zat aktif.
 - g. Hasil ekstrak diuapkan diatas *waterbath* selama 2 jam kemudian dimasukkan ke dalam botol plastik.
4. Pembuatan Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)
 - a. Pembuatan gel ekstrak daun kersen diawali dengan mengembangkan *gelling agent* (Na-CMC) dalam 3,1 ml air pada suhu 70°C
 - b. Diaduk hingga membentuk gel dan jangan sampai ada yang menggumpal

- c. *Metil paraben* dilarutkan dalam *gliserin* kemudian ditambahkan *propilenglikol* kemudian aduk hingga homogen
- d. Masukkan campuran tersebut ke dalam basis gel
- e. Tambahkan ekstrak daun kersen dan air 3,1 ml ke dalam basis gel yang telah terbentuk dan aduk hingga homogen
- f. Lakukan pengecekan pH pada sediaan gel sampai mendekati pH 7. (Istiana, 2016)

Tabel 4. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) (Rowe *et al.*, 2009)

Bahan	Konsentrasi Bahan dalam Formula (%)	Jumlah (gram)
Ekstrak kental	50	10,5
Na-CMC	5	1,05
<i>Gliserin</i>	10	2,1
<i>Propilenglikol</i>	5	1,05
<i>Metil paraben</i>	0,15	0,03
<i>Aquadest</i>	29,85	6,27

5. Pengaplikasian Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

Setelah ulkus terbentuk pada hari ke-1 pasca ulserasi, pada kelompok kontrol tidak dilakukan pengaplikasian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) sedangkan pada kelompok perlakuan dilakukan pengaplikasian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia*

calabura L.) dua kali sehari. Aplikasi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dilakukan pada mukosa labial kanan atas tikus sebanyak 0,05 ml diukur menggunakan spuit. Pengaplikasian menggunakan *cotton bud* yang steril pada jam 07.00 WIB dan 17.00 WIB selama 7 hari. Pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7, tikus dari masing-masing kelompok didekaputasi dan diambil jaringan ulkus untuk pembuatan preparat.

6. Pengambilan Jaringan

Pengambilan jaringan dilakukan pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 setelah diberi perlakuan. Sebelum pengambilan jaringan, dilakukan dekaputasi pada tikus dengan cara euthansia menggunakan ketamin dosis lethal. Tikus dipastikan tidak bernafas dan tidak bergerak kemudian diusap menggunakan *alcohol swab* pada jaringan ulkus. Pengambilan jaringan ulkus menggunakan *scalpel* dengan ketebalan $\pm 2-3$ mm. Sampel dimasukkan ke dalam *tissue cassette* yang sudah diberi label dan berisi larutan formalin 10% minimal 7 jam sebelum dilakukan proses pengerjaan berikutnya. Jaringan diproses menggunakan mesin *Automatic Tissue Tex Processor* hingga alarm berbunyi. Setelah dilakukan pengambilan jaringan, tikus dikuburkan dengan layak oleh petugas Laboratorium Parasitologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya kedalam lubang berukuran 100 cm x 30 cm x 50 cm.

7. Pembuatan Sediaan Histologis

a. Proses Pengeblokan dan pematangan jaringan

Setelah dilakukan pengambilan jaringan ulkus, jaringan diangkat dari mesin *Automatic Tissue Tex Processor*.

Jaringan diblok/dicetak dengan *parafin* sesuai label jaringan kemudian aringan dipotong menggunakan alat *microtome* dengan ketebalan 3-5 mikron

b. Proses Deparafinisasi

Setelah jaringan disayat/dipotong dengan ketebalan 3-5 mikron, jaringan dimasukkan ke dalam oven selama 30 menit dengan suhu panas 70-80°C. Jaringan dimasukkan ke dalam 2 tabung yang berisi larutan *xylol* masing-masing selama 20 menit kemudian dimasukkan ke dalam 4 tabung yang berisi alkohol masing-masing selama 3 menit (Hidrasi) dan yang terakhir dicuci dengan air yang mengalir selama 15 menit.

c. Proses Pewarnaan (HE)

Object glass dimasukkan ke dalam larutan *harris hematoxylin* selama 10-15 menit kemudian cuci dengan air yang mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan ke dalam alkohol asam 1% 2-3 celup. Selanjutnya *object glass* dimasukkan ke dalam cairan *lithium carbonat* 3-5 celup. Setelah itu *object glass* dimasukkan ke dalam cairan *eosin* selama 10-15 menit.

d. Alkohol bertingkat

Object glass dimasukkan ke dalam alkohol dari konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi untuk menghilangkan kelebihan cat yaitu alkohol 70% selama 3 menit, alkohol 80% selama 3 menit, alkohol 96%

selama 3 menit dan yang terakhir dimasukkan ke dalam alkohol absolut selama 3 menit.

e. Penjernihan (*Clearing*)

Object glass dimasukkan ke dalam larutan *xylol* selama 15 menit sebanyak 2 kali untuk penjernihan.

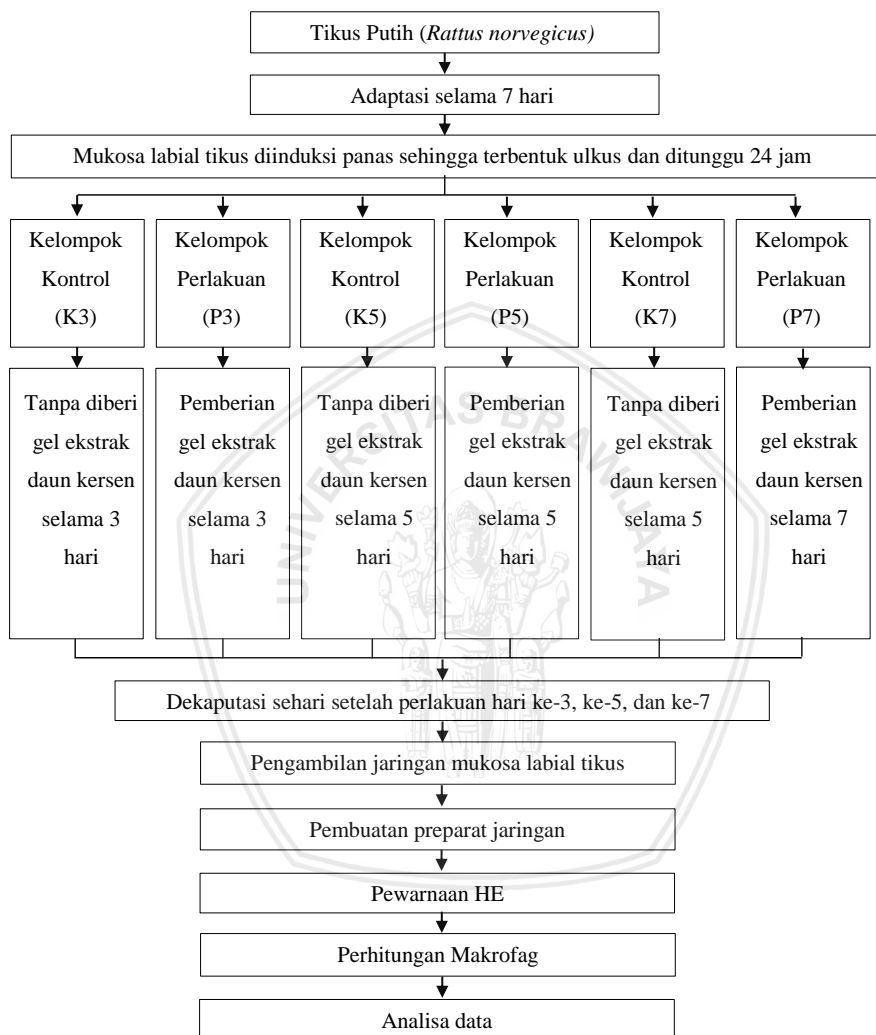
f. *Mounting*

Object glass ditutup dengan *cover glass* dengan menggunakan perekat *entelan* dan dibiarkan kering pada suhu ruangan kemudian dilakukan pengamatan di bawah mikroskop cahaya.

4.8 Identifikasi Makrofag

Data diperoleh dengan cara menghitung banyaknya jumlah makrofag yang diamati pada preparat biopsi eksisi jaringan pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 setelah pembuatan ulkus dengan perwarnaan *hematoxylin* dan *eosin*. Setiap preparat diteteskan minyak emersi sebelum pengamatan di mikroskop cahaya. Makrofag akan tampak tidak teratur pada bagian tepinya, mengandung granula dengan inti berbentuk bulat atau ginjal, dan berwarna keunguan. Inti sel berbentuk lebih kecil dan lebih heterokrimatik dari inti fibroblas. (Ross *et al.*, 2011). Perhitungan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dan *software* OLYVIA yang dilihat dari lima lapang pandang dengan perbesaran 40 kali.

4.9 Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 11. Kerangka Operasional Penelitian

4.10 Analisa Data

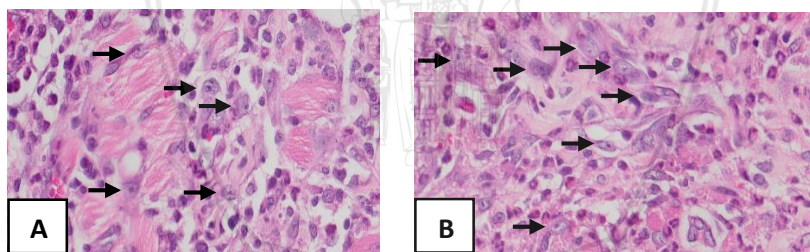
Data yang diperoleh berdasarkan jumlah perhitungan makrofag dilakukan analisis statistika menggunakan program *Statistical Product of Service Solution* (SPSS). Uji normalitas untuk mengetahui data berdistribusi normal atau tidak dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena besar sampel ≤ 50 . Uji homogenitas ragam untuk mengetahui homogenitas variasi data masing-masing kelompok menggunakan *Levene's test*. Apabila data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan homogenitas ragam terpenuhi ($p > 0,05$) maka menggunakan uji-T tidak berpasangan untuk mengetahui kemaknaan perbedaan antar kelompok. Setelah itu dilanjutkan uji korelasi *Pearson* untuk mengetahui hubungan antar kelompok dan uji regresi untuk mengetahui seberapa besar pengaruhnya. Apabila data penelitian tidak berdistribusi normal dan tidak homogen, maka dilakukan uji non parametrik menggunakan uji *Mann Whitney*.

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

1.1 Hasil Penelitian

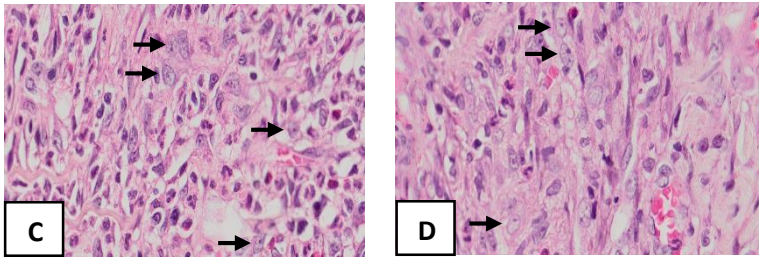
Sampel penelitian didapatkan dengan mengambil jaringan mukosa tikus putih yang didekaputasi pada hari ke-3 (K3 dan P3), hari ke-5 (K5 dan P5), dan ke-7 (K7 dan P7). Setelah itu dilakukan pembuatan preparat menggunakan pewarnaan *Hematoxylin* dan *Eosin*. Pengamatan preparat menggunakan *software* OLYVIA dengan perbesaran 40 kali, didapatkan gambaran makrofag yang bulat, tidak teratur pada tepinya, mengandung granula dengan inti berbentuk bulat atau ginjal dan berwarna keunguan (Ross *et al*, 2011).

Gambar 12. Gambaran Makrofag dengan Pengecatan HE dan Perbesaran 40x. (A) Kelompok K3, (B) Kelompok P3



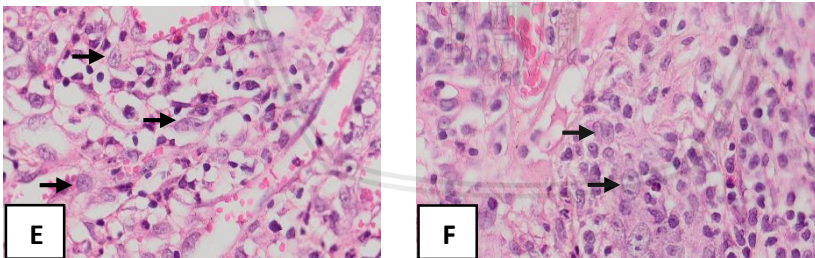
Pada kelompok K3 didapatkan perhitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 42,25. Sedangkan kelompok P3 didapatkan perhitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 64,75. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag paling banyak pada hari ke-3 yaitu kelompok perlakuan 3 dan jumlah makrofag paling sedikit pada hari ke-3 yaitu kelompok kontrol 3 (Gambar 12).

Gambar 13. Gambaran Makrofag dengan Pengecatan HE dan Perbesaran 40x. (C) Kelompok K5, (D) Kelompok P5



Pada kelompok K5 didapatkan perhitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 42. Sedangkan kelompok P5 didapatkan perhitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 22,25. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag paling banyak pada hari ke-5 yaitu kelompok kontrol 5 dan jumlah makrofag paling sedikit pada hari ke-5 yaitu kelompok perlakuan 5 (Gambar 13).

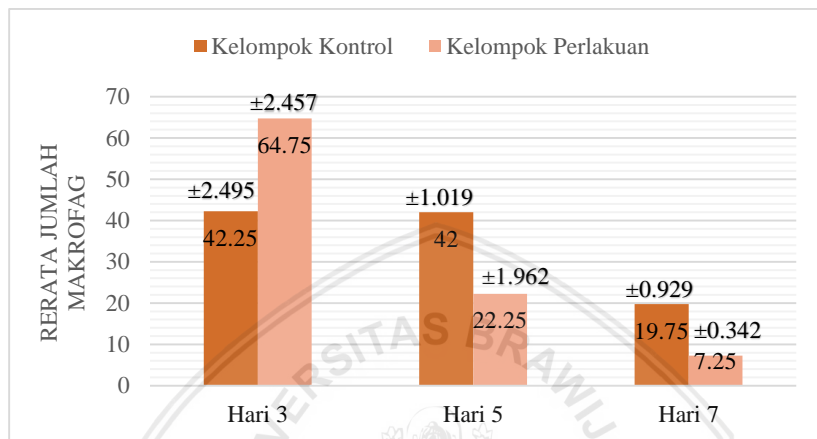
Gambar 14. Gambaran Makrofag dengan Pengecatan HE dan Perbesaran 40x. (E) Kelompok K7, (F) Kelompok P7



Pada kelompok K7 didapatkan perhitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 19,75. Sedangkan kelompok P7 didapatkan perhitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 7,25. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag paling banyak pada hari ke-7

yaitu kelompok kontrol 7 dan jumlah makrofag paling sedikit pada hari ke-5 yaitu kelompok perlakuan 7 (Gambar 14).

Gambar 15. Diagram Perbandingan Rerata Jumlah Makrofag



Berdasarkan gambar 15, didapatkan bahwa jumlah makrofag mengalami penurunan secara bertahap. Jumlah makrofag paling banyak yaitu pada kelompok perlakuan hari ke-3 dan jumlah makrofag paling sedikit yaitu pada kelompok perlakuan hari ke-7. Hal ini diakibatkan adanya pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada kelompok perlakuan sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus traumatik.

5.2 Analisa Data

Data hasil penelitian berupa jumlah makrofag dianalisis menggunakan metode uji-T tidak berpasangan. Sebelum dilakukan uji-T tidak berpasangan, dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas ragam.

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk*. Uji normalitas terpenuhi apabila nilai signifikansi hasil penghitungan $p > 0,05$. Berdasarkan perhitungan analisa data, nilai signifikansi menunjukkan $p = 0,185$. Apabila dibandingkan dengan $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 sehingga uji normalitas terpenuhi dan data tersebut berdistribusi normal.

5.2.2 Uji Homogenitas Ragam

Uji homogenitas ragam menggunakan *Levene's test*. Uji homogenitas terpenuhi apabila nilai signifikansi hasil penghitungan $p > 0,05$. Berdasarkan hasil perhitungan analisa data, nilai signifikansi menunjukkan $p = 0,116$. Apabila dibandingkan dengan $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 sehingga uji homogenitas terpenuhi dan data tersebut homogen.

5.2.3 Uji-T Tidak Berpasangan

Apabila data berdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan uji-T tidak berpasangan. Uji-T tidak berpasangan dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata dua kelompok yang tidak berpasangan. Apabila nilai signifikansi *two tailed* $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok. Apabila nilai signifikansi *two tailed* $p > 0,05$ maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok. Hasil perhitungan didapatkan sebagai berikut:

Tabel 6. Hasil Uji-T Tidak Berpasangan

Kelompok	Kelompok pembeding	Sig two tailed	Keterangan
K3	P3	0,042	Signifikan
	K5	0,972	Tidak signifikan
	P5	0,045	Signifikan
	K7	0,015	Signifikan
	P7	0,000	Signifikan
P3	K5	0,014	Signifikan
	P5	0,002	Signifikan
	K7	0,000	Signifikan
	P7	0,000	Signifikan
K5	P5	0,012	Signifikan
	K7	0,001	Signifikan
	P7	0,000	Signifikan
P5	K7	0,313	Tidak signifikan
	P7	0,024	Signifikan
K7	P7	0,002	Signifikan

Berdasarkan tabel 6, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok K3 dibandingkan dengan kelompok P3, P5, K7 dan P7 tetapi tidak signifikan dibandingkan dengan kelompok K5. Pada kelompok P3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K5, P5, K7 dan P7. Kelompok K5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P5, K7, dan P7. Kelompok P5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P7 tetapi tidak signifikan dibandingkan dengan kelompok K7. Sedangkan pada kelompok K7 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P7.

5.2.4 Uji Korelasi Pearson dan Uji Regresi

Uji Korelasi Pearson digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya korelasi antara pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag. Apabila nilai signifikansi $p < 0,05$ maka terdapat korelasi antara dua kelompok. Apabila nilai signifikansi $p > 0,05$ maka tidak terdapat korelasi antara dua kelompok. Uji regresi digunakan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Pada penelitian ini untuk mengetahui seberapa besar pengaruh pemberian ekstrak daun kersen terhadap jumlah makrofag. Hasil perhitungan analisa data didapatkan sebagai berikut:

Tabel 7. Uji Korelasi Pearson pada Kelompok Perlakuan

Correlations

		makrofag	hari
makrofag	Pearson Correlation	1	-.917**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	12	12
hari	Pearson Correlation	-.917**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	12	12

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabel 8. Uji Regresi pada Kelompok Perlakuan

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.917 ^a	.841	.825	2.24001

a. Predictors: (Constant), hari

Berdasarkan tabel 7, menunjukkan bahwa $p=0,000$ sehingga nilai signifikansi kurang dari 0,05 yang artinya terdapat korelasi yang sempurna antara pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan jumlah makrofag yang terbentuk. Semakin lama gel ekstrak daun kersen yang diberikan maka jumlah makrofag akan semakin menurun sehingga akan mempercepat proses penyembuhan luka. Sifat korelasinya yaitu negatif yang artinya jumlah makrofag mengalami penurunan dari hari ke-3 hingga hari ke-7. Berdasarkan

tabel 8, didapatkan koefisien determinasi R-square sebesar 0,917 yang artinya pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh sebesar 84,1% terhadap jumlah makrofag yang terbentuk.

5.3 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol K3, K5, K7 dan kelompok perlakuan P3, P5, P7. Lesi ulserasi tampak putih disertai eksudat fibrinosa yang kekuningan dan tepi kemerahan. Hal ini sesuai dengan penelitian Mendrofa *et al* (2015) dan Rezeki *et al* (2017) bahwa lesi ulseratif akan berwarna putih kekuningan dikelilingi batas kemerahan.

Pembuatan ekstrak daun kersen (*Muntingia Calabura L.*) menggunakan metode maserasi karena teknik ini mudah dilakukan dan dapat menarik senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Susanti *et al* (2015) bahwa metode maserasi mempunyai kelebihan yaitu mudah pengerjaannya dan menggunakan alat yang sederhana. Penelitian yang dilakukan Sulaksono *et al* (2012) menunjukkan bahwa flavonoid tidak tahan panas sehingga metode maserasi merupakan metode yang tepat karena diproses sesuai suhu kamar. Proses pembuatan ekstrak menggunakan pelarut etanol 70% karena aman, tidak beracun, dan bersifat polar (Azis *et al.*, 2014). Hasil akhir pembuatan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) didapatkan konsentrasi ekstrak 100%.

Pembuatan sediaan gel ekstrak daun kersen menggunakan basis gel berupa Na-CMC. Na-CMC bersifat netral, jernih, dan dapat mengikat kuat zat-zat aktif yang terdapat dalam ekstrak (Appono *et al.*, 2014). Keuntungan sediaan gel topikal yaitu nyaman dipakai, mudah meresap, memberi rasa dingin, dan tidak lengket (Rismana *et al.*, 2013).

Hasil penelitian berdasarkan perhitungan analisa data menggunakan uji-T tidak berpasangan. Perbandingan kelompok K3 dan P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu rata-rata jumlah makrofag kelompok kontrol hari ke-3 lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan hari ke-3. Hal ini dikarenakan pada kelompok P3 diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang memiliki kandungan saponin sebagai pemicu terbentuknya *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan meningkatkan jumlah makrofag bermigrasi ke area luka. Jumlah makrofag pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) di hari ke-3 menunjukkan adanya fase inflamasi yang dimulai di hari ke-3. Hal ini sesuai dengan penelitian Hartini *et al* (2015) bahwa peningkatan makrofag pada hari ke-3 karena adanya infiltrasi sel inflamasi ke daerah luka sehingga makrofag menjadi aktif dengan jumlah yang berlipat.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok yaitu pada K5 dengan P5 dan K7 dengan P7. Makrofag mengalami penurunan pada hari ke-5 dan ke-7. Hal ini dikarenakan pada hari ke-5 mencapai akhir fase inflamasi dengan

mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin seperti EGF, TGF- β , PDGF, VEGF, TNF- α , IL-1 dan IL-6 yang akan merangsang pembentukan fibroblas sehingga akan terjadi fase proliferasi. Penelitian serupa yang dilakukan Hesketh *et al* (2017) menunjukkan penurunan jumlah makrofag pada hari ke-5 karena sitokin (IL-10) dan *growth factor* (PDGF- β dan TGF- β) mencapai level tertinggi sehingga sel fibroblas meningkat dan mengeluarkan kolagen untuk pembentukan jaringan baru. Hal ini didukung pula penelitian oleh Hidayati *et al* (2015) bahwa pada hari ke-5 fibroblas akan menghasilkan beberapa faktor pertumbuhan yang kemudian membentuk matriks ekstraseluler untuk penutupan luka. Sedangkan pada hari ke-7, makrofag mengalami apoptosis sehingga jumlah makrofag mengalami penurunan (Hidayat, 2012; Palumpun *et al*, 2017).

Pada kelompok P5 jika dibandingkan K7 menunjukkan hasil yang tidak signifikan sehingga tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelompok P5 dan K7. Hal ini dikarenakan kelompok P5 diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang mengandung flavonoid dan tanin berperan dalam meningkatkan pembentukan epitel, kolagen, dan pembuluh darah baru untuk penutupan luka (Palumpun *et al.*, 2017). Sehingga penyembuhan luka kelompok P5 mengalami kemajuan dibandingkan dengan kelompok K7 yang tidak diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*). Kelompok K3 dan K5 juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan, hal ini dikarenakan pada kelompok tersebut mengalami penyembuhan luka secara *self healing* sehingga penurunan makrofag

tidak sebanyak pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*).

Hasil uji korelasi *pearson* menunjukkan koefisien korelasi sebesar -0,917 dengan nilai signifikansi $p=0,000$ yang artinya terdapat hubungan yang sempurna antara pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik. Koefisien korelasi bersifat negatif artinya semakin lama diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) maka jumlah makrofag akan semakin mengalami penurunan. Uji regresi bertujuan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag. Hasil uji regresi didapatkan koefisien determinasi *R-square* sebesar 0,841 yang artinya pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh sebesar 84,1% terhadap jumlah makrofag.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

BAB VI PENUTUP

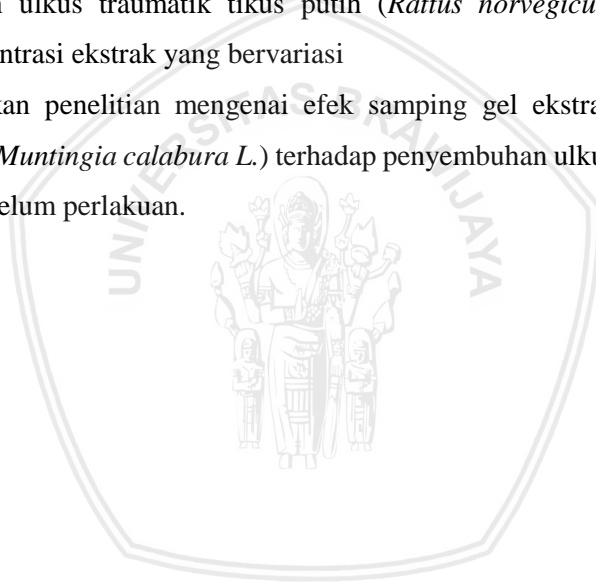
6.1 Kesimpulan

1. Pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*)
2. Jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ketiga menunjukkan rata-rata terendah pada kelompok yang tidak diberikan perlakuan dan tertinggi pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*)
3. Jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari kelima menunjukkan rata-rata tertinggi pada kelompok yang tidak diberikan perlakuan dan terendah pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*)
4. Jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ketujuh menunjukkan rata-rata tertinggi pada kelompok yang tidak diberikan perlakuan dan terendah pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*)
5. Secara keseluruhan rata-rata jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh menunjukkan rata-rata tertinggi pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia*

calabura L.) hari ketiga dan terendah pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) hari ketujuh.

6.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan konsentrasi ekstrak yang bervariasi
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek samping gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap penyembuhan ulkus traumatik sebelum perlakuan.



DAFTAR PUSTAKA

- Ajizah A. 2004. *Sensitivitas Salmonella Typhimurium terhadap Ekstrak Daun Psidium Guajava L.* Bioscientiae, 1(1): 8-31
- Akbar B. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas.* Jakarta: Adabia Press
- Ami M. 2016. *Kajian Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Batang dan Buah Kersen (Muntingia calabura L.) terhadap Bakteri Escheria coli dan Staphylococcus aureus secara in vitro.* Prosiding Seminar Nasional Biologi, 11(9): 162-166
- Andersson L., Kahnberg K.E., Progrell A., Wiley J., Sons. 2012. *Oral and Maxillofacial Surgery.* San Fransisco: Wiley-Blackwell
- Anura A. 2014. *Traumatic Oral Mucosal Lesions: A Mini Review and Clinical Update.* OHDM, 8: 255
- Appono J.V., Yamlean P., Supriati H. 2014. *Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium guajava Linn) terhadap Penyembuhan Luka yang Terinfeksi Bakteri Staphylococcus aureus pada Kelinci (Orytolagus cuniculus).* Jurnal Ilmiah Farmasi, 3(3):279-286
- Apriasari M.L. 2012. *The Management of Chronic Traumatic Ulcer in Oral Cavity.* Dental Journal, 45(2)
- Ariesti, Sunnah I., Widiantara I.G.R., 2014. *Efectiveness Test Of Kersen (Muntingia calabura L.) Leaves Extraction Ointment in The Infected Wound Healing Periods on The White Rats Infected Staphylococcus aureus*

- Arum Y., Supartono, Sudarmin. 2012. *Isolasi dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura)*. Jurnal MIPA, 35(2): 165-174
- Azis T., Febrizky S., Mario A.D. 2014. *Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Persen Yield Alkaloid dari Daun Salam India (Murraya Koenigi)*. Jurnal Teknik Kimia, 20(2):1-6
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: DepkesRI.
- Barrientos. 2008. *Growth Factors and Cytokines Wound Healing*. Wound Repair Regen, 16(5): 585-601
- Beauchamp. 2012. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders
- Bryant R. and Denise N. 2012. *Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts*. USA: Elsevier
- Demir H., Menku P., Kiranp M., Calis M., Ikizceli I. 2004. *Comparison of the Effects of Laser, Ultrasound, and Combined Laser+Ultrasound Treatments in Experimental Tendon Healing*. Lasers in Surgery and Medicine, 84-89
- Deshmukh R.A. and Bagewadi A.S. 2014. *Comparison of Effectiveness of Curcumin with Triamcinolone acetonide in The Gel Form in Treatment of Minor Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized Clinical Trial*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131385/>
- Dwi N. dan Istikhomah M. 2010. *Sirup Kersen (Muntingia Calabura L.) sebagai Alternatif Minuman Kesehatan Keluarga*. Skripsi.

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas
Negeri Yogyakarta

- Eming S., Brachvogel B., Odorisio T., Koch M. 2007. *Regulation of Angiogenesis: Wound healing as a Model*. in *Histochemistry and Cytochemistry*, 42: 115-170
- Eming S.A., Krieg T. Davidson J.M. 2007. *Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanism*. *Journal of Investigative Dermatology*, 514-525
- Fachry A.R., Sastrawan A., Svingkoe G. 2012. *Kondisi Optimal Proses Ekstraksi Tanin dari Daun Jambu Biji Menggunakan Pelarut Etanol*. *Prosiding Sntk Topi*, 69-73
- Gafur M.A., Isa I., Bialangi N. 2014. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Jamblang (Syzygium cumini)*, 1-11
- Gilveti P. and Fedele. 2010. *Traumatic Chemical Oral Ulceration: A Case Report and Review of The Literature*. *British Dental Journal*, 208(7): 297-300
- Gonzalez A., Costa T., Andrade., Medrado A. 2016. *Wound healing - A literature review*. *An Bras Dermatol*, 91(5): 614-620
- Greenberg and Glick. 2008. *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: Saunders Elsevier
- Gupta M., Pawar C.S., Gupta M. 2015. *Topical Corticosteroids: Applications in Dentistry*. *Jurnal Research Article*, 1(2): 99-101
- Gurtner G. 2007. *Wound Repair and Regeneration*. Philadelphia: Nature

- Handayani V. 2016. *Pengujian Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) terhadap Bakteri Penyebab Jerawat*. Jurnal Fitofarmaka Indonesia, 2(1):94-96
- Handayani F. dan Sentat T. 2016. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit Mencit Putih Jantan (Mus musculus)*. Jurnal Ilmiah Ibnu Sina, 1(2): 131-142
- Haniastuti T. 2009. *Penurunan Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag Mencit Setelah Distimulasi Minyak Atsiri Kencur terhadap Actinobacillus Actinomycetemcomitans*. Dentika Dental Journal, 17
- Hartini P.S., Dewi N., Hayatie L. 2015. *Ekstrak Ikan Haruan (Channa striata) Menurunkan Jumlah Makrofag pada Fase Inflamasi Proses Penyembuhan Luka*. Dentofasial, 14(1): 6-10
- Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray., Rachel Z. 2017. *Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing*. International Journal of Molecular Science, 1545(18):1-10
- Harty F and Ogston R. 1995. *Kamus Kedokteran Gigi*. Jakarta: EGC.
- Hidayati F., Agusmawanti P., Firdausy M.D. 2015. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (Zingiber officinale var. rubrum) terhadap Jumlah Sel Makrofag Ulkus Traumatikus Mukosa Mulut Akibat Bahan Kimiawi*. Odonto Dental Journal, 2(1): 51-57

- Iqbal A., Anwar N., Khan M., Gupta C.P., Rayeen H.S., Shrivastava D. 2017. *Reccurent Aphotous Stomatitis: A Case Report. The Pharma Innovation Journal*, 6(7): 908-910
- Isnarianti R., Wahyudi I.A., Puspita R.M. 2015. *Muntingia calabura L Leaves Extract Inhibits Glucosyltransferase Activity of Streptococcus mutans*. Original Article, 20(3): 59-63
- Istiana S. 2016. *Formulasi Sediaan Gel Basis Na-CMC Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata) Sebagai Penyembuh Luka Bakar Pada Kelinci*. Skripsi. Universitas Jember
- Jie Li., Chen J., Kirsner R. 2007. *Pathophysiology of Acute Wound Healing*. Clinics in Dermatology, 25
- Koraki S., Yokoo S., Hasegawa M., Komori T. 2009. *Epithelialization in Oral Mucous Wound Healing in Terms of Energy Metabolism*. Kobe Med Journal, 55(2): E5-E15
- Kosasih E. 2013. *Informasi Singkat Benih. Talok/kersen (Muntingia calabura L.)*, 154
- Kumar C. dan Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi*. 7th ed. Jakarta: EGC
- Kuntorini E.M., Fitriana S., Astuti M.D. 2013. *Struktur Anatomi dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura)*. Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung, 291
- Kuroki and Kobe. 2013. *Ephitelialization in Oral Mucous Wound Healing in Terms of Energy Metabolizm*. S.Kuroki et al., 55(2): E5-E15

- Kusumawardhani A.D., Kalsum U., Rini I.S. 2015. *Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar*. Majalah FK UB, 2(1): 16-28
- Lailani M., Edward Z., Herman R.B. 2013. *Gambaran Tekanan Darah Tikus Wistar Jantan dan Betina Setelah Pemberian Diet Tinggi Garam*. Jurnal Kesehatan Andalas, 2(3): 146-150
- Larjava H. 2012. *Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management*. India: SPy Publisher Service
- Laskaris G., 2013. *Color Atlas of Oral Diseases*. New York: Thieme Medical Publishers
- Lawrence T., Monaco, Joan. 2003. *Acute Wound Healing an Overview*. Clinical Plastic Surgery, 30: 1-12
- Leonardo. 2015. *Kersen (Muntingia calabura L.)*. <http://www.phytoimages.siu.edu>
- Maula I. 2010. Uji Antifertilitas Ekstrak N-Heksana Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas L*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Secara In Vivo. Skripsi. UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta
- Mawarti H. dan Ghofar A. 2014. *Aktivitas Antioksidant Flavonoid terhadap Perubahan Histologi Proses Penyembuhan Luka Bakar Grade II*. Jurnal Edu Health, 40(1): 33-40
- Mendrofa A.V., Karsini I., Mulawarmanti D. 2014. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Mangrove (Avicennia marina) terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatik*. Denta, 8(1): 43-50

- Mutiara G., Nurdiana, Utami Y.W. 2015. *Efektifitas Hidrogel Binahong (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) terhadap Penurunan Jumlah Makrofag pada Penyembuhan Luka Fase Proliferasi Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar Kondisi Hiperglikemia*. Majalah Kesehatan FK UB, 2(1)
- Nalin A.S., Mary J., Leukose T., Sreedhar S., Padiath S. 2016. *Traumatic Ulcer-Mimicking Squamous Cell Carcinoma*. Journal of Dental and Medical Science (IOSR-JDMS), 15(3)
- Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J.E. 2008. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Philadelphia: Saunders Elsevier
- Ningrum R., Purwanti E., Sukarsono. 2016. *Identifikasi Senyawa Alkaloid dari Batang Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa) sebagai Bahan Ajar Biologi untuk SMA Kelas X*. Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia, 3(2): 231-236
- Novianti N. dan Febrianti N. 2015. *Pengaruh Jus Buah Kersen (Muntingia Calabura L.) terhadap Gambaran Histopatologik Ginjal Mencit (Mus Musculus) yang Diinduksi Monosodium Glutamat sebagai Materi Pembelajaran SMA Kelas XI*. JUPEMASI-PBIO, 1(2): 219-223
- Nurhasanah N. 2012. *Isolasi Senyawa Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura Linn.)*. Skripsi. Jurusan Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani
- Paleri V., Staines K., Sloan P., Douglas A., Wilson J. 2010. *Evaluation of Oral Ulceration in Primary Case*. Clinical Review, 340

- Palumpun E., Wiraguna A., Pangkahila W. 2017. *Pemberian Ekstrak Daun Sirih (Piper betle.) secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Fibroblas, dan Jumlah Kolagen dalam Proses Penyembuhan Luka pada Tikus Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*. Jurnal e-Biomedik, 5(1)
- Patil A., Susmitha H.R., Basappa S., Mahesh M.S. 2016. *Drug-induced Oral Candidiasis: A Case Report*. Case Report and Review, 2(12)
- Prakash S. and Sinno H. 2013. *Complements and the Wound Healing Cascade: An Update Review*. Plastic Surgery International, (7)
- Pramono V.J dan Santoso R. 2014. *Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (Muntingia calabura) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)*. Jurnal Sain Veteriner, 32(2)
- Preethi K. 2012. *Anti-inflammatory Activity of Muntingia calabura Fruits*. Pharmacognosy Journal, 4(30): 51-56
- Regezi J.A, Sciubba J.J., Jordan R.C.K. 2008. *Oral Pathology-Clinical Pathologic Correlations*. 5th ed. St. Louis: Saunders
- Reinke J. and Sorg H. 2012. *Wound Repair and Regeneration*. Eur Surg Res, 49: 35-43
- Rezeki S., Sunnati., Vidirachmilla N. 2017. *The Effect of Noni Leaves Extract (Morinda citrifolia L) on Wound Healing Percentage of Traumatik Ulser In Oral Mucosa of Wistar Rats (Rattus norvegicus) by In Vivo*. Biomedical dan Pharmacological Journal, 10(4): 1735-1740

- Rismana E., Rosidah I., Prasetyawan., Bunga O., Erna Y. 2013. *Efektivitas Khasiat Pengobatan Luka Bakar Sediaan Gel Mengandung Fraksi Ekstrak Pegagan berdasarkan Analisis Hidroksiprolin dan Histopatologi pada Kulit Kelinci*. *Bul Penelitian Kesehatan*, 41(1): 45-60
- Rizzo K. and Mehdi N. 2012. *Diagnostic Workup of Small B Cell Lymphomas: A Laboratory Perspective*. *Hindawi Journal*, 10:1-16
- Rohyani I.S., Aryanti E., Suropto. 2015. *Kandungan Fitokimia Beberapa Jenis Tumbuhan Lokal yang Sering Dimanfaatkan sebagai Bahan Baku Obat di Pulau Lombok*. *Nilai gizi tumbuhan pangan lokal pulau Lombok*, 1(2): 388-391
- Ross M. and Wojciech. 2011. *Histology: A Text and Atlas*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier
- Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical press
- Sari C.I.P. 2012. *Kualitas Minuman Serbuk Kersen (Muntingia calabura L.) dengan Variasi Konsentrasi Maltodekstrin dan Ekstrak Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.)*. Skripsi
- Scully C., Gandolfo S., Corrozzo M. 2006. *Oral Medicine*. Philadelphia: Churchill Livingstone
- Sentat T. dan Pangestu S. 2016. *Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L) pada Mencit Putih Jantan (Mus musculus) dengan Induksi Nyeri Asam Asetat*. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(2): 147-153

- Serafini M., Peluso I., Raguzzini A. 2010. *Antioxidants and The Immune System Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents*. Proceedings of the Nutrition Society, 69: 273-278
- Shah B.N., Patel N.P., Pandya P. 2008. *Role of Leukotriene in Inflammation and Antileukotriene Therapy*. Journal of Pharmacy Research, 1(2): 114-125
- Singh R., Iye., Prasad., Deskmukh G. 2017. *Phytochemical Analysis of Muntingia calabura Extracts Possessing Anti-Microbial and Anti-Fouling Activities*. Research Article, 9(6): 826-832
- Smith and Mangkoewidjojo. 2007. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: UI Press
- Sudarmanto A. 2015. Program Pendampingan Teh Seduh dan Celup dari Daun Kersen Guna Menumbuhkan Kreatifitas Wirausaha di Kelurahan Lamper Tengah Kecamatan Semarang Selatan Kota Semarang, 15(1)
- Sulaksono F.B dan Syamsudin A.B. 2012. *Koreksi Kadar Flavonoid dan Toksisitas dalam Ekstrak Tempuyung (Sonchus arvensis) dan Pegagan (Centella asiatica)*. Konversi, 1(2): 33-42
- Sunarjo L., Salikun., Rimbyastuti. 2015. *Peranan Pasta Manggis terhadap Kesembuhan Ulkus Akibat Luka Gores*. Jurnal Riset Kesehatan, 4(2)
- Susanti N., Warditiani N., Laksyani N., Widjaja I., Rismayanati A. 2015. *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Refluks*

- terhadap Rendeman Andrografolid dari Herba Sambiloto. *Jurnal Farmasi Udayana*, 4(2):1-100
- Tambunan S., Asni E., Malik Z., Ismawati. 2014. *Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (Rattus norvegicus strain wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu*. *Jom FK*, 2(1): 1-14
- Winarti L. 2013. *Diktat Kuliah Formulasi Sedian Semisolid (Formulasi Salep, Krim, Gel, Pasta dan Suppositoria) Semester IV*. Jember: Universitas Jember
- Wynn T.A. and Vanella K.M. 2016. *Macrophages in Tissue Repair. Immunity*
- Young A. and McNaught C. 2011. *The Physiology of Wound Healing*. *Basic Science*, 29(10): 475-479
- Zaidan S. dan Djamil R. 2014. *Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Simplisia Daun Insulin (Smallanthus sonchifolius, Poepp)*, 1-10
- Zakaria Z.A., Balan T., Suppaiah V., Ahmad S., Jamaludin F. 2014. *Mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity*. *Journal of Ethnopharmacology*, 151: 1184-1193