

repository.ub.ac.id

**PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)
TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT PADA PROSES PENYEMBUHAN ULSER TRAUMATIK
MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Oleh:

Estitika Tsamrotul Aulia

145070400111001

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

LEMBAR PERSETUJUAN

SKRIPSI

PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)

TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT PADA PROSES PENYEMBUHAN ULSER

TRAUMATIK MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh:

Estitika Tsamrotul Aulia

NIM: 145070400111001

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. drg. Nur Permatasari, MS

NIP. 19601005 199103 2 001

drg. Ega Lucida C K, Sp. Perio

NIK. 201304870 118 1 001

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT PADA PROSES PENYEMBUHAN ULSER TRAUMATIK MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Telah diuji pada

Hari: Senin

Tanggal: 7 Mei 2018

Dan telah dinyatakan lulus oleh:

Penguji I



drg. Nenny Prasetyaningrum, M.Ked

NIK. 200902812 922 2 001

Penguji II/Pembimbing I



Dr. drg. Nur Permatasari, MS

NIP. 19601005 199103 2 001

Penguji III/Pembimbing III



drg. Ega Lucida C K, Sp. Perio

NIK. 201304870 118 1 001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya



drg. R. Setyohadi, MS

NIP. 19580212 198503 1 003

ABSTRAK

Aulia, Estitika Tsamrotul. 2018. **Pengaruh Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap Jumlah Limfosit pada Proses Penyembuhan Ulser Traumatik Mukosa Labial Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**. Skripsi. Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya: Malang. Pembimbing: (1) Dr. drg. Nur Permatasari, MS (2) drg. Ega Lucida Chandra Kumala, Sp. Perio.

Ulser merupakan kondisi hilangnya jaringan epitel oleh karena berbagai macam sebab. Pengobatan dengan pemberian kortikosteroid memiliki risiko efek samping berupa *candidiasis*. Gel getah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) sebagai alternatif pengobatan ulser mengandung senyawa aktif flavonoid yang mampu mempercepat proses penyembuhan dengan menghambat jalur enzim siklooksigenase (COX) sehingga menurunkan jumlah limfosit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dalam menurunkan jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-3 dan ke-7. Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan desain penelitian *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini dilakukan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, dosis 0,5%, dosis 1%, dan dosis 2% dengan *time series* (hari ke-3 dan ke-7). Hasil rerata jumlah limfosit mengalami penurunan tetapi tidak signifikan pada hari ke-3 dan ke-7 (uji *one way ANOVA*, $p > 0,05$). Jumlah limfosit pada kelompok kontrol paling banyak pada hari ke-3 dan paling sedikit pada dosis 2% hari ke-7. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian gel getah buah nangka tidak berpengaruh terhadap penurunan jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih.

Kata kunci: Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.), Limfosit, Ulser Traumatik

ABSTRACT

Aulia, Estitika Tsamrotul. 2018. **Effect of Jackfruit Sap (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Gel on Number of Lymphocytes in Healing Process of Labial Mucosa Traumatic Ulcer in White Rat (*Rattus norvegicus*)**. Final Assignment. Faculty of Dentistry Brawijaya University: Malang. Supervisor: (1) Dr. drg. Nur Permatasari, MS (2) drg. Ega Lucida Chandra Kumala, Sp. Perio.

Ulcer is a condition of epithelial tissue disappearance due to various causes. Corticosteroids have the risk of side effects such as candidiasis. Jackfruit sap (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) gel as an alternative ulcer therapy containing active compounds flavonoids that can accelerate the healing process by inhibiting enzyme *cyclooxygenase* (COX) therefore the number of lymphocytes decreased. The aim of this research was to know the effect of jackfruit sap (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) gel on the decreasing number of lymphocytes in the healing process of labial mucosa traumatic ulcer in white rats (*Rattus norvegicus*) on day 3 and 7. The research type used is experimental with Randomized Post Test Only Control Group Design. This study was performed on white rats (*Rattus norvegicus*) divided into 4 groups of control, dose 0,5%, 1%, and 2% with time series (day 3 and 7). The results showed that the number of lymphocytes were not decrease significantly on day 3 and 7 (one way ANOVA, $p>0,05$). The number of lymphocytes in the control group at most on the day 3 and at least at 2% on the day 7. The conclusion of this study is the provision of jackfruit sap (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) gel were not decrease the number of lymphocytes in the healing process of labial mucosa traumatic ulcer in white rats (*Rattus norvegicus*).

Keyword: Jackfruit Sap (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Gel, Lymphocytes, Traumatic Ulcers

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat, rahmat dan karunia-Nya, sehingga dapat menyelesaikan skripsi tepat pada waktunya. Skripsi ini dibuat untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya, Malang dengan judul “Pengaruh Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap Jumlah Limfosit pada Proses Penyembuhan Ulser Traumatik Mukosa Labial Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”.

Skripsi ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan pihak-pihak yang telah mendukung dan membimbing penulis. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak tersebut:

1. drg. Setyohadi, MS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
2. drg. Kartika Andari Wulan, Sp. Pros selaku Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
3. Dr. drg. Nur Permatasari, MS selaku Dosen Pembimbing I atas bimbingan, dukungan, dan waktu yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat segera diselesaikan
4. drg. Ega Lucida Chandra Kumala, Sp. Perio selaku Dosen Pembimbing II atas bimbingan, dukungan, dan doa yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat segera diselesaikan
5. drg. Nenny Prasetyaningrum, M. Ked. selaku Dosen Penguji Skripsi atas dukungan dan waktu yang telah diberikan
6. drg. Khusnul Munika Listari, Sp. Perio selaku dosen penasehat akademik atas dukungan dan motivasi dalam bidang akademik

7. Nur Cholifah dan Moh. Subhan, ibu dan ayah tercinta beserta Ahmad Agung Mustofa dan Jasmine Imanillah Kamiliyah atas doa, usaha, waktu, kasih sayang yang tak ada batasnya sehingga menjadi motivasi utama untuk menyelesaikan tugas dan pendidikan dengan baik dan tepat waktu, serta semangat yang tak pernah padam untuk mencari ilmu
8. Alm. Khusnul Huluqiyah, S. TP, sebagai kakak yang selalu memotivasi untuk dapat bertahan dan menyelesaikan tanggungjawab
9. Alfilza Luvian Miardion Okta, sebagai teman, sahabat, dan pendukung serta menjadi alasan untuk segera lulus tepat waktu
10. Seluruh sahabatku tercinta, Helga, Fitri, Siti, Ruth, Raras, Cipa, Cica, Nanda, Kiki, Rara, Herlina, PBL F, tim TA Farmako (Bismillah Barokah) serta seluruh teman seperjuangan Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya angkatan 2014 yang telah memberikan dukungan, semangat, dan pengalaman
11. Senior Pendidikan Dokter Gigi Universitas Brawijaya atas semangat dan bantuan secara tidak langsung
12. Seluruh pihak yang tak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu mewujudkan skripsi ini

Peneliti menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, sehingga memerlukan kritik dan saran yang membangun. Demikian semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kesehatan seluruh masyarakat yang memerlukan.

Malang, Mei 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Lembar Persetujuan	ii
Lembar Pengesahan	iii
Abstrak	iv
Kata Pengantar	vi
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
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 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Ulser Mukosa Rongga Mulut	6
2.1.1 Definisi Ulser	6
2.1.2 Ulser Traumatik	6
2.1.2.1 Definisi	6
2.1.2.2 Gambaran Klinis	7
2.2 Proses Penyembuhan Luka	7
2.3 Limfosit.....	11
2.3.1 Definisi.....	11
2.3.2 Macam.....	12
2.3.2.1 Limfosit B.....	12

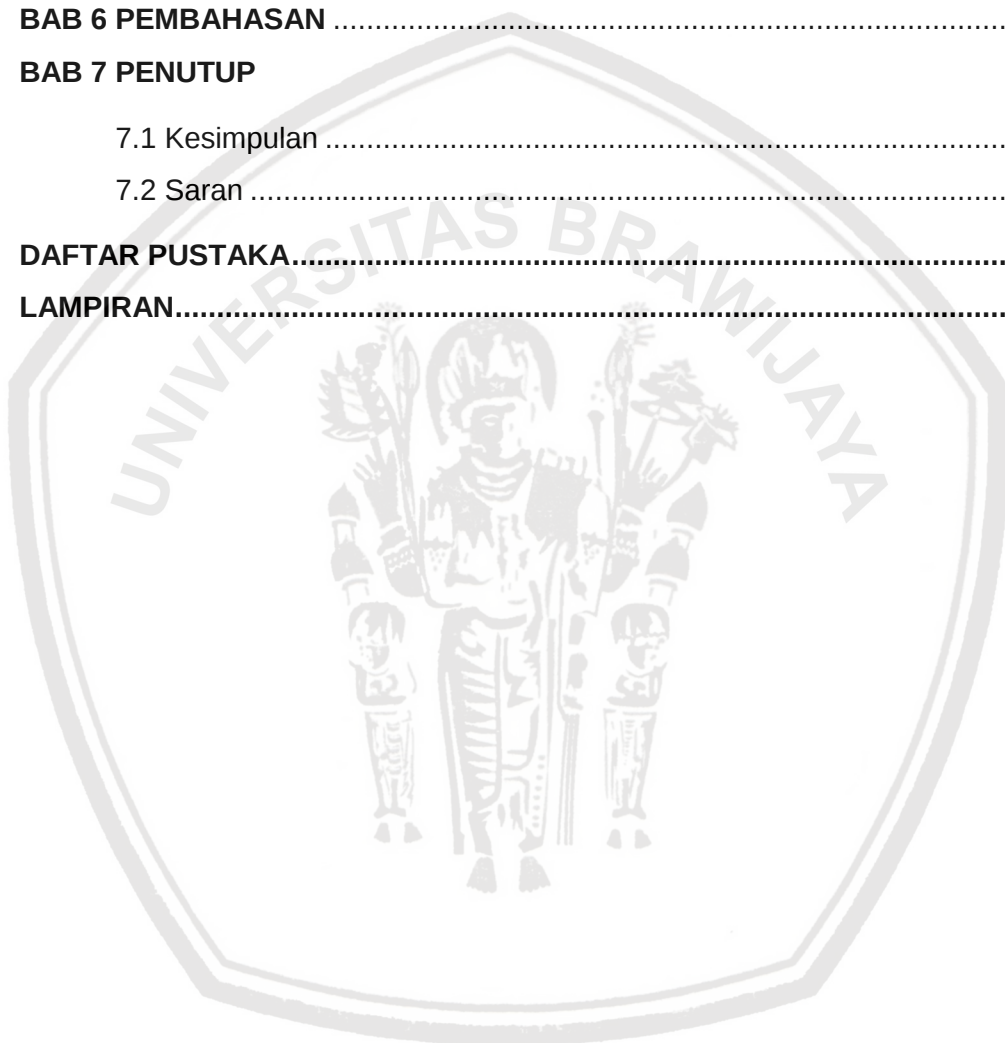
2.3.2.2 Limfosit T	13
2.4 Nangka.....	15
2.4.1 Klasifikasi.....	15
2.4.2 Morfologi.....	16
2.4.3 Kandungan	17
2.4.4 Manfaat	18
2.5 Flavonoid.....	18
2.6 Alkaloid.....	19
2.7 Gel	20
2.8 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	21
2.8.1 Definisi.....	21
2.8.2 Klasifikasi.....	21
2.8.3 Karakteristik.....	22
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konsep.....	23
3.2 Hipotesis Penelitian.....	25
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	26
4.2 Sampel Penelitian	27
4.2.1 Pemilihan Binatang Coba dan Teknik Randomisasi.....	27
4.2.1.1 Kriteria Inklusi	27
4.2.1.2 Kriteria Eksklusi	27
4.2.2 Estimasi Jumlah Pengulangan.....	27
4.3 Variabel Penelitian.....	28
4.3.1 Variabel independen	28
4.3.2 Variabel dependen.....	28
4.3.3 Variabel terkendali	28
4.4 Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	29
4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba	29

4.5.2 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.).....	29
4.5.3 Perlakuan Hewan Coba	30
4.5.4 Pemeriksaan Histologi	30
4.6 Definisi Operasional	30
4.6.1 Getah Buah Nangka	30
4.6.2 Gel Getah Buah Nangka.....	30
4.6.3 Ulser Traumatik	30
4.6.4 Jumlah Limfosit.....	31
4.7 Prosedur Penelitian	31
4.7.1 Persiapan Hewan Coba	31
4.7.2 Pemeliharaan Hewan Coba	31
4.7.3 Pengambilan Getah Buah Nangka	32
4.7.4 Pembuatan Gel Topikal	32
4.7.5 Pembuatan Ulser Traumatik	34
4.7.6 Pemberian Gel Getah Nangka	35
4.7.7 Pembedahan Hewan Coba	35
4.7.8 Prosedur Pembuatan Preparat	35
4.7.9 Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial Rahang Bawah <i>Rattus norvegicus</i>	36
4.8 Analisis Data	36
4.9 Skema Prosedur Penelitian	39
4.9.1 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka.....	39
4.9.2 Pemberian Gel Getah Buah Nangka 0.5%, 1% dan 2%.....	40

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

5.1 Hasil Penelitian	41
5.2 Analisis Data	46
5.2.1 Uji Normalitas Data.....	46

5.2.2 Uji Homogenitas Ragam	46
5.2.3 Uji <i>One Way</i> ANOVA	47
5.2.4 Uji <i>T Test</i>	48
5.2.5 Uji <i>Post Hoc</i> (LSD)	48
5.2.6 Uji Korelasi Pearson	49
5.2.7 Uji Korelasi Regresi	50
BAB 6 PEMBAHASAN	51
BAB 7 PENUTUP	51
7.1 Kesimpulan	54
7.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	63



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Gambaran Klinis Ulser Traumatik	6
Gambar 2.2 Limfosit (ditunjuk panah) pada Pewarnaan Hematoksilin Eosin dengan Perbesaran 400x	12
Gambar 2.3 Interaksi Limfosit dan Makrofag pada Fase Inflamasi	14
Gambar 2.4 Buah Nangka	16
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	23
Gambar 4.1 Desain Penelitian	26
Gambar 5.1 Limfosit (ditunjuk panah) pada mukosa labial tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) pada hari ke-3 dengan pewarnaan HE perbesaran 400x: (A) Kelompok kontrol, (B) Dosis 0,5%, (C) 1%, dan (D) 2%..	43
Gambar 5.2 Limfosit (ditunjuk panah) pada mukosa labial tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) pada hari ke-7 dengan pewarnaan HE perbesaran 400x: (A) Kelompok kontrol, (B) Dosis 0,5%, (C) 1%, dan (D) 2%..	44
Gambar 5.3 Grafik Hasil Perhitungan Rerata Jumlah Limfosit Masing-masing Kelompok	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Kandungan Gizi Buah Nangka	17
Tabel 4.2. Formulasi Sediaan Gel Getah Buah Nangka	33
Tabel 5.3. Uji Evaluasi Gel	41
Tabel 5.2. Hasil Perhitungan Rerata Jumlah Limfosit pada Mukosa Labial Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	44



DAFTAR SINGKATAN

C3a	: <i>Complement 3a</i>
C5a	: <i>Complement 5a</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4+</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGFs	: <i>Fibroblast Growth Factors</i>
HPC-m	: <i>Hydroxypropyl Cellulose-medium</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor-α</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
T _H	: <i>T Helper</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulser merupakan kondisi patofisiologis menghilangnya jaringan epitel oleh karena berbagai macam sebab, baik mekanik, termal, elektrik, dan kimiawi. Ulser memiliki gambaran klinis yang diawali oleh *Cardinal Signs* atau tanda-tanda inflamasi berupa kalor, rubor, tumor, dolor, dan *functio lesae*. Gambaran khas dari ulser disesuaikan dengan penyebabnya: lesi fibrinopurulen membran kekuningan berbentuk oval dibatasi oleh daerah eritema di sekitarnya (mekanik), lesi kuning hingga seperti bekas luka bakar yang dibatasi oleh daerah eritema di sekitarnya (elektrik dan termal), dan daerah kerutan putih tertutup membran fibrinopurulen superfisial yang jika diangkat akan meninggalkan kemerahan (kimiawi) (Neville, 2009). Ulser merupakan salah satu kelainan dalam mukosa rongga mulut yang sering dijumpai atau dikeluhkan oleh masyarakat Indonesia. Meski di Indonesia masih belum diketahui prevalensinya, angka kejadian ulser di dunia mencapai 5% sampai 66% dengan rata-rata 20% (Field, 2003). Sebesar 91,1% dari 68,2% angka kejadian lesi yang diduga ulser dalam bentuk SAR disebabkan adanya faktor predisposisi berupa trauma (Suling *et al.*, 2013).

Penyembuhan ulser traumatik berlangsung 10 hingga 14 hari melalui fase-fase penyembuhan luka seperti: fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodeling* (Neville, 2009). Fase inflamasi tepat setelah luka terjadi dan berakhir setelah hari ke-3. Setelah terjadi luka, komponen darah akan menuju ke jejas, terjadi hemostatis hingga memicu trombosit, sel-sel PMN, dan munculnya sel makrofag (Kumar *et al.*, 2013). Limfosit merupakan salah satu sel yang berperan sebagai sistem imun tubuh manusia dan berperan dalam perlindungan terhadap

patogen ekstrasel dan intrasel (Kumar *et al.*, 2013). Sel limfosit berperan dalam sekresi sitokin salah satunya IFN- γ yang mengaktivasi makrofag sehingga terjadi sintesis faktor pertumbuhan untuk merangsang proliferasi fibroblas dan meningkatkan sintesis kolagen (Kumar *et al.*, 2013). Limfosit aktif setelah 72 jam terjadinya luka dan akan mencapai puncak pada hari ke-3 hingga ke-7 (Velnar, 2009).

Dalam farmakologi, pemberian obat-obatan seperti *clorhexidine*, benzidamin (antiseptik), *triamcinolone acetonide* (anti-inflamasi kortikosteroid) cenderung efektif dalam proses penyembuhan ulser. Namun, obat-obatan tersebut memiliki risiko terhadap efek samping yang ditimbulkan berupa *extrinsic staining* pada gigi setelah penggunaan *chlorhexidine* dalam jangka panjang (Field & Allan, 2003). Benzidamin dapat menyebabkan iritasi tenggorokan, rasa terbakar dan menyengat pada rongga mulut (Cawson's, 2008). *Triamcinolone acetonide* memiliki efek samping berupa kandidiasis yang mampu memperparah ulser (Burket's, 2008). Saat ini banyak penelitian terhadap alternatif lain yang mampu bersifat sama dengan memperkecil risiko dari efek samping tersebut. Beberapa studi yang telah dilaporkan menunjukkan produk-produk tanaman memiliki efek positif dalam perbaikan jaringan dengan melepas mediator inflamasi, *growth factor*, dan protein matriks ekstraseluler (Kim *et al.*, 2013). Salah satu tanaman yang diteliti untuk dijadikan sebagai alternatif penyembuhan ulser adalah pohon nangka (Baliga *et al.*, 2011).

Pohon nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) merupakan salah satu tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia. Pohon nangka memproduksi buah terbesar di dunia dan memiliki karakteristik dapat ditanam di mana saja. Pohon nangka, mulai dari akar, batang, buah, hingga daun, dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang termasuk untuk obat dalam bidang kedokteran (Baliga *et*

al., 2011). Pemanfaatan buah nangka dalam industri makanan seperti keripik nangka menghasilkan limbah tak terpakai, salah satunya adalah getah yang melimpah namun masih sangat jarang dimanfaatkan. Pengembangan produk pangan menjadi berbagai macam olahan lain dapat menjadi cara untuk menambah nilai ekonomi produk pangan tersebut (Lumba, 2012). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Trinihidayati pada tahun 2009 membuktikan getah buah nangka memiliki kandungan yang sama dengan getah batang nangka yang mengandung zat-zat seperti alkaloid dan flavonoid sehingga getah buah nangka bisa digunakan dalam penyembuhan abses (bengkak) dan anti-inflamasi. Flavonoid sebagai anti-inflamasi berperan dalam menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga proses inflamasi dapat dipercepat dan jumlah limfosit mengalami penurunan (Khumaidi *et al.*, 2015).

Beberapa pasta dan gel dapat digunakan untuk menutup luka dalam bentuk ulser dan berfungsi membentuk barrier pelindung dalam melawan infeksi sekunder dan iritasi mekanis yang lain (Field & Allan, 2003). Pemberian obat secara lokal dapat meningkatkan potensi pemberian obat yang maksimal pada luka, juga dapat mencegah efek samping yang ditimbulkan pada obat yang diberikan secara sistemik (Pragati *et al.*, 2009). Penelitian Kim dkk (2013) menunjukkan aplikasi gel secara lokal pada palatal jaringan gusi tikus yang telah dilukai terbukti efektif dalam penyembuhan luka. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Stefanus (2015) dan Siswanto (2015) menyatakan bahwa gel topikal serbuk getah buah nangka efektif sebagai antijerawat secara invitro dan invivo. Oleh karena itu, peneliti bermaksud menggunakan gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) untuk mengetahui pengaruhnya terhadap limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*)

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi gel tanpa getah terhadap dosis 0,5%, 1%, dan 2% gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) pada hari ke-3
2. Membandingkan jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi gel tanpa getah terhadap dosis 0,5%, 1%, dan 2% gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) pada hari ke-7
3. Menganalisis jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi gel tanpa getah dan dosis 0,5%, 1%, dan 2% gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) hari ke-3 terhadap ke-7
4. Mengetahui hubungan konsentrasi pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dengan pengaruhnya terhadap jumlah

limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-3 dan hari ke-7

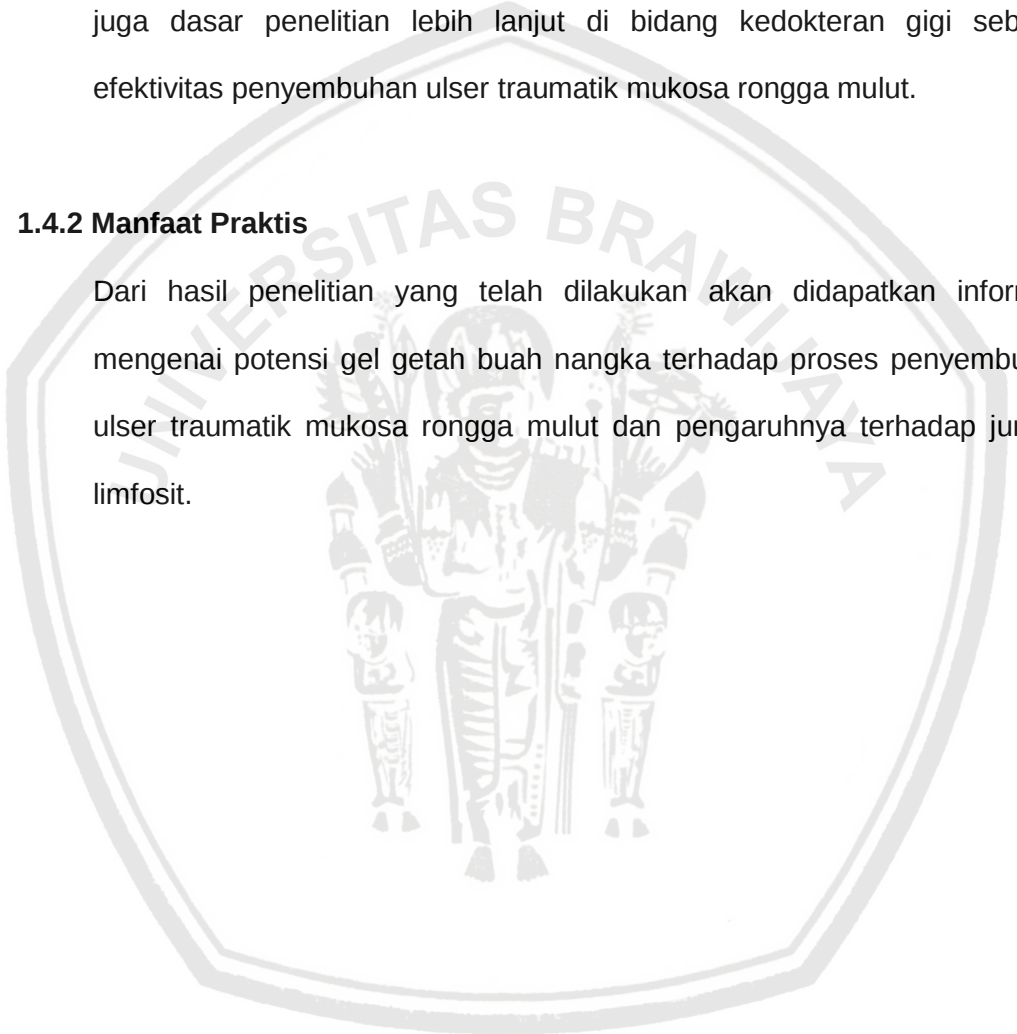
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dari hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sarana pembelajaran dan juga dasar penelitian lebih lanjut di bidang kedokteran gigi sebagai efektivitas penyembuhan ulser traumatik mukosa rongga mulut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan akan didapatkan informasi mengenai potensi gel getah buah nangka terhadap proses penyembuhan ulser traumatik mukosa rongga mulut dan pengaruhnya terhadap jumlah limfosit.



BAB 2

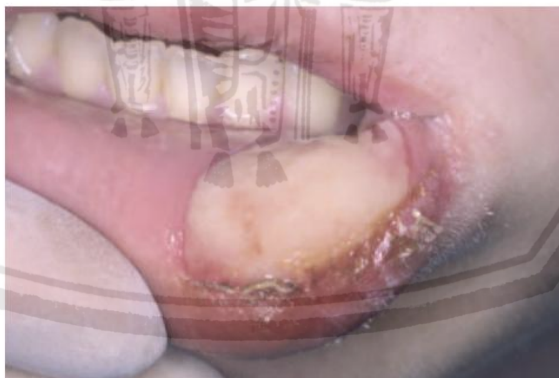
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulser Mukosa Rongga Mulut

2.1.1 Definisi Ulser

Ulser merupakan kondisi patofisiologis menghilangnya jaringan epitel oleh karena berbagai macam sebab, baik mekanik, termal, elektrik, dan kimiawi. Gambaran khas dari ulser disesuaikan dengan penyebabnya: lesi fibrinopurulen membran kekuningan berbentuk oval dibatasi oleh daerah eritema di sekitarnya (mekanik), lesi kuning hingga gosong seperti bekas luka bakar yang dibatasi oleh daerah eritema di sekitarnya (elektrik dan termal), dan daerah kerutan putih tertutup membran fibrinopurulen superfisial yang jika diangkat akan meninggalkan kemerahan (kimiawi) (Neville, 2009).

2.1.2 Ulser Traumatik



Gambar 2.1. Gambaran Klinis Ulser Traumatik (Cawson's, 2008)

2.1.2.1 Definisi

Ulser traumatik merupakan ulser yang terjadi karena trauma mekanik seperti tergigit, trauma gigi tiruan atau bahkan karena trauma bahan kimia dan

biasanya ditemukan di bibir, mukosa bukal atau sekitar gigi tiruan. Trauma mekanik dapat terjadi karena kebiasaan buruk menggigit bibir atau karena stress, sehingga untuk memudahkan penyembuhan perlu diadakan konsultasi dengan psikiater. Penyebab ulser traumatik bisa juga oleh karena iatrogenik seperti trauma akibat perawatan kedokteran, seperti pengambilan *cotton roll* yang melekat pada mukosa, tekanan pada *saliva ejector*, bahkan penggunaan bur untuk perawatan kedokteran gigi. Penggunaan zat kimia yang mengandung asam dan alkaline juga mampu menginisiasi iritasi lokal dan kontak alergen. Contohnya penggunaan asetilsalisilat dapat menyebabkan nekrosis jaringan termasuk mukosa rongga mulut. Prosedur konservasi gigi seperti perawatan saluran akar dan pemutihan gigi dapat menyebabkan nekrosis jaringan akibat kandungan agen oksidasi yang tinggi seperti hidrogen peroksida 30% (Regezi, 2012).

2.1.2.2 Gambaran Klinis

Secara klinis, penderita dapat merasakan nyeri disertai lesi abu-abu kekuningan dikelilingi oleh halo eritema. Inflamasi, pembesaran, dan kemerahan yang ditemukan bervariasi tergantung penyebab dan durasi terjadinya trauma. Gambaran klinis tanpa disertai indurasi jika trauma tidak terjadi terus-menerus. Lama penyembuhan ulser traumatik berlangsung hanya beberapa hari, 10-14 hari dan jika lebih perlu dilakukan pemeriksaan biopsi (Cawson's, 2008).

2.2 Proses Penyembuhan Luka

Luka adalah rusaknya struktur dan fungsi normal yang disebabkan oleh proses patologis yang mengenai organ tertentu (Potter & Perry, 2005). Penyebab terbentuknya luka dapat dikarenakan adanya trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, sengatan listrik, gigitan hewan dan sebagainya (De Jong, 2004). Inflamasi merupakan respon yang melibatkan sel-sel host,

pembuluh darah, dan protein mediator untuk menghilangkan penyebab jejas dan berguna dalam penyembuhan luka. Respon proteksi diawali dengan melekat, merusak, dan menetralkan agen-agen seperti mikroba ataupun toxin. Jejas berturut-turut mengalami penyembuhan luka dan memperbaiki daerah tersebut. Tanpa adanya inflamasi, infeksi tidak dapat terkontrol dan luka tidak akan sembuh, sehingga inflamasi berperan sebagai imunitas utama dalam respon proteksi terhadap luka (Kumar *et al.*, 2013).

Penyembuhan luka merupakan suatu proses perbaikan fungsi jaringan yang rusak. Sifat penyembuhan bervariasi bergantung pada lokasi, keparahan dan luas luka (Hardjito *et al.*, 2012). Penyembuhan luka bertujuan untuk mengembalikan struktur dan fungsi jaringan yang terluka melalui 3 tahap/fase: inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* (Kim *et al.*, 2013).

1. Fase inflamasi

Fase inflamasi merupakan reaksi tubuh terhadap luka yang dimulai setelah beberapa menit dan berlangsung hingga 3 hari. Diawali dengan infiltrasi pada daerah jejas oleh netrofil yang berfungsi untuk menghambat infeksi mikroorganisme. Netrofil bertugas memfagositosis dan menghancurkan bakteri, partikel asing, dan jaringan rusak. Netrofil tertarik menuju daerah luka antara 24 – 36 jam luka oleh agen-agen kemoatraktif, termasuk TGF- β , komplement seperti C3a dan C5a, dan peptida formylmethionyl yang dihasilkan bakteri dan produk-produk platelet. Bersama dengan regulasi dari molekul permukaan adhesi, netrofil menjadi lengket dan melalui proses marginasi sel-sel endotel pada kapiler di sekitar luka. Netrofil berputar di sepanjang permukaan endotel yang didorong maju oleh aliran darah. Proses adhesi dan berputar dimediasi oleh interaksi selectin-dependent dan termasuk perlekatan lemah. Pada fase inflamasi juga muncul sel makrofag pada 48-72 jam setelah luka dan muncul di sekitar

luka, kemudian melanjutkan proses fagositosis. Sel-sel tersebut berasal dari monosit yang menuju luka untuk menjadi makrofag (Kumar *et al.*, 2013)

Sel terakhir yang memasuki daerah luka merupakan sel-sel limfosit, 72 jam setelah luka dengan mengaktivasi interleukin-1 (IL-1), komponen komplemen dan immunoglobulin G (IgG) yang melepas produk-produk. Interleukin-1 (IL-1) berperan dalam kolagenase yang dibutuhkan untuk *remodeling* kolagen, memproduksi komponen-komponen matriks ekstraseluler dan degradasinya (Kumar *et al.*, 2013).

2. Fase Proliferasi/Regenerasi

Fase proliferasi ditandai dengan munculnya pembuluh darah baru sebagai hasil rekonstruksi, fase proliferasi terjadi setelah terjadi fase inflamasi dan berakhir hingga 24 hari setelah cedera. Migrasi fibroblas dan deposisi dari sintesis matriks ekstraseluler bertindak sebagai pengganti dari jaringan yang tersusun atas fibrin dan fibronectin. Pada level makros, fase penyembuhan luka dapat terlihat sebagai pembentuk jaringan granulasi.

a. Migrasi Fibroblas

Fibroblas dan myofibroblas di sekitar jaringan berproliferasi pada 3 hari pertama. Sel-sel tersebut bermigrasi ke daerah luka dan terikat oleh beberapa faktor seperti TGF- β and PDGF yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi dan platelet. Fibroblas merupakan sel pertama yang muncul pada 3 hari setelah luka dan akumulasi dari fibroblas memerlukan modulasi fenotip. Sekali masuk ke dalam luka, sel-sel tersebut berproliferasi dan menghasilkan protein matriks *hyaluronan*, *fibronectin*, *proteoglican* dan prokolagen tipe 1 dan tipe 3.

b. Sintesis Kolagen

Kolagen berperan dalam semua fase penyembuhan luka yang disintesis oleh fibroblas dan berperan menjaga integritas dan kekuatan semua jaringan.

Kolagen berperan pada proses proliferasi dan remodeling pada fase penyembuhan luka. Kolagen berperan dalam pembentukan matriks intraseluler luka.

c. Angiogenesis dan Pembentukan Jaringan Granulasi

Terbentuknya pembuluh darah baru pada penyembuhan luka berperan penting pada semua fase untuk proses perbaikan. Netrofil dan makrofag, sejumlah faktor angiogenesis mensekresi selama fase hemostatik untuk mengaktifkan angiogenesis.

d. Protrusi

Aktin polimerisasi didapatkan dari konsentrasi kemoatraktif tinggi dan mendorong membran plasma keluar. Struktur yang membentuk protrusi dikenal dengan filopodia tersusun atas aktin berfilamen. Pergerakan sel tak terarah didapatkan dari aktivasi siklus diiringi ataupun tidak oleh filament-filamen aktin. Pergerakan aktin secara menerus mampu merubah morfologi sel.

e. Adhesi

Adhesi atau perlekatan berperan penting dalam perpindahan sel. Dimediasi oleh integrin yang bertugas reseptor utama protein matriks ekstraseluler dan mempertahankan sel hidup, juga terlibat transduksi sinyal dalam menstimulasi proses migrasi. Semakin optimal migrasi maka adhesi semakin meningkat, namun mobilitas perlekatan berkurang. Sel-sel endotel meningkatkan intensitas adhesi dengan memperlambat gerak sel setelah migrasi tercepat tepat setelah luka. Setelah melekat dengan matriks ekstraseluler, morfologi sel berubah dari lonjong/spindle menjadi irregular.

f. Epitelisasi

Migrasi sel-sel epitel terjadi tepat beberapa jam setelah terluka. Meningkatnya sel epitel yang bermitosis di sekitar luka merupakan tanda

aktifnya migrasi sel, sehingga mampu menempel di bawah matriks sementara. Ketika sel-sel epitel meningkat, migrasi berhenti, dan membrane dasar mulai terbentuk (Velnar, 2009)

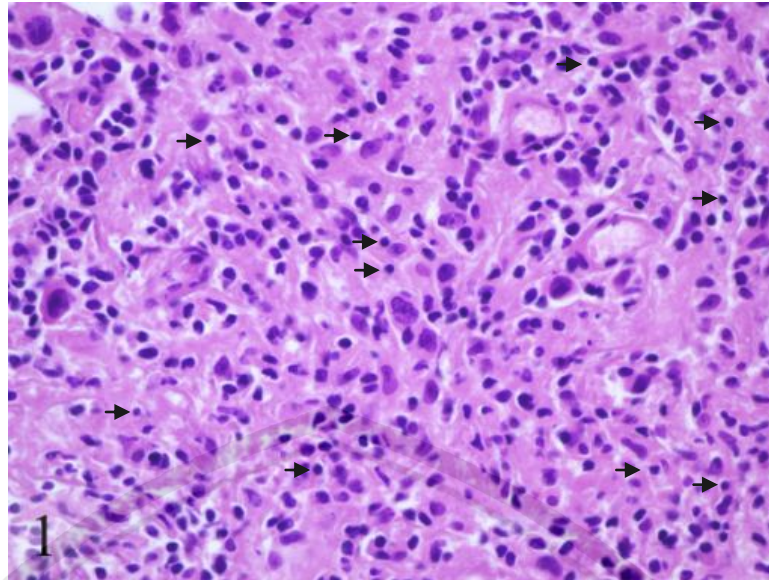
3. Fase Maturasi/*Remodeling*

Fase maturasi merupakan tahap akhir proses penyembuhan luka. Waktu yang dibutuhkan lebih dari 1 tahun, bergantung pada kedalaman dan perluasan luka. Fase *remodeling* bertanggungjawab dalam peningkatan epitel baru dan pembentukan jaringan parut terakhir. Sintesis matriks ekstraseluler pada tahap ini dihasilkan oleh jaringan granulasi. Proses ini bertujuan untuk menyeimbangkan degradasi dan sintesis supaya tetap terjadi penyembuhan luka yang normal. Saat maturasi matriks intraseluler, diameter kolagen meningkat dan terjadi degradasi asam hyaluronidase dan fibronectin. Kekuatan tensil meningkat sehingga kekuatan benang-benang kolagen 80% dari jaringan normal. Kekuatan tersebut bergantung pada lokalisasi perbaikan luka dan durasi yang dibutuhkan, meski tidak dapat dibandingkan dengan jaringan normal yang tidak mengalami luka. Sehingga, luka tidak dapat kembali seperti semula (Velnar, 2009).

2.3 Limfosit

2.3.1 Definisi

Limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam stimulus spesifik imun. Sistem imun adalah suatu sistem kompleks tubuh untuk menghadapi agen asing spesifik seperti bakteri, virus, atau benda asing lainnya (Mitchell & Kumar, 2007). Sistem imun terbagi menjadi dua jenis respon imun, yaitu imunitas humoral yang diperantarai oleh sitokin dan limfosit yang berasal dari sumsum tulang belakang (limfosit B atau sel B), dan imunitas seluler diperantarai oleh limfosit yang berasal dari timus (limfosit T atau sel T) (Mitchell & Kumar, 2007).



Gambar 2.2 Limfosit (ditunjuk panah) pada Pewarnaan Hematoksilin Eosin dengan Perbesaran 400x (Subbiah *et al.*, 2007)

2.3.2 Macam

2.3.2.1 Limfosit B

Limfosit B merupakan 10-20% populasi limfosit perifer dan beredar di dalam sirkulasi. Sel B terdapat di plasma darah, sumsum tulang, jaringan limfoid perifer, dan organ nonlimfoid seperti traktus gastrointestinal. Sel B berperan dalam sintesis dan sekresi antibodi serta pembentukan sel plasma yang mensekresi imunoglobulin. Imunoglobulin inilah yang menjadi mediator imunitas humoral. Setelah diaktivasi oleh antigen tertentu dan dibantu oleh sel T, sel B berdiferensiasi melalui sel plasma dan sel memori B. Sel plasma adalah sel B yang terdiferensiasi penuh sehingga mampu mensintesis dan mensekresi antibodi untuk menghancurkan antigen tertentu. Sel memori B adalah pecahan sel B antigen teraktivasi yang tidak membelah. Sel memori B berperan dalam respon imun sekunder yang siap dan cepat merespon (Mitchell & Kumar, 2007).

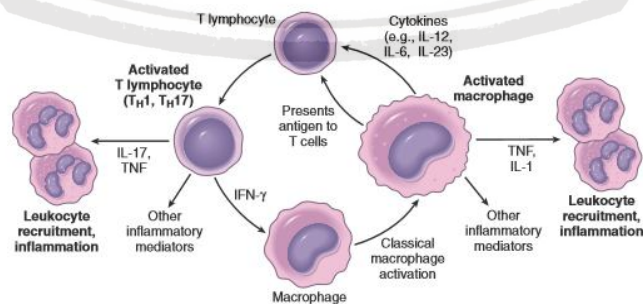
2.3.2.2 Limfosit T

Limfosit T merupakan sel yang berasal dari sel batang precursor pada sumsum tulang yang kemudian bermigrasi menuju timus dan melakukan proliferasi serta diferensiasi. Sejumlah 60-70% limfosit pada sirkulasi merupakan sel T yang telah diprogram untuk mengenali fragmen peptida dengan reseptor sel T. Setiap reseptor sel T hanya bereaksi terhadap antigen yang mengkodekan MHC (*Major Histocompatibility Complex*) dimana setiap individu memiliki susunan yang khas. Sel T dibagi menjadi sel T sitotoksik dan sel T *helper*. Sel T sitotoksik menghancurkan sel yang menunjukkan antigen asing pada permukaannya secara langsung. Sel T *helper* yang telah mengenali antigen MHC kelas II dan teraktivasi akan berinteraksi dengan sel B dan makrofag yang kemudian berfungsi untuk sintesis antibodi (Mitchell & Kumar, 2007). Sel T berfungsi mempengaruhi reaksi inflamasi dalam hal produksi sitokin IFN- γ sehingga mampu mengaktifkan makrofag (Robbins, 2013). Makrofag yang teraktivasi oleh interferon tersebut akan mengalami peningkatan dalam pembentukan *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yaitu protein yang berperan dalam fagositosis. Faktor-faktor pertumbuhan yang dihasilkan makrofag dapat menyebabkan proliferasi fibroblas dan angiogenesis sehingga terjadi penyembuhan luka (Kumar *et al.*, 2013). Saat luka mengalami perbaikan, limfosit di dalam jaringan akan mengalami penurunan (Prabakti, 2005) dikarenakan sel radang salah satunya limfosit digantikan oleh fibroblas sehingga jumlah sel fibroblas mengalami peningkatan (Hardiono, 2012).

Limfosit T juga berperan penting dalam merekrut netrofil, melawan infeksi dan penyakit-penyakit inflamasi. Aktivasi sitokin mampu mengaktifkan CD4+ limfosit T, sehingga mampu mensekresi sitokin:

- a. Sel T_H1 memproduksi sitokin $IFN-\gamma$ dan IL-12, sehingga mengaktifkan makrofag. $IFN-\gamma$ merupakan aktivator makrofag, sehingga makrofag yang telah teraktivasi mempunyai aktivitas fagositik dan mikrobisida yang meningkat, serta mensekresi beberapa faktor pertumbuhan termasuk PDGF dan $TGF-\alpha$ untuk merangsang proliferasi fibroblas dan meningkatkan sintesis kolagen (Mitchell & Kumar, 2007). Sel ini juga melawan berbagai bakteri, virus, maupun gangguan autoimun (Robbins, 2013).
- b. Sel T_H2 mensekresi IL-4, IL-5, dan IL-13, sehingga menarik dan mengaktifkan eosinofil, juga digunakan sebagai alternatif dalam mengaktifkan makrofag. Sel ini juga berperan dalam melawan alergi.
- c. Sel T_H17 mensekresi IL-17 dan sitokin lain, sehingga menarik netrofil dan monosit. Sel ini juga memiliki kemampuan melawan bakteri, virus, dan gangguan autoimun.

Stimulasi oleh produk-produk bakteri seperti endotoxin bakteri, kompleks imun, dan produk-produk limfosit T selama respon imun adaptif juga mampu mengaktifkan sel mast, sel-sel endotel, dan lainnya untuk memproduksi *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan Interleukin-1 (IL-1). TNF, IL-1, IL-6, dan sitokin golongan kemoatraktan atau kemokin termasuk ke dalam sitokin utama pada fase inflamasi akut. Kemokin adalah sitokin yang bertugas dalam perekrutan sel radang menuju jejas luka (Mitchell & Kumar, 2007).



Gambar 2.3. Interaksi Limfosit dan Makrofag pada Fase Inflamasi (Robbins, 2013)

Limfosit dan makrofag berperan penting karena saling keterikatan satu sama lain pada fase inflamasi penyembuhan luka. Makrofag melepas antigen terhadap sel T, menghasilkan kostimulator dan sitokin yang telah distimulasi oleh sel T (Kumar *et al.*, 2013). Penelitian Zaky (2017) menunjukkan limfosit mengalami penurunan setelah pemberian *Triamcinolone acetonide* pada hari ke 7 dan telah aktif pada hari sebelumnya, yakni hari ke 3 yang menunjukkan pemberian antiinflamasi dapat efektif dalam menurunkan jumlah limfosit. Limfosit dalam penyembuhan luka berfungsi dalam produksi interferon yang akan meningkatkan agregasi makrofag dan nantinya akan menghasilkan faktor-faktor pertumbuhan serta berperan dalam meningkatkan fagositosis.

2.4 Nangka

2.4.1 Klasifikasi

Menurut Van Steenis (1992), sistematika tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam) adalah sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Urticales
Famili	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Spesies	: <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.

2.4.2 Morfologi



Gambar 2.4. Buah Nangka (Baliga *et al.*, 2011)

Nangka merupakan salah satu tanaman yang berbuah sepanjang tahun. Data BPS (2010) menunjukkan produksi nangka di Indonesia mencapai 720.208 ton per tahun. Tanaman nangka terdiri dari akar, batang, daun, bunga, buah dan biji. Pohon memiliki tinggi 10-15 meter. Batangnya tegak, berkayu, bulat, kasar dan berwarna hijau kotor. Bunga nangka merupakan bunga majemuk yang berbentuk bulir, berada di ketiak daun dan berwarna kuning. Bunga jantan dan betinanya terpisah dengan tangkai yang memiliki cincin, bunga jantan adadi batang baru di antara daun atau di atas bunga betina. Buah berwarna kuning ketika masak, oval, dan berbiji coklat muda. Daun berbentuk bulat telur dan panjang, tepinya rata, tumbuh secara berselang-seling dan bertangkai pendek, permukaan atas daun berwarna hijau tua mengkilap, kaku dan permukaan bawah daun berwarna hijau muda. Bunga tanaman nangka berukuran kecil, tumbuh berkelompok secara tersusun dalam tandan, bunga muncul dari ketiak cabang atau pada cabang-cabang besar (Rukmana, 1997).

2.4.3 Kandungan

Kandungan pada buah nangka yang sudah matang (per 100 mg) dapat ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 2.1. Kandungan Gizi Buah Nangka (Direktorat Gizi Depkes RI, 1981)

No	Kandungan Gizi	Nangka Masak	Nangka Muda
1	Kalori (kal)	106,00	51,00
2	Protein (g)	1,20	2,00
3	Lemak (g)	0,30	0,40
4	Karbohidrat (g)	27,60	11,30
5	Kalsium (mg)	20,00	45,00
6	Fosfor (mg)	19,00	29,00
7	Zat Besi (mg)	0,90	0,50
8	Vitamin A (SI)	330,00	25,00
9	Vitamin B1 (mg)	0,07	0,07
10	Vitamin C (mg)	7,00	9,00
11	Air (g)	70,00	85,40
12	Bagian dapat dimakan (%)	28,00	80,00

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Trinihidayati (2009), getah buah nangka memiliki kandungan yang sama dengan getah batang nangka yang mengandung zat-zat seperti alkaloid dan flavonoid sehingga getah buah nangka bisa digunakan dalam penyembuhan abses (bengkak) dan anti-inflamasi. Buah nangka termasuk ke dalam salah satu famili dan genus yang menghasilkan berbagai jenis senyawa flavonoid. Flavonoid yang dihasilkan oleh *Artocarpus* memiliki ciri khas adanya substituen isoprenil pada C-3 dan pola 2',4'dioksigenasi atau 2',4',5'trioksigenasi pada cincin B dari kerangka dasar flavon. Ciri khas tersebut dapat terlihat dari keberadaan senyawa-senyawa, seperti flavon dengan prenil bebas pada C-3, piranoflavon, oksepinoflavon, oksosinoflavon, dihidrobenzosanton dan kuinonodihidro benzosanton yang belum pernah ditemukan pada tumbuhan lain.

2.4.4 Manfaat

Mulai dari batang, daun, hingga buah nangka berpotensi dalam segala aspek kehidupan termasuk produk makanan dan medis. Daunnya digunakan sebagai bahan untuk memanggang dan *biodegradable plate*. Bagian dari buahnya dapat langsung dikonsumsi hingga dimanfaatkan menjadi minuman, buah nangka muda digunakan untuk makanan, tepung dari biji dapat digunakan sebagai bahan pembuatan kue, dan sebagainya. Dunia medis memanfaatkan nangka dalam mengatasi gangguan pencernaan dari pemanfaatan ekstrak bijinya, daun efektif terhadap penyembuhan luka, mengurangi nyeri, mengatasi abses, dan sebagainya (Baliga, 2011).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stefanus (2015) menunjukkan efektivitas gel getah buah nangka sebagai antijerawat secara *in vivo* dan *in vitro* oleh Siswanto (2015). Beberapa senyawa flavon *Artocarpus* juga memperlihatkan bioaktivitas antitumor yang tinggi pada sel leukemia L 1210 (Suhartati, 2001).

2.5 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆ (Redha, 2010). Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, bunga dan buah. Flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, anti-inflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik. Hampir semua komponen nutrisi yang diidentifikasi berperan

sebagai agen protektif terhadap penyakit-penyakit tertentu dalam survei/penelitian mengenai diet, sejauh ini mempunyai beberapa sifat antioksidatif (Redha, 2010). Beberapa senyawa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, myricetin, apigenin, luteolin, vitexin dan isovitexin terdapat pada sereal, sayuran, buah dan produk olahannya dengan kandungan yang bervariasi serta sebagian besar memiliki sifat sebagai antioksidan. Hal ini telah memperkuat dugaan bahwa flavonoid memiliki efek biologis tertentu berkaitan dengan sifat antioksidatifnya tersebut (Redha, 2010).

Peran flavonoid sebagai anti-inflamasi dan antibakteri mampu mempercepat penyembuhan luka (Redha, 2010). Mekanisme flavonoid dalam mempersingkat radang terjadi melalui penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidonat. Hambatan pada jalur siklooksigenase akan menyebabkan penurunan produksi prostaglandin sehingga akan mengurangi permeabilitas vaskuler, vasodilatasi pembuluh darah, dan aliran darah lokal. Hal ini akan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah sel radang, salah satunya limfosit pada area radang. Sedangkan hambatan pada jalur lipoksigenase akan berpengaruh terhadap produksi leukotrien yang dikenal sebagai mediator aktivitas leukosit, berperan dalam menstimulasi agregasi dan kemotaksis neutrofil. Oleh karena itu, penghambatan pada produksi leukotrien dapat menekan proses inflamasi dengan mencegah penumpukan sel radang yang berlebihan sehingga berpotensi dalam mempercepat peradangan (Arundina, 2003).

2.6 Alkaloid

Alkaloid merupakan suatu golongan senyawa organik yang terbanyak ditemukan di alam. Hampir seluruh alkaloid berasal dari berbagai jenis tumbuhan. Semua alkaloid mengandung atom nitrogen yang bersifat basa dan

merupakan bagian dari cincin heterosiklik (Nilda *et al.*, 2011). Alkaloid mempunyai kegiatan fisiologi yang menonjol dan sering digunakan secara luas dalam bidang pengobatan. Alkaloid merupakan senyawa yang mempunyai satu atau lebih atom nitrogen biasanya dalam gabungan dan sebagian dari sistem siklik (Nilda *et al.*, 2011).

Secara umum, alkaloid sering digunakan dalam bidang pengobatan (Nilda *et al.*, 2011). Alkaloid dapat berfungsi sebagai zat antioksidan (Hanani *et al.*, 2005). Alkaloid merupakan salah satu metabolisme sekunder yang terdapat pada tumbuhan, yang bisa dijumpai pada bagian daun, ranting, biji, dan kulit batang. Pengaruh alkaloid dalam bidang kesehatan dapat berupa pemicu sistem saraf, menaikkan tekanan darah, mengurangi rasa sakit, antimikroba, obat penenang, obat penyakit jantung dan lain-lain lain (Simbala, 2009).

2.7 Gel

Gel merupakan sistem setengah padat yang terdispersi dan tersusun baik dari partikel anorganik kecil atau organik besar dan saling diresapi cairan (Depkes, 2000). Gel yang digunakan sebagai sediaan untuk peroral, topikal, vaginal dan rektal dibuat dari komponen utama gel. Beberapa keuntungan dari sediaan gel diantaranya adalah kemampuan penyebaran baik, efek dingin, dan pelepasan obatnya banyak (Kartikasari, 2015).

Gel dapat dibentuk transparan hingga semi transparan. Komponen utama gel terdiri atas basis gel dan pelembut, sulfaktan, zat pengawet, zat aktif, pewarna, dan parfum. Di bawah ini merupakan beberapa komponen dari gel:

1. Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan suatu eksipien dalam formulasi sediaan topikal dan oral. HPMC menghasilkan cairan yang lebih jernih dibandingkan metil selulosa. Fungsi HPMC juga sebagai pengemulsi, suspensi, dan penstabil dalam sediaan gel dan salep.

2. Karbopol 940 digunakan dalam sediaan formulasi semi solid dan suspending agent. Dapat digunakan dalam pembuatan formulasi krim, gel dan salep.
3. Natrium Karboksil Metil Seulosa (Na CMC) mengandung tidak kurang 6,5% dan tidak lebih 9,5% Na. kelarutan mudah mendispersi cairan membentuk suspense koloid, dan tidak larut dalam etanol 95% (Depkes, 2000).

2.8 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

2.8.1 Definisi

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara sebagai hewan model yang berguna untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratoris (Widiartini *et. al*, 2013). Tikus laboratorium yang sering digunakan dalam penelitian merupakan tikus dengan spesies *Rattus norvegicus* dan berperan penting dalam penelitian eksperimen sehingga menambah wawasan dan pengetahuan berbagai bidang ilmu (Sulistiawati, 2011).

2.8.2 Klasifikasi

Menurut Krinke (2000), klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chodata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Order	: Rodentia
Family	: Muridae

Genus : *Rattus*
Soecias : *norvegicus*

2.8.3 Karakteristik

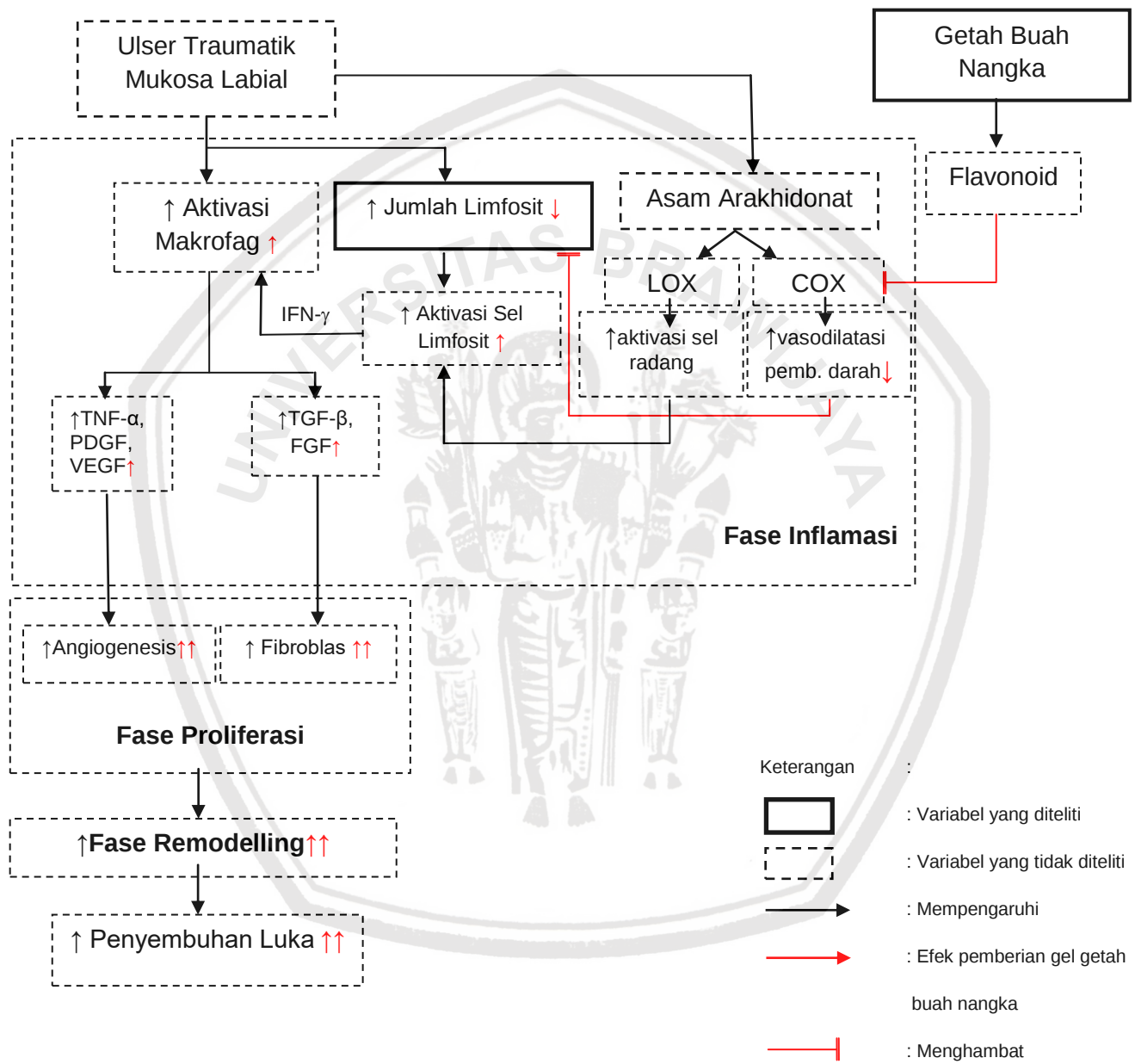
Beberapa keunggulan tikus putih antara lain lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umumnya lebih cepat berkembang biak dan sebagai hewan laboratorium, sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan penelitian. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram, tetapi bervariasi tergantung pada galurnya. Terdapat beberapa galur tikus yang sering digunakan dalam penelitian. Galur-galur tersebut antara lain Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans, dan Holdzman (Larasaty, 2013).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar dipilih sebagai sampel karena tikus merupakan hewan coba yang tergolong jinak, mudah diperoleh dalam jumlah banyak, mempunyai respon yang lebih cepat, mudah perawatannya, dan fungsi metabolismenya mirip dengan manusia serta harganya lebih terjangkau dibandingkan dengan menggunakan marmot (*Cavia cobaya*). Para ilmuwan telah memunculkan banyak strain atau galur tikus khusus untuk eksperimen. Sebagian besar berasal dari tikus *Wistar albino*, yang masih digunakan secara luas (Sulistiawati, 2011).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

Proses penyembuhan ulser traumatik melalui 3 fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Saat terjadi luka, agregasi platelet meningkat dan mengaktifkan mediator proinflamasi. Pada fase inflamasi, sel-sel darah putih bermigrasi ke jejas luka melalui pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah. regulasi dari molekul permukaan adhesi, netrofil menjadi lengket dan melalui proses marginasi sel-sel endotel pada kapiler di sekitar luka. Netrofil berputar di sepanjang permukaan endotel yang didorong maju oleh aliran darah. Proses adhesi dan berputar dimediasi oleh interaksi selectin. Kemudian sel-sel darah putih tersebut masuk ke dalam jaringan setelah marginasi ke endotel. Sel monosit yang masuk ke dalam jaringan berubah menjadi makrofag. Sel makrofag dan neutrofil berperan dalam fagositosis. Sel makrofag dan neutrofil yang telah muncul di sekitar luka kemudian melanjutkan proses fagositosis. Makrofag memfagosit mikroba yang diikat oleh antibodi dan/atau komplemen sehingga mengeluarkan MHC II. MHC II tersebut berperan dalam pemrosesan dan penyajian antigen (*Antigen Presenting Cell*) sehingga terjadi peningkatan aktivasi sel limfosit T yaitu sel T helper CD4+. Sel T_H1 secara khusus menyekresi interleukin-2 (IL-2) dan interferon- γ (IFN- γ) sehingga meningkatkan agregasi makrofag. Peningkatan agregasi makrofag tersebut mengaktifkan NO dan ROS yang berperan dalam fagositosis serta mengaktifkan sekresi faktor-faktor pertumbuhan berupa mensekresikan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang berpengaruh dalam angiogenesis, serta *Fibroblast Growth Factor* dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) yang berpengaruh dalam peningkatan fibroblas pada fase proliferasi penyembuhan luka. Sel-sel mediator inflamasi mengalami apoptosis dan jumlahnya akan berkurang pada jaringan dan digantikan oleh sel fibroblast yang aktif dan

meningkat serta menghasilkan protein matriks hyaluronan, fibronectin, proteoglican dan prokolagen tipe 1 dan tipe 3. Degradasi asam hyaluronidase dan fibronectin menyebabkan meningkatnya diameter kolagen dan kekuatan tensil. Jaringan granulasi juga menghasilkan sintesis matriks ekstraseluler yang berperan dalam menyeimbangkan degradasi dan sintesis supaya tetap terjadi penyembuhan luka yang normal.

Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid dan alkaloid. Flavonoid meregulasi sitokin serta menghambat jalur enzim *cyclooxygenase* (COX) yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah sehingga menurunkan migrasi sel-sel inflamasi ke daerah sekitar luka dan jumlah sel limfosit yang ditemukan pada jaringan mengalami penurunan. Namun, jalur enzim *lypoxxygenase* (LOX) yang menyebabkan aktivasi sel-sel inflamasi tetap bekerja sehingga aktivasi limfosit tetap meningkat. Sel T_H1 secara khusus menyekresi interferon- γ (IFN- γ) sehingga meningkatkan makrofag. Peningkatan agregasi makrofag tersebut mengaktifkan NO dan ROS yang berperan dalam fagositosis serta mengaktifkan sekresi faktor-faktor pertumbuhan yang berpengaruh dalam angiogenesis, serta peningkatan fibroblas pada fase proliferasi penyembuhan luka. Akibatnya, penyembuhan luka terjadi lebih cepat karena proses yang terjadi pada fase proliferasi dan remodelling juga singkat.

3.2 Hipotesis

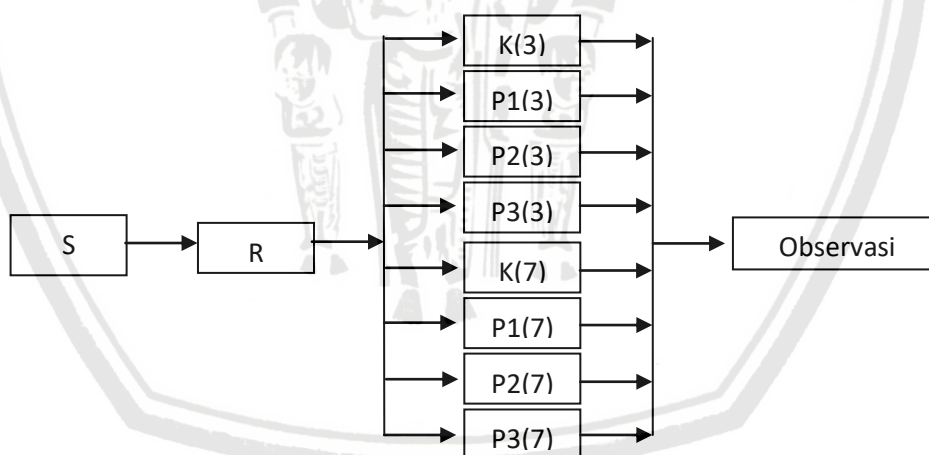
Pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*)

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan desain yang digunakan berupa *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Subjek dibagi menjadi 8 kelompok secara random, yaitu kelompok kontrol (K) yang diberikan pembawa gel tanpa getah, kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi gel getah nangka dengan dosis 0,5%, kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi gel getah nangka dengan dosis 1%, dan kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberi gel getah nangka dengan dosis 2%. Perlakuan diberikan sehari 2 kali setiap harinya selama 3 dan 7 hari setelah terbentuk ulserasi kemudian melakukan observasi dan membandingkan pengaruh gel getah buah nangka terhadap jumlah limfosit.



Gambar 4.1 Desain Penelitian

Keterangan :

- S = Sampel
- R = Random
- K(3) = Kelompok kontrol yang diberi perlakuan induksi panas tanpa diaplikasikan gel getah nangka (diberi pembawa gel) kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-3
- P1(3) = Kelompok perlakuan 1 yang diberi perlakuan induksi panas dan diaplikasikan gel getah nangka 0,5% kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-3
- P2(3) = Kelompok perlakuan 2 yang diberi perlakuan induksi panas dan diaplikasikan gel getah nangka 1% kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-3

- P3(3) = Kelompok perlakuan 3 yang diberi perlakuan induksi panas dan diaplikasikan gel getah angka 2% kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-3
- K(7) = Kelompok kontrol yang diberi perlakuan induksi panas tanpa diaplikasikan gel getah angka (diberi pembawa gel) kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-7
- P1(7) = Kelompok perlakuan 1 yang diberi perlakuan induksi panas dan diaplikasikan gel getah angka 0,5% kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-7
- P2(7) = Kelompok perlakuan 2 yang diberi perlakuan induksi panas dan diaplikasikan gel getah angka 1% kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-7
- P3(7) = Kelompok perlakuan 3 yang diberi perlakuan induksi panas dan diaplikasikan gel getah angka 2% kemudian dilakukan pembedahan pada hari ke-7

4.2 Sampel Penelitian

4.2.1 Pemilihan Binatang Coba dan Teknik Randomisasi

4.2.1.1 Kriteria Inklusi

Sampel penelitian dipilih berdasarkan ketentuan kriteria inklusi, yaitu:

- Tikus putih strain wistar
- Berkelamin jantan
- Usia 2,5-3 bulan
- Berat badan 150-200 gram
- Sehat, yang ditandai dengan gerakannya yang aktif, mata jernih, bulu yang tebal dan berwarna putih mengkilap

4.2.1.2 Kriteria Eksklusi

Sampel penelitian yang tidak dipilih berdasarkan ketentuan kriteria eksklusi, yaitu:

- Tikus yang pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya.
- Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung

4.2.2 Estimasi Jumlah Pengulangan

Setiap tikus mendapatkan perlakuan berbeda dalam rongga mulut, yaitu dibagi menjadi 8 kelompok. Penelitian ini menggunakan 2 *time series* yaitu hari ke-3 dan ke-7. Menurut Federer tahun 1963, penentuan jumlah sampel tiap perlakuan didapatkan dari rumus $(t - 1)(r - 1) \geq 15$, dengan t adalah jumlah

perlakuan dan r adalah jumlah sampel yang diperlukan disetiap perlakuan. Dari rumus tersebut maka diperoleh hasil perhitungan :

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

$$(4 \text{ perlakuan} \times 2 \text{ time series} - 1) (r - 1) \geq 15$$

$$(8 - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$7 (r - 1) \geq 15$$

$$7 r - 7 \geq 15$$

$$7 r \geq 22$$

$r \geq 4 \approx 4+1 = 5$ (untuk menghindari berkurangnya subjek akibat tikus mati sebelum dan/atau selama diberi perlakuan)

Sampel yang digunakan adalah 5 tikus untuk setiap kelompok. Total tikus yang digunakan pada penelitian ini sejumlah 4 (perlakuan) x 2 (hari pengamatan) x 5 (tikus yang dibedah setiap *time series*) = 40 tikus. Maka diperlukan sampel sejumlah 40 tikus dengan pembedahan pada hari ke-3 dan ke-7.

4.3 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 3, yaitu :

4.3.1 Variabel Independen (Bebas)

Gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) diberikan kepada kelompok perlakuan. Dosis gel getah buah nangka secara topikal adalah dosis 0,5%, 1% dan 2%.

4.3.2 Variabel Dependen (Terikat)

Jumlah limfosit yang terlihat dalam preparat histologi

4.3.3 Variabel Terkendali

1. Nutrisi makanan dan minuman sampel
2. Kebersihan kandang
3. Jenis kelamin tikus

4. Jenis tikus
5. Berat badan tikus
6. Umur tikus

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Brawijaya, Laboratorium Farmasi, Laboratorium Biokim, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dalam jangka waktu ± 3 bulan dimulai dari bulan November 2017 sampai bulan Januari 2018.

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba

Alat yang dibutuhkan adalah kandang tikus ukuran $15 \times 30 \times 42 \text{ cm}^3$ yang masing-masing diisi satu (1) ekor tikus dan diberi alas sekam yang diganti 2 kali setiap minggu, tutup kandang dari anyaman kawat, tempat makan, dan botol air minum. Makanan tikus dewasa adalah 40 mg/hari/ekor. Diet normal terdiri dari Comfeed PAR-S dan terigu dalam perbandingan 2 : 1 dengan air secukupnya diberikan dalam bentuk pelet (Anwari, 2003).

4.5.2 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)

Alat yang dibutuhkan untuk membuat gel getah buah nangka adalah pisau, gelas ukur, sendok porselen, *freeze dryer*, wadah, *mortar*, *pestle*, dan pot untuk menyimpan gel. Bahan yang dibutuhkan adalah getah buah nangka, natrium metabisulfat 0,7%, etanol 96%, karbopol 940, gliserol, trietanolamin (TEA), metil paraben, propil paraben, dan aquadest.

4.5.3 Perlakuan Hewan Coba

Alat yang dibutuhkan adalah *cement stopper*, bunsen, *handle scalpel* dan *blade*, pinset, *petridish*, tempat antiseptik, *syringe* dan tabung organ. Bahan yang dibutuhkan adalah *handscoon*, masker, *ketamine* 0,2 ml, Novalgin 500 mg/ml sebanyak 0,3 ml, *cotton roll*, *cotton pellet*, *povidone iodine*, alkohol 70%, dan kassa steril.

4.5.4 Pemeriksaan Histologi

Alat yang dibutuhkan adalah talenan, pisau *scalpel*, pinset, saringan, *tissue cassette*, mesin prosesor otomatis, mesin vakum, mesin *blocking*, *freezer*, mesin dan pisau mikrotom, *water bath*, *object glass*, kaca penutup, dan rak khusus untuk pewarnaan. Bahan yang dibutuhkan adalah, potongan jaringan yang telah difiksasi dengan formalin 10%, *ethanol absolute*, *xylol*, *paraffin*, *lithium carbonate*, *entellan*, larutan Hematoksilin, dan larutan eosin.

4.6 Definisi Operasional

4.6.1 Getah buah nangka

Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) adalah getah yang diperoleh dengan memotong buah nangka kemudian dimasukkan ke dalam wadah steril, kemudian ditambahkan natrium metabisulfit 0,7% untuk mencegah terjadinya oksidasi (Siswanto, 2015).

4.6.2 Gel getah buah nangka

Gel getah buah nangka adalah campuran getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dengan basis dalam 3 konsentrasi yakni 0,5%, 1%, dan 2%. Warna gel adalah putih kekuningan (Siswanto, 2015).

4.6.3 Ulser traumatik

Ulser traumatik adalah lesi berwarna putih kekuningan berbentuk bulat atau oval dikelilingi oleh pinggiran kemerahan dan batasnya tidak lebih tinggi dari

permukaan mukosa yang terbentuk setelah 24 jam dari pemberian induksi panas menggunakan ujung *cement stopper* berdiameter ± 4 mm yang dipanaskan dengan *bunsen* selama 10 detik atau sampai warna *cement stopper* berwarna merah, kemudian ditempelkan tanpa tekanan pada mukosa labial rahang bawah tikus putih untuk membentuk ulser dengan kedalaman mencapai ± 1 mm selama 2 detik yang sebelumnya dianastesi dengan ketamin 0,2 ml secara intramuskular (Setianingtyas, 2012).

4.6.4 Jumlah Limfosit

Jumlah limfosit adalah hasil perhitungan rerata sel limfosit yang terlihat pada preparat jaringan mukosa labial rahang bawah tikus dalam pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) yang dilihat pada mikroskop digital dengan menggunakan mikrometer okuler. Perhitungan rerata jumlah limfosit menggunakan aplikasi *software Olyvia-Olympus* dengan perbesaran 400x sebanyak 5 lapang pandang (Atik et al., 2009). Limfosit adalah sel berbentuk bulat berwarna ungu dengan inti sel berbentuk bulatan besar berwarna ungu gelap yang dikelilingi selapis tipis sitoplasma berwarna ungu muda (Mescher, 2011)

4.7 Prosedur penelitian

4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba diseleksi berdasarkan kriteria sampel, kemudian dibagi menjadi 8 kelompok masing-masing 5 ekor tikus yang dipelihara di dalam tempat pemeliharaan hewan coba.

4.7.2 Pemeliharaan Hewan Coba

Tikus dipelihara dan diadaptasikan dalam laboratorium selama 1 minggu pada suhu ruangan konstan (27°) (Tandon et al., 2000). Untuk tempat pemeliharaan digunakan dengan ketentuan satu kandang untuk 2 hingga 3 ekor

tikus, ditutup dengan kawat kasa, diberi alas sekam yang diganti 2 kali seminggu. Kebutuhan makanan tikus dewasa adalah 40 gram/hari/ekor. Diet normal terdiri dari 67% comfeed PAR-S, 33% terigu dan air secukupnya (Anwari, 2003). Pada hari pertama setelah induksi panas pada mukosa labial rahang bawah tikus putih agar saat makan tidak terasa nyeri, tikus diberikan diet lunak,

4.7.3 Pengambilan Getah Buah Nangka

Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diperoleh dari buah nangka di UD Putra Fajar, kota Batu. Buah nangka yang dipilih merupakan pohon nangka yang tumbuh di daerah tropis bersuhu 15-35°C dengan curah hujan 1000-2500 mm/tahun. Getah buah nangka diperoleh dengan cara memotong buah nangka kemudian getah yang keluar ditampung dalam wadah steril, dan untuk mencegah terjadinya oksidasi, ditambahkan natrium metabisulfit 0,7% (Siswanto, 2015).

4.7.4 Pembuatan Gel Topikal

Buah nangka dilakukan determinasi di UPT Materia Medica, kota Batu. Getah yang telah dimasukkan kedalam wadah steril kemudian dikirim ke laboratorium Fisiologi Hewan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Brawijaya untuk dilakukan proses *freeze drying*. Proses tersebut memakan waktu minimal 24 jam. Hasil yang didapatkan dari proses tersebut berupa sediaan getah dalam bentuk serbuk dan siap dibentuk menjadi sediaan gel di laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Prosedur pembuatan gel dilakukan dengan cara:

- a. Formulasi sediaan gel getah buah nangka

Tabel 4.1 Formulasi Sediaan Gel Getah Buah Nangka

Bahan	Formula (%)		
	1	2	3
Serbuk kering getah buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	0,5% (0,15 gram)	1% (0,3 gram)	2% (0,6 gram)
Karbopol 940	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
TEA	0,375 gram	0,375 gram	0,375 gram
Gliserol	3,75 gram	3,75 gram	3,75 gram
Natrium metabisulfit	0,15 gram	0,15 gram	0,15 gram
Metil paraben	0,054 gram	0,054 gram	0,054 gram
Propil paraben	0,06 gram	0,06 gram	0,06 gram
Aquadest	add. 30 ml	add. 30 ml	add. 30 ml

Pemilihan dosis 0,5%, 1%, dan 2% gel getah nangka berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stefanus (2015) menunjukkan efektivitas gel getah buah nangka sebagai antijerawat secara in vivo dan in vitro oleh Siswanto (2015) pada dosis 1% dan 2%.

b. Pembuatan gel getah buah nangka

- (1) Alat dan bahan disiapkan, ditimbang bahan-bahan yang diperlukana
- (2) Karbopol 940 dikembangkan dalam aquadest sebanyak 20 kali jumlah karbopol 940 yang digunakan, lalu digerus hingga terbentuk dispersi yang homogen
- (3) Setelah mengembang ditambahkan natirum metabisulfit, metil paraben dan propil paraben yang telah dilarutkan di dalam gliserol hingga homogen
- (4) Kemudian ditambahkan getah buah nangka dan aquadest sampai volume yang diinginkan dengan pengadukan perlahan secara kontinyu sampai membentuk gel yang homogen

(5) TEA ditambahkan sampai mencapai pH yang diinginkan

(6) Gel disimpan dalam wadah pada suhu ruangan

c. Evaluasi sediaan gel dilakukan, meliputi:

(1) Uji organoleptik

Pengamatan visual dengan melihat perubahan warna dan bau

(2) Uji homogenitas

Gel dioleskan diatas kaca objek, kemudian kaca objek tersebut dikatupkan dengan kaca objek lainnya dan dilihat apakah gel tersebut homogen atau tidak.

(3) Uji pemeriksaan Ph

Elektroda dicuci dan dibilas dengan air suling. Dikalibrasi pH meter dengan menggunakan larutan dapar Ph 7 (dapar fosfat ekimolal) dan dapar pH 4 (dapar KHP) kemudian nilai pH gel getah nangka ditentukan.

(4) Uji daya sebar

Gel sebanyak 0,5 gram diletakkan di atas objek glass, kemudian objek glass yang lain diletakan di atasnya dan ditekan dengan menggunakan beban seberat 20 gram selama 1 menit. Kemudian ditambah beban seberat 50 gram selama 1 menit, dan 100 gram selama 1 menit dilepaskan dan diameter masing-masing dosis diukur dengan menggunakan penggaris kemudian hasilnya dicatat (Stefanus, 2015).

4.7.5 Pembuatan Ulser Traumatik

Pembuatan ulser traumatik yang diinduksi panas didahului dengan anestesi intramuskular menggunakan *ketamine* 0,2 ml atau dengan dosis 10 mg/kgBB, kemudian diinduksi dengan ujung *cement stopper* kedokteran gigi dengan diameter 4 mm yang sebelumnya telah dipanaskan dengan bunsen selama 10 detik dan ditempelkan pada mukosa labial rahang bawah tanpa tekanan selama 4 detik sehingga terbentuk ulser setelah diinkubasi pasca

induksi dan pemberian analgesik secara intramuskular sebanyak 0,3 ml atau dengan dosis 500 mg/ml (Herlina, 2016).

4.7.6 Pemberian Gel Getah Buah Nangka

Pemberian gel getah nangka dilakukan 24 jam setelah induksi panas dan telah terbentuk ulserasi. Pemberian gel getah buah nangka dilakukan secara topikal dengan frekuensi 2 kali sehari sampai hari ke-3 dan ke-7 setelah terbentuk ulserasi pada kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3), sedangkan kelompok kontrol diberikan senyawa pembawa gel tanpa getah buah nangka.

4.7.7 Pembedahan Hewan Coba

Pada hari ke-3 dan ke-7, hewan coba dikorbankan dengan menggunakan kethamine dosis lethal. Setelah proses tersebut selesai, dilakukan pengambilan jaringan dengan biopsi eksisi.

4.7.8 Prosedur Pembuatan Preparat

a. Fiksasi

Pada tahap fiksasi, dilakukan perendaman jaringan ulser pada larutan formalin 10% selama 18-24 jam. Kemudian jaringan dicuci dengan menggunakan aquadest selama 15 menit (Jusuf, 2009).

b. Embedding

Jaringan ulser dimasukkan pada beberapa cairan, yaitu aseton selama 1 jam dilakukan 4 kali, xylol selama setengah jam dilakukan 4 kali, paraffin cair selama 1 jam dilakukan 3 kali, dan penanaman jaringan mukosa pada paraffin blok (Jusuf, 2009).

c. Slicing

Blok yang sudah tertanam jaringan ulser diletakkan pada blok selama ± 15 menit, kemudian blok ditempelkan pada cakram *mikrotom rotary* kemudian sayat jaringan ulser secara vertikal dengan ukuran 4 mikron. Sayatan jaringan ulser

yang berbentuk pita diambil dengan menggunakan kuas kecil, kemudian diletakkan pada *waterbath* yang mengandung gelatin dengan suhu 36°C. Setelah sayatan ulser merentang, sayatan diambil dengan menggunakan *object glass* dan didiamkan selama 24 jam (Jusuf, 2009).

d. Staining

Object glass dimasukkan dalam xylol selama 15 menit dilakukan 3 kali, alkohol 96% selama 15 menit dilakukan 3 kali, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. Setelah itu, *object glass* dimasukkan pada pewarna Haematoxylin-Eosin selama 15 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan kedalam *Lithium Carbonate* selama 20 detik, dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan kedalam pewarna Eosin selama 15 menit, alkohol 96% selama 15 menit x 3, dan xylol selama 15 menit x 3. Terakhir, preparat ditutup dengan menggunakan *deck glass Entellan* sebagai perekat (Jusuf, 2009).

4.7.9 Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial Rahang Bawah *Rattus norvegicus*

Pengamatan sediaan histologi mukosa labial rahang bawah tikus yang dibedah pada hari ke-3 dan ke-7 dilakukan dengan menggunakan mikroskop mikrometer okuler pada mikroskop digital dan aplikasi *software Olyvia-Olympus* dengan pembesaran 400x sebanyak 5 lapang pandang (Atik *et al.*, 2009) dan dibuat foto dari preparat histologi tersebut lalu dilakukan pengukuran jumlah limfosit kemudian membandingkan jumlah limfosit antara kelompok yang tidak diberi perlakuan dengan kelompok yang diberi perlakuan (Herlina, 2016).

4.8 Analisis Data

Hasil pengukuran jumlah sel limfosit pada kontrol dan perlakuan dianalisis secara statistik dengan program SPSS *for windows 7* dengan tingkat signifikasi

0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Langkah-langkah uji hipotesis komparatif dan korelatif adalah sebagai berikut:

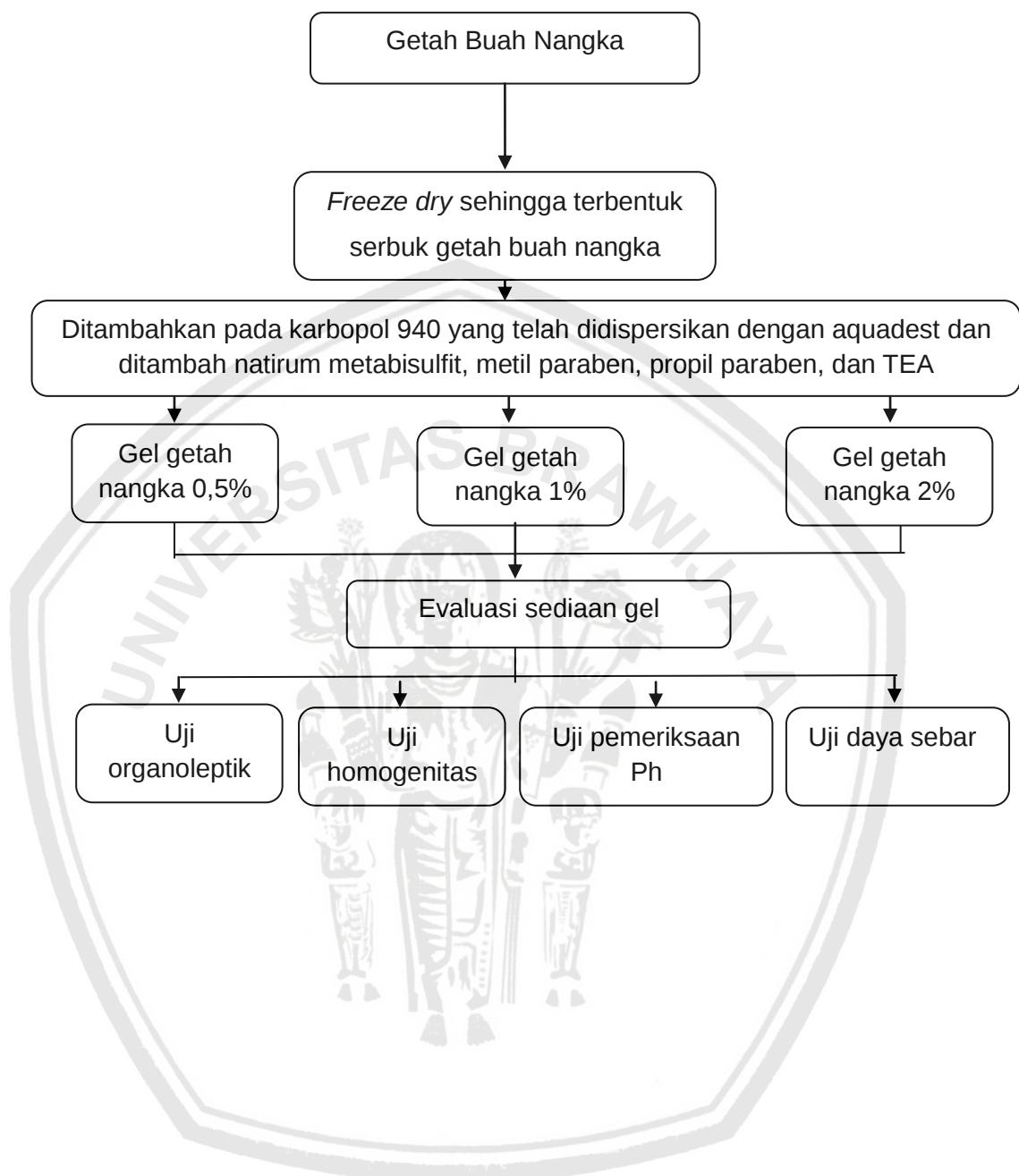
1. Uji normalitas data: bertujuan untuk menginterpretasikan apakah suatu data memiliki distribusi normal atau tidak. Untuk penyajian data yang terdistribusi normal, maka digunakan mean dan standar deviasi sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran, uji hipotesis menggunakan uji parametric. Sedangkan untuk penyajian data yang tidak terdistribusi normal digunakan median dan minimum-maksimum sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran, uji hipotesis menggunakan uji non parametric.
2. Uji homogenitas varian: bertujuan untuk menguji berlaku atau tidaknya asumsi ANOVA, yaitu apakah data yang diperoleh dari setiap perlakuan memiliki varian yang homogeny. Jika didapatkan varian yang homogen, maka analisa dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA.
3. Uji *One-Way* ANOVA: bertujuan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan dan mengetahui minimal ada dua kelompok yang berbeda signifikan.
4. Uji T: bertujuan untuk mengetahui perbandingan rata-rata dua kelompok
5. *Post Hoc test* (uji *Least Significant Difference*): bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil tes ANOVA. Uji *Pos Hoc* yang digunakan adalah uji Turke dengan tingkat kemaknaan 95% ($p < 0,05$).
6. Uji korelasi Pearson: bertujuan untuk mengetahui besarnya perbedaan secara kualitatif kelompok yang berbeda secara signifikan yang telah ditentukan sebelumnya dari hasil Uji *Pos Hoc* (LSD)

7. Uji korelasi-regresi: berujuan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara dosis gel getah buah nangka terhadap jumlah limfosit (Dahlan, 2008)

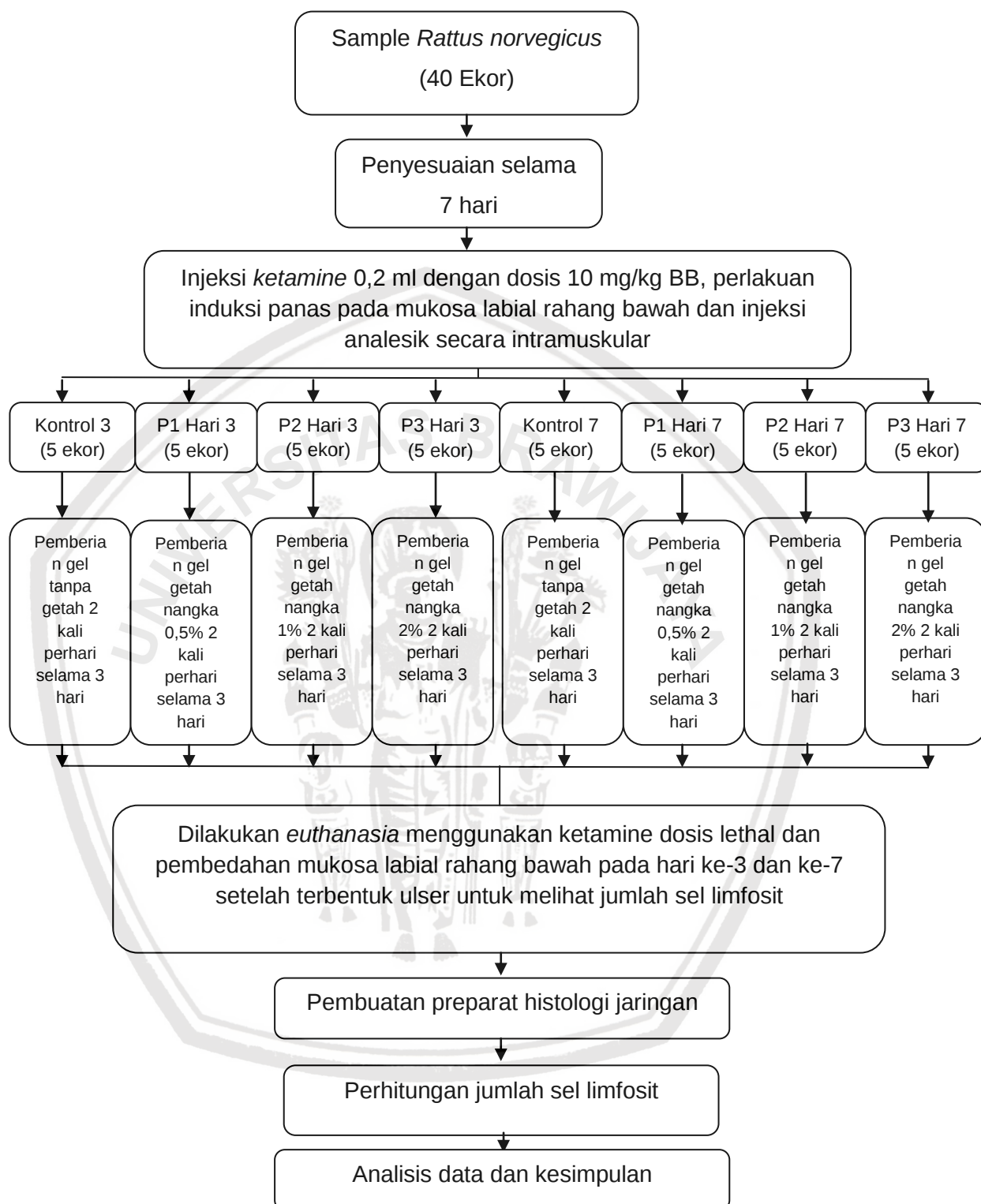


4.9 Skema Prosedur Penelitian

4.9.1 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka



4.9.2 Pemberian Gel Getah Buah Nangka 0.5%, 1% dan 2%



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Sebelum diaplikasikan ke mukosa labial tikus, gel yang telah dibuat dilakukan beberapa uji sediaan gel setelah 1x24 jam penyimpanan dengan suhu 4°C dengan hasil diantaranya adalah sebagai berikut:

Tabel 5.1 Uji Evaluasi Gel

Gel	Jenis Evaluasi			Daya Sebar
	Organoleptik	pH	Homogenitas	
Tanpa getah	Bening, tidak berbau	7,0	Homogen	43 mm
Dosis 0,5%	Bening keruh (hampir putih), berbau khas getah nangka tapi samar	6,5	Putih-putih yang terlihat tidak menyatu	33 mm
Dosis 1%	Putih tulang, berbau khas getah nangka	6,5	Putih-putih kecil yang tidak menyatu	33 mm
Dosis 2%	Putih kekuningan, berbau khas getah nangka	6,6	Putih-putih yang lebih banyak tidak menyatu	33 mm

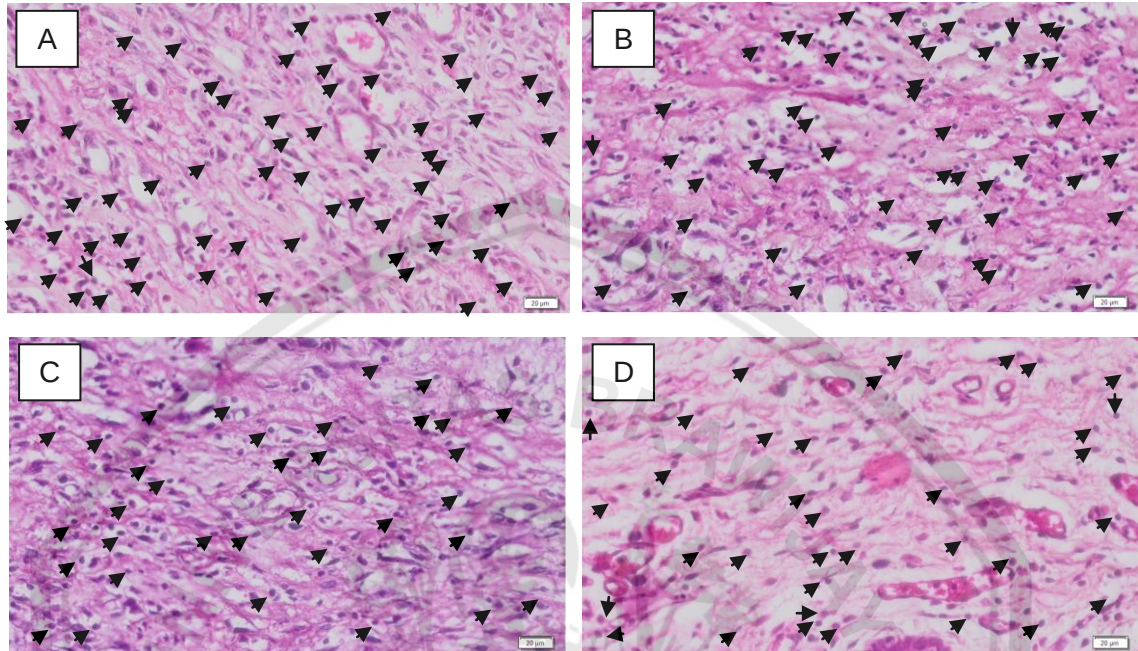
Uji evaluasi gel dilakukan dengan beberapa uji fisik sediaan gel yaitu uji organoleptik, uji pH, uji homogenitas dan daya sebar didapatkan gel dengan kandungan getah memiliki warna yang lebih keruh atau putih kekuningan dan berbau khas getah nangka sedangkan pada gel tanpa getah menunjukkan warna bening dan tidak berbau. Hal ini menunjukkan bahwa getah buah nangka

mempengaruhi warna dan bau gel yang sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Stefanus (2015). Uji pH menunjukkan nilai pH berada pada nilai 6,5 – 7,0 sehingga memenuhi kriteria pH sediaan topikal yang aman dan tidak mengiritasi jaringan serta disesuaikan dengan pH saliva normal yaitu 6 – 7 (Humphrey *et al.*, 2001). Uji homogenitas didapatkan semua sediaan homogen menunjukkan formula yang baik. Hal ini memenuhi syarat homogenitas yaitu tidak kasar saat diraba (Asmi, 2013). Uji daya sebar menunjukkan panjang diameter kurang dari 50 mm yang berarti senyawa aktif dapat menyebar maksimal hingga 50 mm.

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus sebanyak 40 ekor yang terbagi menjadi 8 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi gel getah nangka dengan dosis 0,5%, 1%, dan 2% berdasarkan *time series* pada hari ke-3 dan ke-7. Ulser traumatik pada penelitian ini merupakan ulser yang terbentuk akibat dari induksi panas dengan menggunakan ujung *cement stopper* yang telah dipanaskan kemudian diaplikasikan pada mukosa labial bawah tikus. Gambaran klinis ulser traumatik berupa ulserasi berbentuk bulat hingga oval berwarna putih dan dikelilingi batas kemerahan yang tampak hingga 24 jam pertama (Neville, 2009).

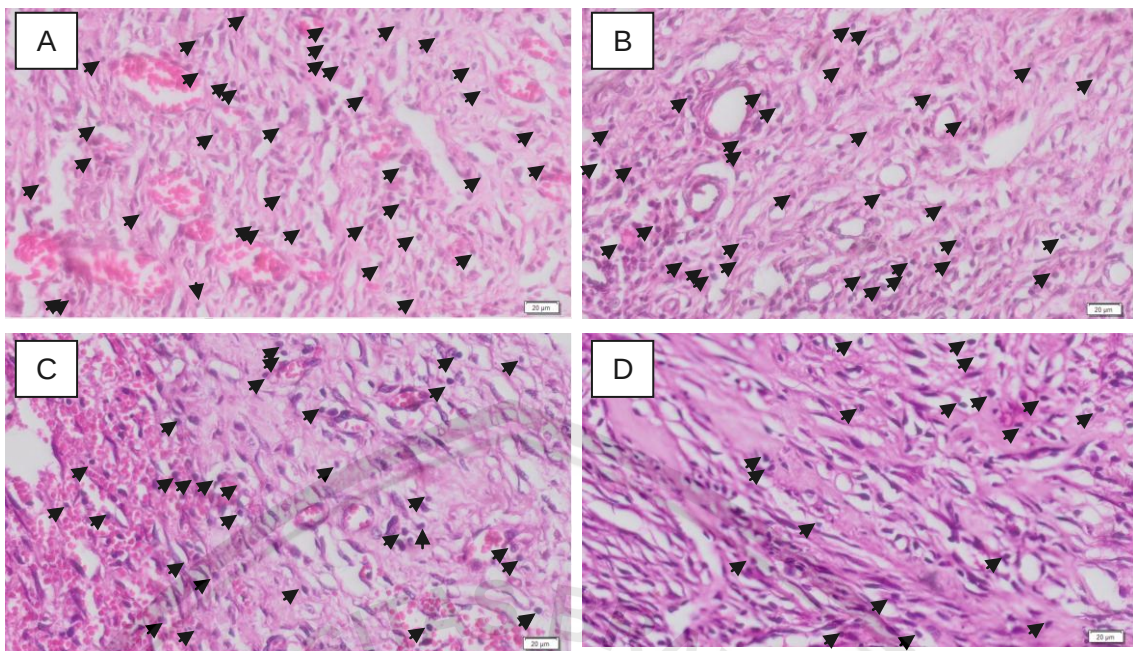
Sampel didapatkan dengan mengambil jaringan mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah dikorbankan dengan menggunakan kethamin dosis lethal pada hari ketiga dan ketujuh setelah terbentuknya ulserasi, kemudian dilakukan pembuatan preparat dengan pewarnaan *Haematoxylin-Eosin*. Pengamatan hasil preparat mukosa labial dengan menggunakan mikroskop mikrometer okuler pada mikroskop digital dan aplikasi *software* OlyVIA (*Olympus Viewer for Imaging Applications*) dengan pembesaran 400 kali didapatkan gambaran limfosit berbentuk bulat atau oval berwarna ungu dengan inti sel

berbentuk bulatan besar berwarna ungu gelap yang dikelilingi selapis tipis sitoplasma berwarna ungu muda.



Gambar 5.1 Limfosit (ditunjuk panah) pada mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-3 dengan pewarnaan HE perbesaran 400x: (A) Kelompok kontrol, (B) Dosis 0,5%, (C) 1%, dan (D) 2%

Berdasarkan gambar 5.1, sel limfosit pada kelompok kontrol menunjukkan jumlah limfosit yang paling banyak ditemukan dibandingkan kelompok perlakuan. Pada kelompok dosis 2% menunjukkan jumlah limfosit yang paling sedikit ditemukan dibandingkan kelompok lain.

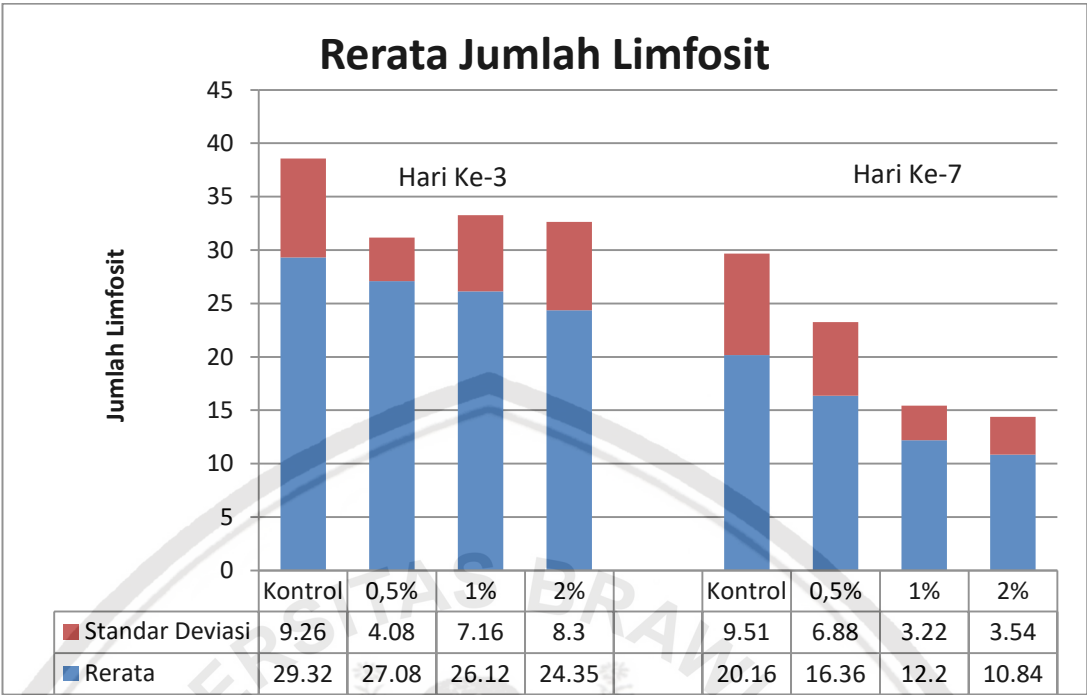


Gambar 5.2 Limfosit (ditunjuk panah) pada mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-7 dengan pewarnaan HE perbesaran 400x: (A) Kelompok kontrol, (B) Dosis 0,5%, (C) 1%, dan (D) 2%

Berdasarkan gambar 5.1, sel limfosit pada kelompok kontrol menunjukkan jumlah limfosit yang paling banyak ditemukan dibandingkan kelompok perlakuan. Pada kelompok dosis 2% menunjukkan jumlah limfosit yang paling sedikit ditemukan dibandingkan kelompok lain. Hasil perhitungan rata-rata jumlah limfosit ditulis sebagai berikut dengan format rerata jumlah $\pm$ standar deviasi:

Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Rerata Jumlah Limfosit pada Mukosa Labial Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Kelompok	Pengamatan Hari			
	Ke-3		Ke-7	
	Rerata Jumlah (per lapang pandang)	Standar Deviasi	Rerata Jumlah (per lapang pandang)	Standar Deviasi
Kontrol	29,32	9,26779	20,16	9,51567
Dosis 0,5%	27,08	4,08314	16,36	6,88825
Dosis 1%	26,12	7,16184	12,2	3,22800
Dosis 2%	24,35	8,30161	10,84	3,54514



Gambar 5.3 Grafik Hasil Perhitungan Rerata Jumlah Limfosit Masing-masing Kelompok

Berdasarkan grafik perhitungan (gambar 5.3) pada hari ke-3, rata-rata jumlah limfosit paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol dan paling rendah terdapat pada kelompok dosis 2%. Pada hari ke-7, rata-rata jumlah limfosit paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol dan paling rendah terdapat pada kelompok dosis 2%.

5.2 Analisis Data

Data hasil perhitungan jumlah limfosit dianalisis dengan menggunakan metode *one way* ANOVA. Untuk dapat melakukan analisis dengan *one way Anova*, data terlebih dahulu dianalisis dengan menggunakan uji normalitas data (*Saphiro-Wilk*) dan uji homogenitas ragam (*Lavene Statistic*), jika data normal dan homogen maka dilanjutkan pengujian *one way* ANOVA, kemudian *T test*, uji *post hoc* (LSD), serta uji korelasi Pearson dan regresi.

5.2.1 Uji Normalitas Data

Pengujian normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Uji normalitas terpenuhi jika nilai signifikansi hasil perhitungan lebih dari 0,05 ($P > 0,05$). Berdasarkan hasil pengujian (lihat lampiran) didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,141 (kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% pada hari ke-3) dan 0,611 (kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% pada hari ke-7). Jika nilai signifikansi dibandingkan dengan $p = 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa nilai signifikansi $p > 0,05$. Sehingga uji normalitas data terpenuhi dan data tersebar normal.

5.2.2 Uji Homogenitas Ragam

Pengujian homogenitas ragam dilakukan dengan menggunakan uji *Lavene Statistic*. Uji homogenitas ragam terpenuhi jika nilai signifikansi hasil perhitungan lebih dari 0,05 ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil pengujian (lihat lampiran), nilai signifikansi yang didapat adalah 0,485 (kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% pada hari ke-3) dan 0,463 (kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% pada hari ke-7). Dapat disimpulkan

bahwa nilai signifikansi $p > 0,05$ sehingga uji homogenitas ragam terpenuhi dan data tersebar homogen.

5.2.3 Uji One Way ANOVA

Berdasarkan uji normalitas data dan homogenitas data yang terpenuhi, maka selanjutnya dapat dilakukan pengujian *one way ANOVA* untuk mengetahui perubahan jumlah limfosit pada kelompok kontrol dan gel getah nangka dosis 0,5%, 1%, dan 2% hari ke-3 dan ke-7. Hipotesis ditentukan dari hasil uji *one way Anova*, berupa H_0 dan H_1 . H_0 diterima apabila nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), yang berarti gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) tidak dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*). H_1 diterima apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), yang berarti gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*)..

Berdasarkan hasil pengujian (lihat lampiran), nilai signifikansi pada kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% pada hari ke-3 yang didapat adalah 0,757 ($p > 0,05$) sehingga H_0 diterima dan H_1 ditolak yang berarti bahwa gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) tidak dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) hari ke-3.

Pada kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% hari ke-7 didapatkan nilai signifikansi 0,118 ($p > 0,05$) sehingga H_0 diterima dan H_1 ditolak yang berarti bahwa gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) tidak dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada

proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*) hari ke-7.

5.2.4 Uji T Test

Pengujian *T test* bertujuan untuk mengetahui signifikansi perubahan masing-masing kelompok kontrol dan dosis 0,5%, 1%, 2% hari ke-3 terhadap hari ke-7. Nilai *sig. (2-tailed)* < 0,05 berarti terdapat perbedaan signifikan kelompok hari ke-3 terhadap hari ke-7 sedangkan nilai *sig. (2-tailed)* > 0,05 berarti tidak terdapat perbedaan hari ke-3 terhadap hari ke-7.

Berdasarkan hasil pengujian (lihat lampiran), pada kelompok kontrol didapatkan *sig. (2-tailed)* sebesar 0,118 ($p > 0,05$) sehingga tidak terdapat perbedaan hari ke-3 terhadap hari ke-7. Pada kelompok dosis 0,5% didapatkan *sig. (2-tailed)* sebesar 0,022 ($p < 0,05$) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan hari ke-3 terhadap hari ke-7. Pada kelompok dosis 1% didapatkan *sig. (2-tailed)* sebesar 0,003 ($p < 0,05$) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan hari ke-3 terhadap hari ke-7. Pada kelompok dosis 2% didapatkan *sig. (2-tailed)* sebesar 0,019 ($p < 0,05$) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan hari ke-3 terhadap hari ke-7.

5.2.5 Uji Post Hoc (LSD)

Pengujian *Post Hoc* digunakan untuk mengetahui hubungan kelompok kontrol, dosis 0,5%, 1%, dan 2% pada masing-masing hari ke-3 dan ke-7. Pengujian *post hoc* pada penelitian ini menggunakan *Least Significant Difference* (LSD).

Berdasarkan hasil pengujian (lihat lampiran), pada hari ke-3 kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) terhadap dosis 0,5%, 1%, dan 2%, begitu pula kelompok dosis 0,5%, 1%, dan 2% terhadap kelompok kontrol, dosis 0,5% terhadap 1%, 1% terhadap 2% dan sebaliknya tidak berbeda signifikan ($p>0,05$) terhadap kelompok kontrol. Pada hasil pengujian hasil ke-7 (lihat lampiran), kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) terhadap dosis 0,5% dan 1% begitu pula dosis 0,5% dan 1% terhadap kelompok kontrol, kelompok dosis 0,5% terhadap 1%, dan sebaliknya tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Namun, pada kelompok kontrol terhadap dosis 2% begitu sebaliknya (kelompok dosis 2% terhadap kelompok kontrol) terdapat perbedaan yang signifikan ($p<0,05$).

5.2.6 Uji Korelasi Pearson

Analisis mengenai kekuatan hubungan dua variabel atau lebih yang berskala interval dapat menggunakan pengujian korelasi Pearson. Dua variabel yang digunakan pada penelitian ini adalah dosis gel getah buah nangka terhadap jumlah limfosit. Ketentuan yang digunakan berupa, probabilitas atau signifikansi kurang dari 0,05 ($p<0,05$) menunjukkan hubungan kedua variabel yang signifikan dan jika probabilitas atau signifikansi lebih dari 0,05 ($p>0,05$) menunjukkan hubungan kedua variabel tidak signifikan.

Berdasarkan hasil pengujian korelasi Pearson pada tabel korelasi (lihat lampiran) pada hari ke-3 didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,268 (negatif) dengan signifikansi sebesar 0,267, menunjukkan bahwa terdapat hubungan atau korelasi yang tidak signifikan antara dosis gel

getah buah nangka terhadap jumlah limfosit. Pada hari ke-7 didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,544 (negatif) dengan signifikansi sebesar 0,013, menunjukkan bahwa terdapat hubungan atau korelasi yang signifikan antara dosis gel getah buah nangka terhadap jumlah limfosit. Koefisien negatif menunjukkan hubungan yang bersifat negatif, yaitu penambahan dosis gel getah buah nangka akan berpengaruh pada penurunan jumlah limfosit.

5.2.7 Uji Korelasi Regresi

Pengujian korelasi regresi pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui pemberian gel getah buah nangka lebih efektif pada hari beberapa. Pada hasil pengujian korelasi regresi (lihat lampiran) pada hari ke-3 didapatkan nilai kuadrat R sebesar 0,072 (pengaruh pemberian gel getah buah nangka sebesar 7,2%) sedangkan pada hari ke-7 didapatkan nilai kuadrat R sebesar 0,296 (pengaruh pemberian gel getah buah nangka sebesar 29,6%). Berdasarkan keterangan tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian gel getah buah nangka lebih efektif pada hari ke-7 dibandingkan hari ke-3.

BAB 6

PEMBAHASAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-3 dan hari ke-7. Hasil pengujian *one way* ANOVA menunjukkan bahwa rata-rata jumlah limfosit pada kelompok dosis 0,5%, 1% dan 2% dibandingkan kelompok kontrol pada hari ke-3 tidak terdapat penurunan yang signifikan ($p>0,05$). Hal ini dapat terjadi karena adanya senyawa aktif pada dosis tersebut belum memberikan pengaruh yang maksimal dalam mempercepat penyembuhan luka dan menurunkan jumlah limfosit sehingga membutuhkan dosis yang lebih besar dari 0,5%, 1, dan 2% serta pemberian yang lebih lama untuk dapat memberikan pengaruh yang maksimal. Hal inilah yang menjadi kekurangan pada penelitian ini karena penelitian dilakukan hanya pada hari ke-3 dan ke-7. Selain itu, adanya kemungkinan terhambatnya daya serap obat pada mukosa oleh saliva sehingga senyawa aktif tidak dapat terserap maksimal menjadi penyebab ketidaksesuaian dengan penelitian sebelumnya oleh Stefanus (2015) mengenai efektivitas gel getah buah nangka pada dosis 1% sebagai antijerawat secara *in vivo* pada permukaan kulit.

Hasil pengujian *one way* ANOVA menunjukkan bahwa rata-rata jumlah limfosit pada kelompok dosis 0,5% dan 1% dibandingkan kelompok kontrol pada hari ke-7 tidak dapat menurunkan jumlah limfosit secara signifikan ($p>0,05$). Hal ini dapat terjadi karena dosis 0,5% dan 1% belum memberikan pengaruh yang maksimal dalam penyembuhan luka ulser. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian

yang dilakukan oleh Stefanus (2015) yang menunjukkan adanya efektivitas gel getah buah nangka pada dosis 1% sebagai antijerawat secara *invivo*. Penyebabnya mungkin karena perbedaan formulasi *gelling agent* yang menggunakan HPC-m pada penelitian tersebut. Menurut Sari dkk (2016) HPC-m memiliki kestabilan sifat fisik yang lebih baik daripada basis gel lain, seperti karbopol maupun Na-CMC. Namun, dalam penggunaan obat peroral, basis gel yang bisa digunakan adalah karbopol. Karbopol sendiri memiliki sifat *drug release* yang termasuk baik dibandingkan dengan *gelling agent* lain (Patel *et al.*, 2011), kompatibilitas dan stabilitas yang baik, serta tidak toksik (Das *et al.*, 2011). Oleh karena itu, dosis 1% lebih berefek jika menggunakan HPC-m sebagai *gelling agent*.

Namun pada kelompok dosis 2% mengalami penurunan yang signifikan pada pengujian *post hoc* (LSD) dibandingkan kelompok kontrol karena jumlah senyawa aktif dosis tersebut lebih banyak sehingga flavonoid dapat menurunkan jumlah limfosit lebih banyak dan proses inflamasi dapat terjadi lebih cepat yang mengakibatkan jumlah limfosit mengalami penurunan yang bermakna pada hari ke-7.

Hasil pengujian T pada kelompok dosis 0,5%,1%, dan 2% hari ke-3 terhadap hari ke-7 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah limfosit mengalami penurunan yang signifikan. Hal ini dapat terjadi karena adanya senyawa aktif pada getah nangka yaitu flavonoid yang melakukan aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga jumlah limfosit mengalami penurunan dan sel-sel inflamasi segera digantikan dengan fibroblas yang menandakan terjadinya percepatan pada fase inflamasi dan jaringan memasuki fase proliferasi. Namun, hasil pengujian T pada kelompok kontrol hari ke-3 terhadap hari ke-7 menunjukkan rata-rata jumlah limfosit mengalami penurunan

yang tidak signifikan. Hal ini dapat terjadi dikarenakan kelompok tersebut tidak mengandung senyawa aktif yang mampu mempercepat proses penyembuhan luka, juga menjadi tanda bahwa inflamasi masih terjadi pada kelompok tersebut. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Izzaty (2014) pada kelompok yang diberi akuades tidak memberikan perbedaan bermakna dikarenakan tidak adanya kandungan senyawa aktif pada akuades tersebut.

Getah nangka mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid dan alkaloid. Flavonoid merupakan antioksidan *Caffeic Acid Phenetyl Ester* (CAPE) yang menghambat reaksi oksidatif berlebih pada proses inflamasi dan metabolisme sel (Khorasgani *et al.*, 2010) dengan menghambat *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga menurunkan level lipid peroksida dan meningkatkan kadar enzim antioksidan dalam jaringan luka yang meregulasi sitokin serta menghambat jalur enzim *cyclooxygenase* (COX) yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah sehingga menurunkan migrasi sel-sel inflamasi seperti netrofil, makrofag, dan limfosit ke daerah sekitar luka. Flavonoid juga merangsang *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang mengatur migrasi fibroblas dari jaringan sekitar luka menuju celah luka sehingga meningkatkan vaskularisasi dan kekuatan serat kolagen yang merupakan fase proliferasi penyembuhan luka sehingga fase inflamasi dapat diperpendek (Patil, 2012).

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) tidak dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*)
2. Jumlah limfosit pada kelompok dosis 0,5%, 1%, dan 2% mengalami penurunan yang tidak signifikan dibandingkan kelompok kontrol hari ke-3
3. Jumlah limfosit pada kelompok dosis 0,5% dan 1% mengalami penurunan yang tidak signifikan sedangkan pada kelompok dosis 2% mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol hari ke-7
4. Kelompok dosis 0,5%, 1%, dan 2% hari ke-3 mengalami penurunan yang signifikan terhadap hari ke-7, namun kelompok kontrol hari ke-3 terhadap hari ke-7 tidak mengalami penurunan yang signifikan
5. Terdapat korelasi negatif pemberian gel getah buah nangka terhadap jumlah limfosit yang berarti penambahan dosis gel getah buah nangka akan berpengaruh pada penurunan jumlah limfosit pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus (*Rattus norvegicus*)

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penambahan *time series* yaitu hari ke-2 dan ke-5 pada penelitian selanjutnya untuk mengetahui pengaruh jumlah limfosit pada proses penyembuhan luka
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait kestabilan gel getah buah nangka pada penyimpanan jangka panjang dan sebelum dilakukan uji klinis pada manusia perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui dosis yang aman diberikan kepada manusia serta kemungkinan adanya efek toksik pada gel getah buah nangka.



DAFTAR PUSTAKA

- Anwari. 2003. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Edisi pertama, Yogyakarta : Universitas Gajah Mada.
- Arundina, I. 2003. Efek Anti inflamasi Catechin terhadap PMN yang Memfagosit *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Penyebab Periodontitis. *Majalah Kedokteran Gigi Dental Journal* (Agustus: Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional III). Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
- Asmi, R, Sulaiman, T, Sujono, T. 2013. *Uji Efek Penyembuhan Luka Bakar Gel Ekstrak Herba Pegagan (cantella asiatica L. Urban) dengan Gelling Agent Carbopol 934 pada Kulit Punggung Kelinci Jantan*. Skripsi. Tidak Diterbitkan. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Atik N, Iwan JA. 2009. *Perbedaan Efek Pemberian Topikal Gel Lidah Buaya (Aloe vera L) dengan Solusio Povidone Iodine terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit (Mus musculus)*. Bagian histology, Fakultas Kedokteran Padjajaran Bandung.
- Baliga, Shivashankara, Haniadka, Dsouza, Bhat . 2011. *Phytochemistry, nutritional and pharmacological properties of Artocarpus heterophyllus Lam (jackfruit)*. India: Food Research International. No.44: 1800-1811.
- Cawson RA, Odell EW. 2008. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine 8th ed*. Philadelphia: Elsevier.
- Cookbill S. 2002. *Wound: The Healing Process*. J. Hospital Pharmacist. Vol 9: 255 – 260.
- Dahlan S. 2008. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.

- Darma B, Sudira IW, Mahatami H. 2013. *Efektivitas Perasan Akar Kelo (Moringa oleifera) sebagai Pengganti Antibiotic pada Ayam Broiler yang Terkena Kolibasilosis*. Indonesia Medicus Veterinus 2 (3): 331 – 346.
- Das. S., Haldar, P. K., Pramanik, G. 2011. *Formulation and Evaluation of Herbal Gel Containing Clerodendron infortunatum Leaves Extract*. International Journal of PharmTech Research, 3(1): 140-143.
- De Jong, Wim. 2004. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Jakarta: EGC.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan: Jakarta.
- Federer, W. 1963. *Experimental design, theory and application*. New York: Mac Millan.
- Field A, Longman L. 2003. *Oral ulceration*. In: Tyldesley's oral medicine 5th ed. Oxford: Oxford University Press.
- Field EA, Allan RB. 2003. *Oral Ulceration – Aetiopathogenesis, Clinical Diagnosis And Management in The Gastrointestinal Clinic*. Aliment Phrmacol Therapy.
- Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine 11th ed*. Hamilton: BC Decker inc.
- Hanani, Endang. Abdul Mun'im dan Ryany Sekarin. 2005. *Identifikasi senyawa antioksidan Dalam spons callyspongia sp dari kepulauan Seribu*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. II, No.3, Desember 2005, 127 – 133. ISSN : 1693-9883.
- Hardiono. 2012. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Ganggang Coklat (Phaeophyceae) Jenis Sargassum Sp. terhadap Jumlah Limfosit pada Ulkus Traumatikus*. Tesis. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedoktean Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya.
- Hardjito K, Wljayanti LA, Saputri NM. 2012. *Senam Kegel dan Penyembuhan Luka Jahitan Perineum pada Ibu Post Partum*. 2-TRIK: Tunas-Tunas Riset Kesehatan. Hal. 165-170.

- Humphrey, S, Williamson, R. 2001. *A review of saliva: Normal composition, flow, and function*. The Journal of Prosthetic Dentistry Vol. 85 (2): 162 – 169.
- Izzaty, A., Dewi. N., Pratiwi, D. 2014. *Ekstrak Haruan (Chana striata) secara Efektif Menurunkan Jumlah Limfosit Fase Inflamasi dalam Penyembuhan Luka*. Jurnal Demtofasiol Vol. 13 No. 3: 176 – 181. Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.
- Jusuf, Ahmad Aulia. 2009. *Histoteknik Dasar*. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Kartikasari, Herlina. 2016. *Pengaruh Gel Ekstrak Etanol Daun Kamboja (Plumeria acuminata) terhadap Jumlah Limfosit pada Proses Penyembuhan Ulser Mukosa Rattus norvegicus*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Khumaidi A, Hertiani T, Sasmito E. 2015. *Analisis Korelasi antara Efek Proliferasi Limfosit dengan Kandungan Fenolik dan Flavonoid Susfraksi Etil Asetat Myrmecodia tuberosa (Non jack) Bl. secara In Vitro pada Mencit BALB/C*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia.
- Kim, Carvalho, Souza. 2013. *Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF-b and VEGF production*. Wound Repair and Regeneration. No. 21: 456-463.
- Krinke. 2000. *The Laboratory Rat*. London: Academic Press
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2013. *Inflammation and Repair*. Robbins Basic Pathology 9th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders.
- Larasaty, Widya. 2013. *Uji Antifertilitas Ekstrak Etil Asetat Biji Jarak Pagar (Jatropha Curcas L.) pada Tikus Putih Jantan (Rattus novergicus) Galur Sprague Dawley secara In Vivo*. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.

- Lumba, R. 2012. *Kajian pembuatan beras analog berbasis tepung umbi daluga (cyrtosperma merkusii (hassk) schott*. Jurnal Universitas Samratulangi 5 (1): 1-13.
- Mescher AL. 2011. *The Immune System & Lymphoid Organs* In: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Mitchell, Richard N, Kumar, Viney. 2007. *Penyakit Imunitas*. Robbins Buku Ajar Patologi. Vol. 21 Ed. 7. Jakarta: EGC.
- Morison, M.J. *Manajemen Luka*. Jakarta: EGC.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. 2009. *Allergies and immunologic diseases*. In: Oral and maxillofacial pathology 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders.
- Nilda AT, Bialangi N, Suleman N. 2011. *Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Alkaloid dari Daun Alpukat (Persea Americana Mill)*. Gorontalo.
- Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. 2014. *Epithalization in wound healing: a comprehensive review*. Adv Wound Care (new Rochelle) 3: 445 – 464.
- Patel, Japan et al. 2011. *Formulation and Evaluation of Topical Aceclofenac Gel Using Different Gelling Agent*. India: International Journal of Drug Development and Research.
- Patil MVK, Kandhare AD, dan Bhise SD. 2012. *Pharmacological evaluation of ethanolic extract of Daucus carota Linn root formulated cream on wound healing using excision and incision wound model*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2(2): s646-s655.
- Potter A, Perry AG. 2005. *Fundamental of nursing : concepts, process and practice*. St. Lois Missouri : Mosby Company.

- Prabakti Y. 2015. *Perbedaan Jumlah Fibroblas di Sekitar Luka Insisi pada Tikus yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan Yang Tidak Diberi Levobupivakain*. Tesis. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
- Pragati S, Ashok S, Kuldeep S. 2009. *Recent advances in periodontal drug delivery systems*. International Journal of Drug Delivery. No. 1: 1-14.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipient, Fifth Edition*, 89 – 90, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Washington, USA.
- Redha, Abdi. 2010. *Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis*. Jurnal Belian Vol. 9. 196 – 202.
- Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. 2012. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations 6thed*. Elsevier-Saunders. p. 22-26.
- Rukmana. Rahmat.1997. Budi Daya Nangka. Yogyakarta: Kanisius
- Saragih RAC. 2013. *Perbandingan Histopatologis Kolagen Parut Akne Dengan Terapi Kombinasi Microneedling Dan Subsisi Antara Yang Disertai Platelet Rich Plasma Dengan Disertai Larutan Salin Fisiologis*. Tesis. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera.
- Sari, Rafika, Nurbacti, SN, Pratiwi, Liza. 2016. *Optimasi Kombinasi Karbopol 940 dan HPMC terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak dan Fraksi Metanol Daun Kesum (Polygonum minus Huds.) dengan Metode Simplex Lattice Design*. Pharm Sci Res Vol. 3 No.2.
- Setianingtyas D. 2012. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Ganggang Coklat (Phaeophyceae) Jenis Sargassum sp. Terhadap Jumlah Limfosit pada Ulkus Traumatikus*. Fakultas Kedokteran Gigi Hang Tuah Surabaya.

- Shukla, Soham. 2011. *Freeze Dying Process: A Review*. International Journal of Pharmaceutical Science and Research. Vol 2 (12): 2016 – 3068.
- Simbala, Herny E. I. 2009. *Analisis Senyawa Alkaloid beberapa Jenis Tumbuhan Obat sebagai Bahan Aktif Fitofarmaka*.
- Siswanto. 2015. *Formulasi Sediaan Gel Serbuk Getah Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk.) dan Uji Efektivitasnya terhadap Staphylococcus aureus secara In Vitro*. Skripsi. Tidak Diterbitkan. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta.
- Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. 2006. *Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. p. 417-435.
- Stefanus. 2015. *Formulasi dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Topikal Serbuk Kering Getah Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk.) sebagai Antijerawat secara In Vivo*. Skripsi. Tidak Diterbitkan. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta.
- Subbiah V, Ly UK, Khiyami A, O'Brien T. 2007. *Tissue is the issue-sarcoidosis following ABVD chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a case report*. Journal Medical Case of Report: Ohio.
- Sugiaman. 2011. *Peningkatan Penyembuhan Luka di Mukosa Oral melalui Pemberian Aloe vera (Linn.) secara topikal*. JKM, 11:1.
- Suhartati, T. 2001. *Senyawa Fenol Beberapa Spesies Tumbuhan Jenis Cempedak Indonesia*. (Disertasi). Bandung.
- Suling, Tumewu, Soerwantoro., Damayanto. 2013. *Angka kejadian lesi yang diduga sebagai Stomatitis Aftosa Rekuren pada mahasiswa Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi*. Jurnal Kedokteran Gigi.
- Sulistiawati, I.D.A.N., 2011. *Pemberian Ekstrak Daun Lidah Buaya (ALOE VERA) Konsentrasi 75% lebih Menurunkan Jumlah Makrofag daripada Konsentrasi 50%*

dan 25% pada Radang Mukosa Mulut Tikus Putih Jantan. Denpasar: Universitas Udayana.

Tandon et., al. 2000. *Antioxidants and Cardiovascular Health*. JK Science.

Trinihidayati. 2009. *Kajian polimer dalam getah nangka (Artocarpus heterophyllus lamk)*. Thesis. Tidak Diterbitkan. Perpustakaan Pusat Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Trivedi A, Olivas AD, Noble-Haeusslein. 2006. *Inflammation and spinal cord injury: Infiltrating leukocytes as determinants of injury and repair process*. Clinical Neuroscience Research. 6: 283-292.

Van Steenis, C. G. G. J. 1992. *Flora Untuk Sekolah di Indonesia*, diterjemahkan oleh Surjowinoto, Pradnya Paramita. Jakarta: 35 – 69, 168.

Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. 2009. *The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms*. Journal of International Medical Research. 37:1528-1542.

Walker EH, Pacold ME, Perisic O, Stephens L, Hawkins PT, Wymann MP, et al. 2000. *Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by Wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin and staurosporine*. Mol Cell. 6:909-919.

Widiartini, et al. 2013. *Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (Rattus norvegicus) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium*. Jakarta: Ditjen DIKTI KEMDIKBUD RI.

Zaky, Labieb Fairuz. 2017. *Pengaruh Gel Campuran Lendir Bekicot (Achatina fulica) dan Ekstrak Etanol Lidah Buaya (Aloe barbadensis Miller) terhadap Jumlah Limfosit pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatik Mukosa Labial Tikus Putih*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang.