

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Mukosa Labial**2.1.1 Definisi**

Ulkus adalah lesi yang berbentuk seperti cekungan (kawah) yang bisa terjadi pada kulit dan mukosa oral. Penggunaan istilah ulkus sering digunakan untuk menunjukkan disintegrasi jaringan yang terjadi secara lambat diikuti dengan nekrosis yang terjadi pada jaringan kutaneus atau mukosa terbuka. Lesi ulkus lebih dalam bila dibandingkan dengan lesi erosi yaitu dari lapisan basal epitelium meluas hingga lapisan dermis (jaringan ikat) (Langlais *et al.*, 2013). Suatu lingkaran merah (*inflammatory halo*) mengelilingi tepi ulkus (Scully, 2008). Tepi dari lesi ulkus mukosa dapat berbentuk bulat hingga tidak teratur namun seringkali berbentuk bulat (Langlais *et al.*, 2013).

2.1.2 Macam

Ada banyak penyakit yang menyebabkan ulkus pada mukosa labial. SAR (Stomatitis Aftosa Rekuren) dengan angka kejadian 10-25% dari populasi dan ulkus traumatik adalah kasus yang paling sering terjadi dalam bidang Ilmu Penyakit Mulut (Cawson *et al.*, 2002).

1. Ulkus Traumatik

Ulkus traumatik adalah lesi oral yang seringkali terjadi yang dapat disebabkan tambalan yang kasar, gigi patah atau tajam, alat kedokteran gigi, benda tajam dan lain-lain (Laskaris, 2013). Klasifikasi ulkus traumatik dibagi berdasarkan faktor penyebabnya antara lain:

a. Trauma Mekanik

Trauma mekanik dapat terjadi antara lain karena kontak dengan peralatan makan yang tajam, tergigit saat mengunyah, terlalu bersemangat saat menyikat gigi, berbicara bahkan tertidur. Ulkus trauma mekanik memiliki gambaran klinis berdasarkan lokasi terjadinya trauma. Pada trauma akibat penyikatan gigi terlihat erosi linear sepanjang margin gingiva. Akibat gigitan gigi dapat mengenai lidah, bibir, mukosa bukal (Neville et al., 2002).



Gambar 2.1 Ulkus Karena Trauma Mekanik (Neville *et al.*, 2002)

b. Trauma Suhu dan Elektrik

Penyebab utamanya adalah arsen dan stop kontak. Trauma elektrik dapat berakibat fatal yaitu *cardiopulmonary arrest* selain itu dapat mengakibatkan

microstomia akibat dari sulitnya membuka mulut karena jaringan parut yang muncul selama proses penyembuhan. Trauma elektrik sering terjadi karena menggigit kabel listrik sedangkan trauma suhu sering disebabkan oleh makanan yang panas masuk ke dalam rongga mulut. Dibutuhkan imunisasi tetanus untuk mencegah terjadinya infeksi (Neville et al., 2002).



Gambar 2.2 Ulkus Karena Trauma Elektrik (Neville et al., 2002)

c. Trauma Kimiawi

Trauma kimiawi adalah trauma yang disebabkan oleh bahan kimia dan obat. Bahan-bahan tersebut antara lain aspirin, sodium perborate, hydrogen peroxide, gasoline, turpentine, alkohol dan asam baterai. Penggunaan bahan kedokteran gigi seperti bahan endodontik yang bocor dapat menyebabkan kerusakan jaringan sekitar (Neville et al., 2002).



Gambar 2.3 Ulkus Karena Trauma Kimiawi, aspirin burn (Neville et al., 2002)

2.1.3 Gambaran klinis

Ulkus dimulai dengan luka seperti melepuh di jaringan mulut yang berbentuk bulat atau oval. Setelah beberapa hari, luka tersebut pecah dan menjadi berwarna putih ditengahnya dibatasi dengan tepi yang bewarna kemerahan. Bila berkontak dengan makanan dengan rasa yang tajam seperti pedas atau asam akan terasa sakit dan perih serta aliran saliva menjadi meningkat. Ulkus didalam mulut biasanya dibagian mukosa labial, mukosa bukal, lidah, dan gusi (Greenberg, 2004).

Ulkus menimbulkan rasa sakit dan rasa terbakar yang terjadi satu sampai dua hari yang kemudian menimbulkan luka di rongga mulut. Luka sangat peka terhadap gerakan lidah atau mulut sehingga rasa sakit atau rasa panas yang dirasakan ini menyebabkan kesulitan makan, minum ataupun bicara. Rasa sakit akibat ulkus biasanya akan hilang antara 7 sampai 10 hari dan lesi ini akan sembuh secara sempurna dalam waktu satu sampai dua minggu. Namun, apabila ukuran lesi cukup besar biasanya lesi membutuhkan waktu mulai dari beberapa minggu sampai beberapa bulan untuk sembuh. (Greenberg, 2004).

2.1.4 Penatalaksanaan Ulkus

Ulkus adalah penyakit yang dapat sembuh dengan sendirinya. Perawatan pada ulkus dilakukan secara simptomatik bertujuan untuk mengurangi rasa sakit, memperpendek masa perjalanan lesi, mengurangi jumlah dan besar ulkus atau mencegah munculnya lesi baru (Banuarea, 2009). Banyak obat-obatan digunakan untuk pengobatan ulkus antara lain vitamin, obat kumur antiseptik, dan *Triamcinolone acetonide* 0,1% (Marwati, 2004).

2.1.5 Proses Penyembuhan Ulkus

Ulkus adalah lesi yang berbentuk seperti cekungan (kawah) yang bisa terjadi pada kulit atau mukosa oral. Penggunaan istilah ulkus sering digunakan untuk menunjukkan disintegrasi jaringan yang terjadi pada jaringan secara lambat diikuti dengan nekrosis yang terjadi pada jaringan kutaneus atau mukosa terbuka (Langlais *et al.*, 2013). Luka adalah kerusakan dari jaringan yang dapat menimbulkan reaksi tubuh berupa peradangan (Mitchell dan Cotran, 2010). Mekanisme tubuh akan berusaha mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional sama dengan keadaan sebelumnya (Peterson, 2003).

Penyembuhan luka pada umumnya adalah suatu proses yang kompleks dan dinamis. Peterson (2003) menyatakan bahwa proses penyembuhan luka dibagi dalam 3 tahap, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.

1. Fase Inflamasi

Fase inflamasi merupakan permulaan respon reparatif tubuh yang biasanya berlangsung 3-5 hari. Fase inflamasi berkaitan erat dengan penyembuhan luka (Sudrajat, 2006). Tanda yang muncul dari fase inflamasi adalah panas (kalor), kemerahan (rubor), bengkak (tumor), serta nyeri (dolor), dan kehilangan fungsi (*functio laesa*). Tanpa adanya inflamasi, tidak akan terjadi proses penyembuhan dan luka akan tetap menjadi sumber nyeri (Sudrajat, 2006).

Dalam fase ini terjadi pengaktifan komplemen kinin, kaskade pembekuan dan pembentukan plasmin. Pembentukan kinin dan prostaglandin mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan menyebabkan

vasodilatasi yang akan menimbulkan pembengkakan dan rasa nyeri. PMN (polimorfonuklear) akan bergerak ke daerah luka sesaat terjadinya luka dan akan mencapai puncaknya pada 24-48 jam. PMN (Polimorfonuklear) akan memfagositosis bakteri yang masuk, apabila tidak terjadi infeksi PMN akan berumur pendek dan jumlahnya akan menurun dengan cepat setelah hari ke-3 (Mitchell dan Cotran, 2010).

Elemen imun seluler berikutnya adalah makrofag yang merupakan monosit matang yang bersirkulasi di jaringan dan terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi, muncul pertama 48-96 jam setelah terjadinya luka dan akan mencapai puncaknya pada hari ke-3. Makrofag memiliki umur yang panjang dibanding PMN dan akan tetap ada di dalam luka sampai terjadi proses penyembuhan yang sempurna. Makrofag yang diaktivasi oleh limfosit akan menghasilkan produk biologis berupa enzim, protein plasma, metabolit reaktif oksigen, mediator lipid radang dan faktor pengatur sel lain. Produk biologis tersebut akan mempermudah terbentuknya sel inflamasi tambahan yang akan membantu makrofag dalam dekontaminasi dan membersihkan sisa jaringan nekrotik. Makrofag melepaskan faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan substansi lain yang akan mengawali dan mempercepat pembentukan formasi jaringan granulasi (Robbins, 2003).

Makrofag menghasilkan produk biologis faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang berperan dalam penyembuhan luka, antara lain:

- a. TGF- α (Transforming Growth Factor - α) ; meningkatkan proliferasi fibroblas.
- b. TGF- β (Transforming Growth Factor - β) ; diproduksi oleh makrofag, trombosit dan sel T, memacu proliferasi fibroblas, mendeaktivasi produksi makrofag, memicu kemotaksis, produksi serta degradasi kolagen.

- c. FGF (Fibroblas Growth Factor) ; menstimulasi produksi fibroblas.
- d. IL-1 dan TNF ; meningkatkan sintesis kolagen dan kemotaktik fibroblas.
- e. PDGF (Platelet – Derived Growth Factor) ; mempengaruhi migrasi, proliferasi fibroblas, sel otot polos dan monosit.
- f. EGF (Epidermal Growth Factor) ; mensintesis serat kolagen melalui fibroblas yang berproliferasi, epitelisasi.
- g. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ; mempengaruhi pembentukan pembuluh darah baru.
- h. ROS (Reactive Oxygen Spesies) dan NO (Nitrit Oksida) ; fagositosis bakteri. (Baratawidjaja K.G dan Rengganis I, 2009 ; Mitchell dan Cotran, 2010).

2. Fase Proliferasi

Sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan yang muncul pada fase inflamasi akan menstimulasi fase proliferasi. Dimulai pada hari ketiga setelah trauma dan berlangsung hingga minggu ketiga, fase proliferasi memiliki ciri khas khusus yaitu formasi jaringan granular berwarna merah muda yang terdiri atas sel-sel inflamatori, fibroblas, dan matriks yang longgar (Peterson, 2003). Matriks pembentuk fibroblas bermigrasi ke luka sebagai respon terhadap sitokin dan *growth factor* yang dilepaskan oleh sel inflamasi dan jaringan yang terluka. Fibroblas mulai mensintesis matriks ekstraselular baru dan kolagen yang tidak matang (tipe 3). Kolagen akan meningkatkan kekuatan tegangan dari jaringan luka dan menurunkan material penutup luka agar mempertahankan bagian pinggir dari luka agar tidak bergerak (Peterson, 2003). Saat kolagen dan *Extra Cellular Matrix* (ECM) disintesa, sintesis matriks menghilang lalu pada permukaan lapisan dermal luka terbentuk epitel baru yang menutup permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis.

Proses migrasi hanya terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar. Proses fibroblastik akan berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka (Mitchell dan Cotran, 2010).

3. Fase Remodeling

Fase proliferaatif dengan cepat diganti dengan perpanjangan remodeling dan kekuatan jaringan yang imature. Fase ini bertahan hingga beberapa tahun dan melibatkan bentukan yang seimbang antara degenarasi dan pembentukan matriks. Bersamaan dengan menurunnya kebutuhan metabolisme dari penyembuhan luka, banyak kapiler mulai berkurang. Di bawah pengaruh sitokin dan *growth factor*, matriks kolagen secara terus menerus mengalami penurunan, pembentukan ulang, penyusunan ulang dan stabilisasi oleh jaringan molekul pada luka. Tegangan jaringan luka secara bertahap akan meningkat dan mencapai 80% dari kekuatan aslinya. Hemostasis dari kolagen dan *ECM (Extra Cellular Matrix)* diatur oleh serine protease dan matrix metaloproteinase (MMP) di bawah kendali dari sitokin. Inhibitor jaringan MMPS memiliki fungsi berlawanan dari MMP dan berfungsi dalam mengontrol aktivitas proteolitik di dalam luka. Gangguan dalam bentuk apapun dari keseimbangan MMPS dan MMP ini dapat menyebabkan degradasi matriks yang berlebihan atau degradasi matriks yang kurang sehingga menyebabkan bekas luka yang jelek atau luka yang terbuka kembali (Peterson, 2003).

2.2 Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*)

Buah pepaya yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah pepaya muda jenis lokal. Buah pepaya banyak ditemui dan dibudidayakan di Indonesia, namun buah ini bukanlah berasal dari Indonesia melainkan berasal dari Amerika

Tengah. Beberapa literatur memastikan bahwa buah pepaya berasal dari Meksiko dan Costa Rica. Tanaman pepaya tumbuh daerah dengan ketinggian 0-1500m di atas permukaan laut (dpl) (Rukmana, 1995).

Dalam sistematika tumbuh-tumbuhan, tanaman pepaya memiliki taksonomi dan morfologi sebagai berikut.

- 
- Kingdom : *Plantae* (tumbuh-tumbuhan)
- Divisi : *Spermatophyta* (tumbuhan berbiji)
- Sub-divisi : *Angiosperma* (biji tertutup)
- Kelas : *Dicotyledonae* (biji berkeping dua)
- Ordo : *Caricales*
- Famili : *Caricaceae*
- Spesies : *Carica papaya* L
- Nama umum : Pepaya (Suprapti, 2005)
- 

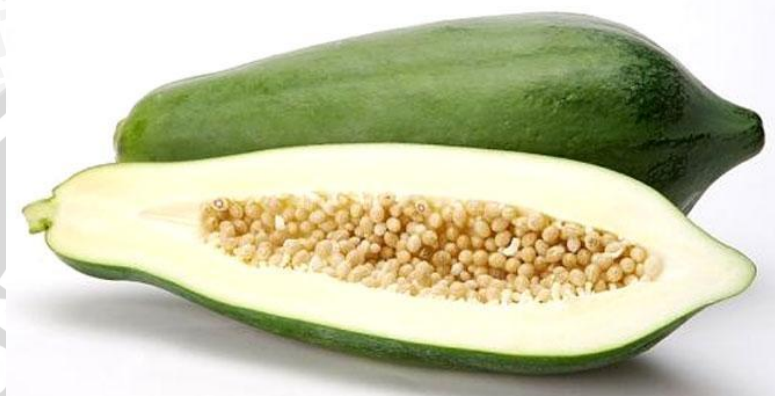


Gambar 2.4 Tanaman Buah Pepaya (Badan POM RI, 2008)

Pepaya adalah tanaman perdu yang tingginya bisa mencapai 10m. Batangnya tidak berkayu dengan bentuk silindris dan memiliki rongga berwarna putih kotor. Daunnya berbentuk bulat dengan ujung yang runcing, pangkalnya bertoreh dan tepinya bergerigi dengan diameter 25-27cm . Bentuk pertulangan daunnya menjari dengan panjang tangkai 25-100cm berwarna hijau (Badan POM RI, 2008) .

Pepaya memiliki bunga yang berbentuk bintang yang terdapat di ketiak daun, berkelamin satu atau berumah dua. Buah pepaya berbentuk bulat memanjang, bergading, dengan warna hijau ketika muda dan jingga ketika matang. Biji pepaya berbentuk bulat panjang, kecil dan bagian luarnya

terbungkus selaput yang berisi cairan putih bila masih muda dan hitam bila sudah tua. Akar pepaya adalah akar tunggang, bercabang dan berwarna putih kekuningan (Badan POM RI,2008).



Gambar 2.5 Buah dan Biji Pepaya Muda

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

Buah pepaya adalah tanaman yang banyak dibudidayakan di Indonesia. Hampir semua bagian tanaman ini dapat dimanfaatkan mulai dari buah, daun, batang dan akar. Namun, masih jarang orang yang memanfaatkan biji buah pepaya padahal biji buah pepaya mempunyai manfaat yang besar bagi kesehatan karena biji pepaya mengandung senyawa fitokimia seperti alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin. Dari hasil analisis fitokimia, ekstrak biji pepaya terutama biji pepaya yang masih muda tampak adanya alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin yang tinggi, dan kandungan aktif yang bekerja adalah saponin (Lusiana *dkk.*, 2012).

2.3 Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa fenol yang banyak ditemukan di alam, struktur molekulnya sederhana dan dapat ditemui pada tumbuhan tingkat tinggi maupun tumbuhan tingkat rendah. Banyak penelitian yang mengaitkan senyawa flavonoid dengan manfaatnya dalam kehidupan sehari-hari. Salah satu manfaat tersebut antara lain sebagai obat tradisional dalam menyembuhkan penyakit tertentu. Hal ini didasari dengan kaitan aktivitas fisiologis dari jenis senyawa flavonoid tertentu (Handayani, dkk., 2005).

Flavonoid berfungsi sebagai antikanker, antiviral, antiinflamasi, mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler dan penangkapan radikal bebas. Mekanisme antiinflamasi terjadi dengan menghambat jalur metabolisme asam arakidonat, pembentukan prostaglandin, dan pelepasan histamin. Mekanisme tersebut dapat meningkatkan viabilitas sel sehingga lebih terlindungi dari pengaruh negatif. Senyawa flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antiinflamasi adalah toksifolin, biazilin, prosianidin, haematoksilin, gosipin, nepritin dan lain-lain. Flavonoid dapat meningkatkan kemampuan imunostimulan dari sel-sel radang termasuk makrofag, sehingga aktivasi dapat terjadi dengan lebih cepat (Bryany, 2005).

2.4 Saponin

Saponin adalah senyawa glikosida yang banyak ditemukan di tanaman. Karakteristik khas dari saponin adalah berupa buih, ketika direaksikan dengan air kemudian dikocok membuat buih tersebut bertahan lama. Saponin memiliki rasa yang pahit yang sangat menusuk. Saponin memiliki banyak manfaat antara lain sebagai antiinflamasi, spermisida (obat kontrasepsi laki-laki), antimikroba dan aktivitas sitotoksik (Purnobasuki, 2004). Saponin mempengaruhi mekanisme

aktivasi *TGF- β pathway* melalui peningkatan ekspresi dari reseptor *TGF- β* yang selanjutnya dapat menstimulasi proliferasi fibroblast oleh fibronektin sehingga akan mempercepat pembentukan kolagen (Kanzaki *et. al.*, 1998).

2.5 Ekstraksi Biji Pepaya

Pada penelitian ini biji buah pepaya (*Carica papaya* L.) diekstraksi menggunakan metode maserasi. Ekstraksi adalah suatu proses yang digunakan untuk memisahkan beberapa zat menjadi komponen yang terpisah (Winarno dkk., 1973). Maserasi adalah cara ekstraksi yang paling sederhana, istilah ini berasal dari bahasa latin "*macerare*" yang artinya mengairi, melunakkan (Voight, 1994).

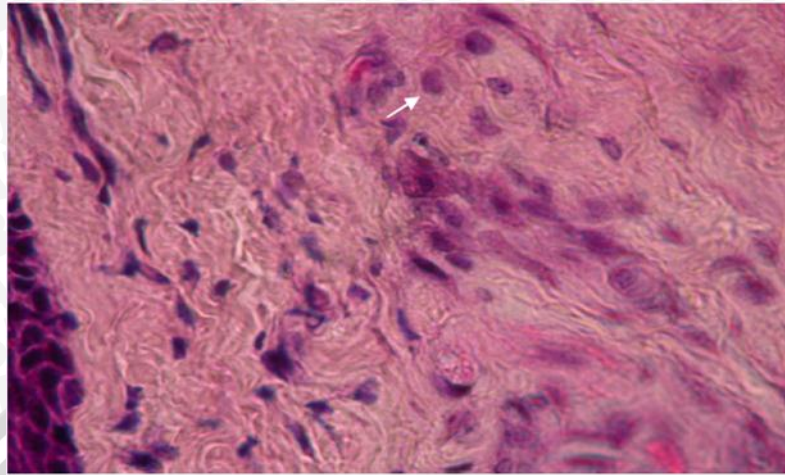
Maserasi dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan pengestrak. Cairan pengestrak akan menembus dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif dan zat aktif akan larut. Simplisia ditempatkan dalam wadah atau bejana yang bermulut lebar bersama larutan penyari yang telah ditetapkan, bejana ditutup rapat kemudian dikocok sehingga pelarut dapat masuk ke seluruh permukaan simplisia. Rendaman tersebut dihindarkan dari cahaya langsung untuk mencegah reaksi yang dikatalisis oleh cahaya atau perubahan warna. Waktu maserasi umumnya 5 hari, setelah waktu tersebut keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan luar sel telah tercapai. Pengocokan dilakukan bertujuan agar tercapainya keseimbangan konsentrasi bahan ekstrasi lebih cepat dalam cairan (Indraswari, 2008).

Cairan pelarut yang digunakan untuk maserasi dapat berupa air, etanol, etanol-air atau eter. Pemilihan cairan pelarut harus mempertimbangkan bentuk

dan faktor cairan yang baik (Voight, 1994). Pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi biji pepaya (*Carica papaya* L.) adalah etanol karena biji pepaya bersifat non polar sehingga dapat larut dalam etanol (Chang *et al.*, 2011). Pelarut etanol memiliki sifat non polar bila dibandingkan dengan air (H₂O). Etanol (C₂H₅OH) memiliki dua gugus berbeda, yaitu gugus hidroksi (OH) bersifat polar dan gugus alkana (C₂H₅) cenderung bersifat non polar yang dapat melarutkan biji pepaya (Voight, 1994).

2.6 Makrofag

Makrofag (makro: besar, phagen: makan) adalah monosit matang yang berada di jaringan dan berasal dari sumsum tulang belakang yang berukuran 10-30 µm bentuknya tidak teratur dengan inti lonjong atau berbentuk ginjal (Efendi, 2003). Makrofag memiliki masa hidup yang panjang dan dapat bertahan selama beberapa bulan di jaringan (Junqueira *et. al.*, 2007). Makrofag dapat menyatu dan membentuk sel raksasa (*giant cell*) dengan tujuan memfagositosis antigen yang berukuran lebih besar. Keberadaan sel makrofag dan neutrofil saling berhubungan dalam proses penyembuhan luka. Neutrofil merupakan pertahanan seluler pertama yang jumlahnya akan meningkat pada awal terjadinya luka, dimana neutrofil akan memfagositosis benda asing. Makrofag akan aktif dan meningkat jumlahnya bila terjadi peradangan setelah neutrofil memfagosit partikel asing. Sehingga makrofag disebut sel pertahanan kedua (Febram dkk., 2010).



Gambar 2.6 Sel Makrofag Pada Ulkus Mukosa Mulut Tikus Putih Perbesaran 400 Kali Dengan Pengecatan HE (Sulistiawati,2011)

Neutrofil yang mati akan difagosit oleh makrofag. Makrofag mampu memfagosit benda asing lebih banyak dibanding neutrofil yaitu memfagosit 100 bakteri. Selain memfagosit, makrofag melepaskan bahan aktif yang penting untuk proses inflamasi dan perbaikan luka. Bahan-bahan aktif yang dilepaskan makrofag yaitu : *Platelet Activating Factor (PAF)*, faktor kemotaktik sitokinin dan faktor pertumbuhan. Keberadaan makrofag yang tinggi pada fase inflamasi akan membuat lebih banyak faktor pertumbuhan yang akan meningkatkan jumlah sel-sel baru dan pembentukan jaringan granulasi yang lebih cepat sehingga proses penyembuhan luka akan lebih cepat. Makrofag juga berpengaruh terhadap pelepasan faktor-faktor kemotaktik yaitu suatu bahan aktif di lokasi peradangan yang berfungsi mendatangkan sel radang dari sirkulasi darah. Faktor kemotaktik membantu munculnya respon peradangan hingga terjadinya penyembuhan dan respon ini merupakan bagian pertahanan tubuh untuk mengendalikan infeksi, eliminasi benda asing dan membersihkan jaringan nekrotik serta mengurangi proses hipersensitifitas (Febram dkk., 2010).

2.7 Gel

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan obat topikal. Obat topikal adalah obat yang mengandung dua komponen dasar yaitu zat pembawa (vehikulum) dan zat aktif. Zat aktif merupakan komponen bahan topikal yang memiliki efek terapeutik, sedangkan zat pembawa adalah bagian inaktif dari sediaan topikal dapat berbentuk cair atau padat yang membawa bahan aktif berkontak dengan kulit. Idealnya zat pembawa mudah dioleskan, mudah dibersihkan serta tidak mengiritasi. Pemberian obat topikal pada kulit atau membran mukosa memiliki tujuan yang lokal, seperti pada superficial epidermis, dermis atau hipodermis. (Yanhendri, 2012)

Gel memiliki viskositas dan daya lekat yang tinggi dan tidak mudah mengalir pada permukaan kulit. Pemberian gel secara topikal lebih mudah penggunaannya karena gel akan segera mencair ketika berkontak dengan kulit atau mukosa dan akan membentuk suatu lapisan dan dapat menimbulkan efek terapi yang lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara per oral (Maulina, 2015).

Gel merupakan sediaan semi padat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan disperse koloid yang mempunyai kekuatan disebabkan oleh jaringan yang saling berkaitan 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 pada beberapa proses industri (Ansel, 2008).

Sediaan gel memiliki beberapa keuntungan, antara lain memiliki kemampuan penyebaran yang baik, memberi efek dingin, mudah untuk dicuci

dengan air dan pelepasan obatnya baik. Pemberian gel secara topikal lebih mudah penggunaannya dan dapat menimbulkan efek terapi yang lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara per oral. Tingginya kandungan air dalam sediaan gel dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikrobial, yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobial selain penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, khususnya untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlakukan adalah perlindungan terhadap penguapan, yaitu untuk menghindari masalah pengeringan. Oleh karena itu disarankan untuk menyimpan gel yang lebih baik menggunakan tube (Ansel, 2008).

2.8 Hewan Percobaan

Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan sebagai hewan percobaan karena dapat memberikan hasil yang stabil, tidak dipengaruhi oleh masa kehamilan seperti pada tikus betina. Tikus putih jantan memiliki kecepatan metabolisme obat yang lebih baik dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan tikus betina (Sugiyanto, 2005).

Tikus putih jenis *Rattus norvegicus* adalah tikus laboratorium yang digunakan sebagai model hewan yang banyak digunakan untuk penelitian di bidang kedokteran, psikologi, maupun bidang lainnya. Selama bertahun – tahun, tikus digunakan dalam berbagai penelitian yang telah menambah pengetahuan tentang genetika, penyakit, pengaruh obat – obatan dan topik lain dalam bidang ilmu kesehatan dan kedokteran (Smith, J.B dan Mangkoewidjojo, 2000).

2.8.1 Taksonomi hewan percobaan (Sugiyanto, 2005):

Filum	: <i>Chordata</i>
Subfilum	: <i>Vertebrata</i>
Classis	: <i>Mammalia</i>
Subclassis	: <i>Placentalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Familia	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

2.8.2 Karakteristik utama hewan percobaan

Tikus putih cenderung lebih resisten terhadap infeksi dan cerdas sebagai hewan percobaan. Tikus putih tidak bersifat fotofobik seperti mencit dan memiliki kecenderungan untuk tidak berkumpul dengan sesamanya. Aktifitasnya tidak terlalu terganggu oleh adanya manusia di sekitarnya. Yang membedakan tikus putih dari hewan percobaan yang lain ada dua sifat yaitu, tikus putih tidak dapat muntah karena memiliki struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lubang dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu (Smith, J.B dan Mangkoewidjojo, 1988).

Menurut Sihombing (2010) tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dipilih sebagai sampel karena mudah diperoleh dalam jumlah besar, memiliki respon yang cepat, memiliki gambaran yang secara alami mirip dengan manusia, dan relatif murah dibandingkan marmut (*Cavia cobaya*), serta memiliki mukosa mulut yang lebih luas dibandingkan mencit (*Mus musculus albinus*).

2.8.3 Galur (*strain*) pada Tikus

Galur atau *strain* pada tikus adalah kelompok yang identik secara genetik, hal ini dapat dilakukan melalui perkawinan sedarah. Dengan memilih populasi jenis ini, terdapat kemungkinan untuk melakukan percobaan pada peran gen atau melakukan percobaan yang membuat pengecualian variasi dalam genetika sebagai faktor. Berikut macam-macam galur pada tikus (Estina, 2010):

1) Galur Wistar

Rattus norvegicus memiliki galur Wistar. Tikus Wistar saat ini menjadi strain tikus yang paling populer untuk digunakan dalam penelitian laboratorium. Galur tikus ini dikembangkan oleh Henry, fisiologi Donaldson J. Milton, Administrator ilmiah German, dan peneliti genetik/ embriologi Helen Dean King pada tahun 1906 dalam bilogii dan penelitian medis.

2) Galur *Sprague Dawley*

Rata-rata berat tikus jenis ini adalah tikus dewasa sekitar 250-300 gram untuk betina dan 450-520 gram untuk jantan dan memiliki ekor yang lebih panjang dari tikus wistar. Tikus ini dikembangkan oleh peternakan Sprague Dawley di Medison, Wisconsin pada Januari 1980.

3) Galur Jenis *Long Evans*

Dikembangkan oleh Drs. Long dan Evans tahun 1915 yang didapat dari perkawinan silang tikus wistar betina dengan tikus abu-abu liar jantan. Tampilan tikus *Long Evans* dengan tudung hitam atau terkadang putih dengan tudung coklat. Tikus ini digunakna untuk meneliti perilaku dan penelitian obesitas.

4) Galur *Biobreeding Deabetes Prone* (atau Tikus BBDP)

Tikus BBDP digunakan sebagai hewan model untuk diabetes tipe 1. Galur ini banyak merekapitulasi ulang beberapa gambaran diabetes tipe 1 dan telah memberikan kontribusi yang besar pada penelitian patogenesis T1D.

5) Galur *Zucker*

Tikus Zucker dikembangkan untuk menjadi model penelitian genetik pada kasus obesitas dan hipertensi oleh Lois M. Zucker dan Theodore F. Zucker seorang peneliti dalam studfi genetika obesitas. Tikus ini memiliki 2 jenis yakni tikus Zucker ramping, dilambangkan sebagai sifat dan obesitas khas yang memiliki sifat resesif (fa / fa) dari reseptor leptin, yang mampu menimbang sampai dua kalilipat berat badan rata-rata. Tikus Zucker obese memiliki kolesterol tinggi dan level lemak yan tinggi dalam darah, dan tahan terhadap insulin tanpa *hyperglycemic*.

