

PERBEDAAN PEMBERIAN TRIAMCINOLONE ACETONIDE DENGAN GEL EKSTRAK BUAH CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.) TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS DAN EKSPRESI SELULER FGF-2 PADA PROSES PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)

Nur Permatasari, Ratih Pusporini**, Karyono Mintaroem***, Eva Suhaemiatul Aslamiyah*,**

***Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya**

****Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya**

***** Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya**

Email: nungky.permatasari@gmail.com, ratih.fk@ub.ac.id, kmr16yoni@yahoo.com,

evashy23@gmail.com

ABSTRAK

Basic FGF merupakan kunci utama untuk mempercepat penyembuhan luka dengan merangsang proliferasi fibroblas, menginduksi neovaskularisasi, dan meningkatkan sintesis kolagen. Gel ekstrak buah ciplukan mengandung beberapa senyawa aktif salah satunya lupeol dapat meningkatkan ekspresi seluler FGF-2 yang merangsang proliferasi migrasi fibroblas, dan ursolid acid yang dapat mempercepat proses re-epitelisasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan pemberian *triamcinolone acetonide* dengan gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap jumlah fibroblas dan ekspresi seluler FGF-2 pada proses penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih. Metode yang digunakan adalah *true experimental* secara *Randomized Post test Only Control Group Design* secara *in vivo*. Penelitian ini dibagi menjadi 9 kelompok dengan 3 *time series* yaitu hari ke-2, ke-6, dan ke-12 kelompok kontrol, kelompok *physalis*, kelompok *triamcinolone* setelah terbentuknya ulkus traumatik. Tahap selanjutnya pengambilan jaringan ulkus traumatik, dilakukan pewarnaan HE, dan IHC, kemudian jumlah fibroblas diamati menggunakan mikroskop digital yang dilengkapi dengan *software* OLYVIA. Jumlah FGF-2 diamati menggunakan mikroskop cahaya yang dilengkapi oleh kamera digital. Hasil uji *independent t-test* didapatkan perbedaan yang signifikan jumlah fibroblas dan fgf antara kelompok *physalis* dan *triamcinolone* pada hari ke-2, ke-6, dan ke-12. Hasil uji regresi linear didapatkan semakin lama perlakuan dapat menurunkan jumlah fibroblas dan FGF-2 dan didapatkan hubungan jumlah fibroblas dan FGF-2 pada semua kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara pemberian *triamcinolone acetonide* dengan gel ekstrak buah ciplukan terhadap jumlah fibroblas dan ekspresi seluler FGF-2 pada proses penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih.

Kata Kunci: Ulkus Traumatik, Fibroblas, FGF-2, Gel Ekstrak Buah Ciplukan (*Physalis Angulata* L.), *Triamcinolone Acetonide*

ABSTRACT

Basic FGF is main key to promote wound healing by stimulating fibroblasts proliferation, inducing neovascularization and increasing collagen synthesis. Morel berry fruit extract gel contains several active compounds, which is lupeol can increase cellular expression of FGF-2 that stimulates proliferation of fibroblast migration and ursolid acid can accelerate the process of re-epithelialization. Purpose of this study is to determine differences in administration of *triamcinolone acetonide* with morel berry fruit extract (*Physalis angulata* L.) on number of fibroblasts and cellular expression of FGF-2 in healing process of traumatic ulcer on mucosal labial white rats. The method used is *true experimental randomized post test only control group design* *in vivo*. This study was divided into 9 groups with 3 *time series*, namely the control group, *physalis* group, *triamcinolone* group on day 2, 6, and 12 after traumatic ulcers formation. After traumatic ulcer tissues is removed, staining HE and IHC, then number of fibroblasts observed using digital microscope equipped with OLYVIA software. Amount of FGF-2 observed using light microscope equipped with digital camera. Results of *independent t-test* showed a significant difference in number of fibroblasts and FGF between *physalis* and *triamcinolone* groups on day 2, 6 and 12. Result of linear regression test found that longer treatment can reduce number of fibroblasts and FGF-2 and there are relationship between number of fibroblasts and FGF-2 in all treatment groups. Based on the results of this study, it can be concluded that there is a difference in administration of *triamcinolone acetonide* with morel berry fruit extract gel on number of fibroblasts and cellular expression of FGF-2 in healing process of traumatic ulcer on mucosal labial white rats.

Keywords: Traumatic Ulcers, Fibroblas, FGF-2, Morel Berry Fruit Extract Gel (*Physalis Angulata* L.), *Triamcinolone Acetonide*.

PENDAHULUAN

Ulkus merupakan keadaan patofisiologis hilangnya jaringan epitelium hingga melebihi membran basal dan mengenai lamina propria, dengan dasar berwarna kuning keputihan dan berbatas jelas, trauma merupakan penyebab paling sering dari terjadinya ulkus pada membran mukosa.^[2] Ulkus traumatik dapat terjadi pada berbagai usia dengan prevalensi terjadinya ulkus dalam rongga mulut diperkirakan mencapai lebih dari 25% dari populasi dunia, salah satu yang paling sering ditemukan yaitu ulkus traumatik (15,6%), pada pria berkisar 81,4% dan pada wanita berkisar 85%.^[2] Akan tetapi, banyak orang yang mengabaikan penyakit ini dikarenakan masih dianggap sebagai penyakit yang tidak serius.^[3]

Penyembuhan ulkus traumatik berlangsung 1 hingga 14 hari melalui empat fase yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* jaringan.^[4,5] Fase hemostasis dan fase inflamasi dimulai setelah terjadinya luka berlangsung sampai 72 jam.^[6] *Growth factors* adalah protein besar yang berfungsi sebagai mediator (*non-haemopoietic cells*) yang memodulasi penyembuhan luka dengan cara menstimulasi produksi protein.^[7] *Growth factors* yang memiliki peran penting dalam penyembuhan luka, salah satunya adalah FGF-2 atau basic FGF.^[8] Fibroblast growth factor-2 dihasilkan oleh makrofag, fibroblas, sel endotel, dan limfosit, FGF-2 memiliki kemampuan untuk merangsang proliferasi fibroblas, pembentukan pembuluh darah baru, dan produksi Extracellular matrix (ECM).^[9,10,11] Basic FGF muncul sejak awal terjadinya luka hingga mencapai puncak pada hari ke-5 sampai hari ke 8.^[10]

Migrasi fibroblas ke jaringan luka terjadi 3 hari setelah cedera dan akan menjadi dominan setelah hari ke-6 hingga ke-7.^[12] (Andreasen *et al.*, 2019). Fibroblas merupakan sel yang paling umum dalam jaringan ikat memproduksi dan mempertahankan komponen ekstraseluler jaringan.^[13] Peranan fibroblas dalam

penyembuhan luka yaitu memproduksi *growth factors* untuk menstimulasi autokrin dan parakrin, proliferasi dan migrasi sel untuk membentuk jaringan granulasi.^[14]

Perawatan ulkus traumatik dilakukan dengan menghilangkan faktor penyebab, secara bersamaan diberikan obat seperti *coating agents*, *antiseptics*, *antibiotics*, *topical anesthesia* dan steroid, salah satu obat golongan antiinflamasi steroid adalah *triamcinolone acetonide topical*.^[1,15,16] *Triamcinolone acetonide* adalah glukokortikoid sintetik topikal secara umum mengatur inflamasi dengan cara menghambat sitokin pro inflamasi, glukokortikoid sebelumnya telah ditemukan menghambat pertumbuhan dari fibroblas.^[17,18,19] Dengan demikian *triamcinolone acetonide* masih belum mempunyai potensi yang optimal dalam penyembuhan luka mukosa rongga mulut.

Physalis angulata L. termasuk dalam famili *Solanaceae*, merupakan spesies rerumputan tahunan yang terdistribusi pada setiap negara yang terletak di daerah tropis dan subtropik, sehingga mudah ditemukan.^[20,21] Ekstrak dari *Physalis angulata* memiliki efek antiinflamasi dan seluruh bagian dari tumbuhan *Physalis angulata* dapat digunakan dalam perawatan medis, termasuk buah.^[22]

Di dalam penelitian yang dilakukan oleh Brar dan Raghbir (2017) kandungan gel ekstrak buah ciplukan yang memiliki efek antiinflamasi yakni lupeol, ursolic acid, β -sitosterol, campesterol, withaferin-A, dan emodin, dengan kandungan lupeol yang paling dominan. Lupeol dapat meningkatkan ekspresi FGF-2 yang merangsang proliferasi migrasi fibroblas, peningkatan vaskularisasi, dan deposisi serat kolagen.^[9] *Ursolid acid* dapat meningkatkan jumlah fibroblas, meningkatkan jaringan *tensile strength* dari jaringan granulasi. Pemberian *ursolid acid* dapat mempercepat proses epitelisasi.^[23,24]

Penelitian pendahuluan telah dilakukan untuk menentukan dosis yang efektif dalam

penyembuhan luka ulkus traumatik pada mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*), dosis efektif gel ekstrak buah ciplukan untuk menyembuhkan luka ulkus traumatik adalah 1%, sediaan gel dipilih karena dapat mencegah *first pass effect* di hati mengurangi efek samping dari obat daripada sediaan oral.^[25]

METODE PENELITIAN

Rancangan dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni (*true experimental design*) di laboratorium secara *in vivo* menggunakan rancangan *Randomized Post Test Only Controlled Group Design*.^[26] Penelitian dibagi menjadi 9 kelompok dengan 3 *time series* (2,6,12). Sampel dipilih dengan menggunakan random sampling menggunakan teknik “Random Assignment”. Kelompok K (kontrol) adalah yang diberi basis gel tanpa ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata L.*), kelompok P (perlakuan) adalah kelompok yang diberi basis gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata L.*), kelompok Pt (perlakuan triamcinolone) adalah kelompok yang diberi *Triamcinolone acetonide*. Masing-masing kelompok diberikan obat 2 kali sehari pagi dan sore.

Pembuatan Gel Ekstrak Buah Ciplukan

Hasil ekstraksi buah ciplukan dalam bentuk *freeze drying* dibentuk menjadi sediaan gel dengan formulasi sediaan gel sebagai berikut :

Tabel 1. Formulasi Gel Ekstrak Buah Ciplukan

NO.	BAHAN (%)	FORMULASI
1.	Ekstrak buah ciplukan	1%
2.	Carbopol 940	1
3.	Propylene Glikol	4
4.	Gliserin	3
5.	Metil Paraben	0,2
6.	Propil Paraben	0,02
7.	EDTA	0,03
8.	Aquadest	Up to 100

Induksi Ulkus Traumatik

Pembuatan ulkus traumatik yang didahului dengan anestesi menggunakan ketamine 0,2 ml intramuscular, kemudian diinduksi dengan ujung burnisher kedokteran gigi dengan diameter 4mm yang sebelumnya telah dipanaskan dengan bunsen selama 60 detik dan ditempelkan pada mukosa labial rahang bawah tanpa tekanan selama 1 detik sehingga terbentuk ulkus berupa cekungan berbentuk oval berdiameter ± 4 mm dan kedalaman ± 2 mm, setelah 24 jam pasca induksi panas.^[50,51,52]

Pembedahan Hewan Coba

Pada hari ke-2, ke-6, dan ke-12, hewan coba dieuthanasia dengan metode pemutaran leher (*cervical dislocation*), hewan coba yang akan dimatikan harus dalam keadaan yang telah dianestesi dan tidak boleh dilakukan pada hewan dalam keadaan sadar, metode ini dilakukan dengan ibu jari dan jari telunjuk diletakkan dikedua sisi leher pada pangkal tengkorak, dengan tangan lain memegang ujung ekor atau memegang punggung tikus lalu dengan cepat ditarik sehingga menyebabkan pemisahan sumsum tulang belakang dari tengkorak.^[53]

Pengamatan Sediaan

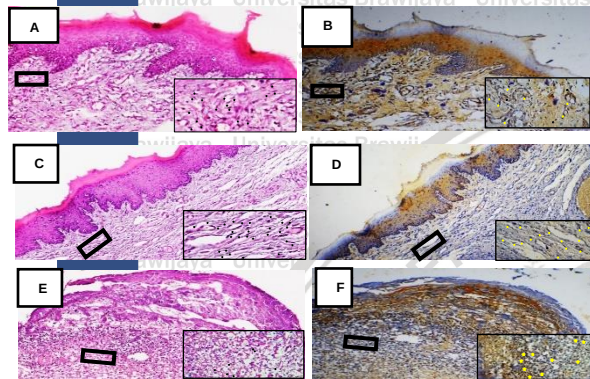
Pengamatan fibroblas menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-21 dengan pembesaran 400 kali. Lapang pandang dipilih dengan metode zig-zag, yaitu pada lapisan dermis, dimulai pada lapisan papilar dari dermis kemudian turun menuju lapisan retikular dari dermis demikian seterusnya secara zig-zag.^[54]

Ekspresi seluler FGF-2 dapat diamati dalam 5 lapang pandang pada daerah luka menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-21 yang dilengkapi dengan kamera OPTILAB dengan perbesaran 400x dengan metode zig-zag untuk memperhatikan seluruh lapang pandang dalam satu preparat. Peneliti menggunakan sistem *double-blind* dan pengamatan dilakukan

minimal oleh 2 orang, masing masing kelompok dihitung menggunakan *software imageJ* untuk mengetahui persentase ekspresi seluler FGF-2. [9,54,55,56]

HASIL PENELITIAN

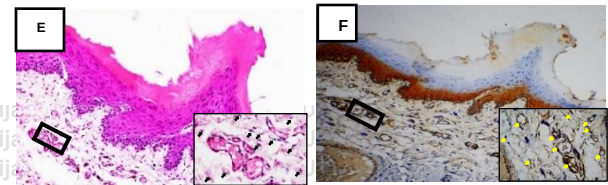
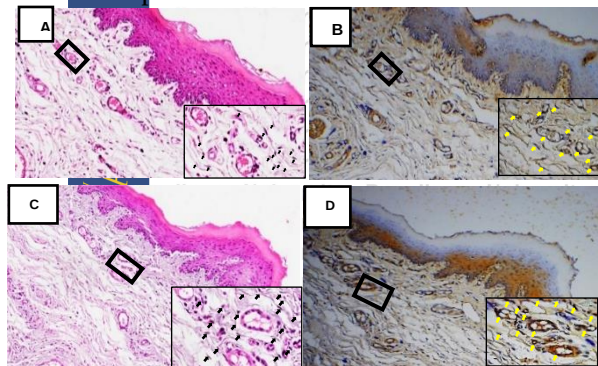
Gambar 1. Gambar Fibroblas dengan Pewarnaan HE (→), dan gambar ekspresi seluler FGF-2 dengan Pewarnaan Immunohistokimia (→) Hari Ke-2 pada Perbesaran 100x dan 400x.



Keterangan: Tanda panah hitam (→) pada inset menunjukkan sel fibroblas, dan Tanda panah kuning (→) menunjukkan ekspresi seluler FGF-2.

- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok kontrol (K-2)
- Eksresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok kontrol (K-2)
- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 1% (P-2)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 1% (P-2)
- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok perlakuan triamcinolone acetionide (Pt-2)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok perlakuan triamcinolone acetionide (Pt-2)

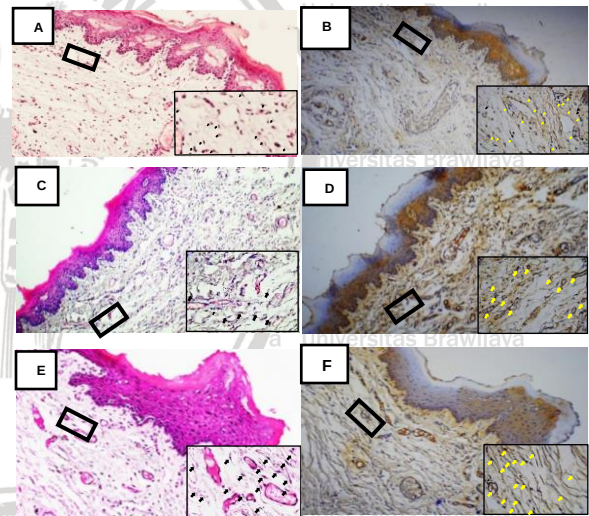
Gambar 2. Gambar Fibroblas dengan Pewarnaan HE (→), dan gambar ekspresi seluler FGF-2 dengan Pewarnaan Immunohistokimia (→) Hari Ke-6 pada Perbesaran 100x dan 400x.



Keterangan: Tanda panah hitam (→) pada inset menunjukkan sel fibroblas, dan Tanda panah kuning (→) menunjukkan ekspresi seluler FGF-2.

- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok kontrol (K-6)
- Eksresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok kontrol (K-6)
- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 1% (P-6)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 1% (P-6)
- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok perlakuan triamcinolone acetionide (Pt-6)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok perlakuan triamcinolone acetionide (Pt-6)

Gambar 3. Gambar Fibroblas dengan Pewarnaan HE (→), dan gambar ekspresi seluler FGF-2 dengan Pewarnaan Immunohistokimia (→) Hari Ke-12 pada Perbesaran 100x dan 400x



Keterangan: Tanda panah hitam (→) pada inset menunjukkan sel fibroblas, dan Tanda panah kuning (→) menunjukkan ekspresi seluler FGF-2.

- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok kontrol (K-12)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok kontrol (K-12)
- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 1% (P-12)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok perlakuan gel ekstrak buah ciplukan 1% (P-12)
- Sel fibroblas dengan pewarnaan HE pada kelompok perlakuan triamcinolone acetionide (Pt-12)
- Ekspresi seluer FGF-2 dengan pewarnaan IHC pada kelompok perlakuan triamcinolone acetionide (Pt-12)

PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mempelajari pemberian *Triamcinolone acetonide* dengan gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap jumlah fibroblas, dan ekspresi seluler *Fibroblast Growth Factor-2* pada proses penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Hasil *t-test* antara pemberian basis gel (kelompok K) dengan pemberian gel ekstrak buah ciplukan (kelompok P) menunjukkan perbedaan yang signifikan jumlah fibroblas pada hari ke-2 sedangkan pada hari ke-6 dan ke-12 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan. Hasil *t-test* pada kelompok kontrol dengan kelompok *Physalis* juga menunjukkan perbedaan jumlah FGF-2 yang signifikan pada hari ke-2, ke-6 dan ke-12. Hal ini dikarenakan buah ciplukan memiliki senyawa aktif yang mempunyai peran penting dalam proses penyembuhan. Berdasarkan penelitian Brar dan Gupta (2017) menggunakan metode HPLC ditemukan bahwa buah ciplukan mengandung senyawa aktif antiinflamasi seperti lupeol, *ursolic acid*, β -sitosterol, campesterol, withaferin-A, dan nive emodin.^[27,28] Efek antiinflamasinya bekerja dengan cara menghambat sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 sehingga memperpendek fase inflamasi, mempercepat fase proliferasi dan mempercepat fase maturasi.^[9,29,30,31,32,33,34]

Hasil *t-test* antara pemberian basis gel (kelompok K) dengan pemberian *triamcinolone acetonide* (kelompok Pt) didapatkan perbedaan jumlah fibroblas yang signifikan pada hari ke-6, sedangkan pada hari ke-2 dan ke-12 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan. Hasil *t-test* pada kelompok kontrol dengan kelompok *triamcinolone acetonide* juga didapatkan perbedaan jumlah FGF-2 yang signifikan pada hari ke-2, sedangkan pada hari ke-6 dan ke-12 tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan pemberian *triamcinolone acetonide* memperlambat proses penyembuhan karena glukokortikoid bekerja sebagai anti

inflamasi dengan menghambat sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6.^[35] *Triamcinolone acetonide* terbukti dapat menghambat ekspresi VEGF, proliferasi fibroblast, dan dapat menginduksi atrofi jaringan parut.^[36] Berdasarkan penelitian Ariawan, (2018) *triamcinolone acetonide* sering digunakan sebagai obat antikeloid dengan menghambat inflamasi, proliferasi fibroblas, maupun sintesis kolagen, mencegah bekas luka dan jika diberikan dosis besar akan berdampak pada pembentukan antibodi dalam proses penyembuhan.^[37,38]

Kelompok pemberian *triamcinolone acetonide* (kelompok Pt) dengan pemberian gel ekstrak buah ciplukan (kelompok P) pada hari ke-2, ke-6, dan ke-12 terdapat perbedaan rata-rata jumlah fibroblas dan ekspresi seluler FGF-2 yang signifikan. Hal ini dapat terjadi karena senyawa aktif lupeol dan ursolid acid dapat meningkatkan ekspresi FGF-2 sehingga merangsang proliferasi fibroblas. Hasil ini terkait dengan penelitian Beserra *et al.* (2019) yang mengisolasi kandungan lupeol dari batang *Bowdichia virgilioides Kunth*.^[9] Lupeol secara farmakologis efektif mengobati berbagai penyakit dengan rute pemberian yaitu topikal, oral, intra peritoneal, dan intravena.^[39] Penelitian sebelumnya menunjukkan pengobatan topikal dengan lupeol mempercepat penutupan luka yang mempercepat epitelisasi jaringan dengan menginduksi pembentukan jaringan granulasi, meningkatkan deposisi kolagen dan menghambat infiltrasi makrofag.^[40] Dalam penelitian Naika *et al.* (2016) pada luka insisi tikus yang diobati menggunakan *ursolid acid*, dari histologi jaringan granulasi menunjukkan penyembuhan total dengan peningkatan fibroblas, peningkatan signifikan jaringan kolagen, peningkatan jaringan *tensile strength* dari jaringan granulasi.^[23]

Terdapat hubungan waktu dan respon fibroblas dan FGF-2 dengan arah korelasi negatif pada semua kelompok perlakuan penunjukan semakin lama perlakuan dapat menurunkan jumlah fibroblas dan FGF-2, kecuali pada

kelompok *triamcinolone* semakin lama perlakuan dapat meningkatkan jumlah FGF-2 dengan hubungan korelasi yang rendah. Hal ini sesuai dengan patogenesis penyembuhan luka, fibroblas mulai berproliferasi pada hari ke-3 dan terus meningkat hingga puncaknya pada hari ke-7.^[41] Berdasarkan penelitian Sabirin et al. (2013) pengamatan jumlah fibroblas hari ke 14 didapatkan jumlah sel rata-rata, sediaan perlakuan sedikit lebih banyak daripada kelompok kontrol, beberapa sel fibroblas pada kelompok perlakuan sudah menunjukkan maturasi menjadi fibrosit.^[42] *Basic* FGF-2 muncul sejak awal terjadinya luka mencapai puncaknya pada hari ke-5 sampai hari ke-8.^[10] Pada penelitian Puspasari et al. (2018) peningkatan ekspresi FGF-2 dan fibroblas hari ke-5 dan ke-7 pada kelompok perlakuan.^[43] Pada patogenesis penyembuhan luka, luka sembuh setelah hari ke-14, fibroblas dan makrofag (sel mononuclear) mengalami apoptosis kemudian pertumbuhan kapiler berhenti, aliran darah ke area luka dan aktivitas metabolik menurun.^[44]

Hasil penelitian ini didapatkan hubungan signifikan dengan arah korelasi positif pada kelompok K dan P menunjukkan peningkatan jumlah fibroblas diiringi peningkatan jumlah FGF-2, namun kelompok Pt tidak didapatkan hubungan signifikan hal ini karena FGF-2 tidak hanya diekspresikan oleh sel fibroblas namun juga sel makrofag dan sel endotel.^[45] *Basic* FGF berfungsi melalui interaksi reseptor permukaan di endotel dan di dalam sel endotel terdapat banyak FGFR1 yang mengatur hemostasis dan penyembuhan luka dengan mengaktifkan sinyal diferensiasi, proliferasi, angiogenesis.^[46,47] (Jetten et al., 2013; Sohl, 2015). *Basic* FGF merupakan kunci utama mempercepat penyembuhan luka dengan merangsang proliferasi fibroblas, menginduksi neovaskularisasi dan meningkatkan sintesis kolagen.^[48] Dalam penelitian Ola et al. (2018) bFGF memiliki aktivitas potensial paling efektif untuk angiogenesis, fase awal proses

penyembuhan luka terdapat banyak kapiler baru terbentuk di sekitar area luka dan serat kolagen dalam jaringan granulasi lebih cepat, ini menjelaskan bahwa FGF adalah salah satu faktor paling mendasari proliferasi fibroblas, pembuluh darah dan re-epitelisasi.^[49]

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian *triamcinolone acetonide* dengan gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata* L.) 1% terhadap jumlah fibroblas dan ekspresi seluler FGF-2 pada proses penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih. Sehingga hipotesis pada penelitian ini dapat diterima.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping dari gel ekstrak buah ciplukan (*Physalis angulata* L.) sebelum dilakukan uji klinis pada manusia sebagai pengobatan medis. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai *growth factor* lain yang mempengaruhi proliferasi fibroblas dalam proses penyembuhan ulkus traumatik serta menggunakan gel ekstrak buah ciplukan dalam sediaan topikal lain selain gel seperti *cream* atau salep.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi, J.A., Sciubba, J.J., Jordan, R.C.K. 2016. Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations 7th ed. Elsevier: Saunders. 23-7.
2. DeLong, L., Burkhart, N.W. 2013. General and Oral Pathology for the dental hygienist. 2nd ed. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams and Wilkins, pp:332-5.
3. Langkir, A., Pangemanan, D.H.C. dan Mintjelungan, C.N. 2015. Gambaran Lesi Traumatik Pada Lansia Pengguna Gigi Tiruan Sebagian Lepas Di Panti Werda Kabupaten Minahasa. Jurnal e-GiGi. 3(1): 1-8.

4. Neville, B.W., Damron, D.D., Allen, C.M., Bouquot, J.E. 2015. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, pp:255-61
5. Salvo, P. V., Dini, F. D., Francesco, dan M. Romanelli. 2015. The Role of Biomedical Sensors in Wound Healing. Jurnal Elsevier. Wound Medicine. 8: 15-18.
6. Wang, P.H., Huang, B.S., Horng, H.C., Yeh, C.C., Chen, Y.J. 2018. Journal of the Chinese Medical Association. 81: 94-101.
7. Murdoch, M. 2016. E-book Wound Healing. Wits Donald Gordon Medical Centre. Parktown: Wits Donald Gordon Medical Centre, 3-14.
8. Barrientos, S. Brem, H., Stojadinovic, O., Tomic C. M. 2014. Clinical Application of Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. Review Article, Mismo: Departement Dermatologi. Universitas Miami. 22(5): 569-78.
9. Beserra, F. P., Vieira, A. J., Gushiken, L. F. S., de Souza, E. O., Hussni, M. F., Hussni, C. A., Pellizzon, C. H. 2019. Lupeol, a Dietary Triterpene, Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Rats with Modulatory Effects on Inflammation, Oxidative Stress, and Angiogenesis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 1-20.
10. Oentaryo, G., Istiati, Pratiwi, S. 2016. Acceleration of Fibroblast Number and FGF-2 Expression Healing Proses in Vivo Studies in Wistar Rats. Dental journal (Majalah Kedokteran Gigi). 49(3): 127-29.
11. Shah, J.M.Y., Omar, E., Pai, D.R., dan Sood, S. 2012. Cellular Events And Biomarkers Of Wound Healing. Indian J Plast Surg. 45(2): 220-8.
12. Andreasen, J.O., Frances, M.A., Lars, A. 2019. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth. 5th ed. India: John Wiley and Sons Ltd, pp:13-46.
13. Mescher, L. Antony. 2013. Junquiera's Basic Histology Test and Atlas. 13th ed. Indiana: The Mc Graw Hill Companies, pp:99-102.
14. Clark, R. A.F. 2013. The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. 2nd ed. New York: State University of New York, pp:4-35.
15. Hamishehkar, H., Nokhodchi, A., Ghanbarzadeh, S., Kouhsoltani, M. 2015. Triamcinolone acetonide Oromucocoadhesive Paste for Treatment of Aphthous Stomatitis. Advanced Pharmaceutical Bulletin, 5(2), 277-82.
16. Parkarwar, C.R. Qadri S.M. Ziauddin, S.M. Zaidi, N.Kale, L. Pansambal, V.L. Parkarwar, P.C. Khaimar, S. Khairadi, U. Kore, P. Muley, P. Gaikwad, P. 2017. Oral Candidiasis: A Review. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. Jurnal Biotropika, 2(5): 269-72.
17. Neilsen, W.E., Kaye, A.D. 2014. Steroids: Pharmacology, Complications, and Practice Delivery Issues. The Ochsner Journal. 14: 203-7.
18. Derendorf, H., dan Meltzer, E. O. 2008. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy. 63(10): 1292-300.
19. Mukudai, S., Matsuda, K. I., Nishio, T., Sugiyama, Y., Bando, H., Hirota, R., Kawata, M. 2015. Differential Responses to Steroid Hormones in Fibroblasts From the Vocal Fold, Trachea, and Esophagus. Endocrinology. 156(3): 1000-1009.
20. Kusumaningtyas, R., Laily, N. dan Limandha, P. 2015. Potential of ciplukan physalis angulata L. as source of functional ingredient, procedia chemistry. Elsevier Ltd.14: 367-72.
21. Ferreira, L.M., Ademir, E.V., Amancio, J.S., Kelly, B.L., Cassia, S., Maria, L.V., Thessika, H.A., Milena, B.P.S., Maria, F.R.G. 2019. Anatomical and phytochemical characterization of Physalis angulata L.: A

- plant with therapeutic potential. *Phcog Res.* 2 11(17): 1-7.
22. Luliana, S., Susanti, R., Agustina, E. 2017. Antiinflammatory Activity Test of Aqueous Extracts Herb of Ciplukan (*Physalis angulata* L.) in Caragenan Inducted Wistar Rat (*Rattus norvegicus* L.) *Traditional Medicine Journal.* 22(3): 199-205.
 23. Naika, H.R., Bhavana, S., Teixeira, J.A., Lingaraju, K., Mohan, V.C., Krishna, V. 2016. In silico and in vivo wound healing studies of ursolic acid isolated from *Clematis gouriana* against GSK-3 beta. *Nusantara Bioscience* 8: 232-44.
 24. Agra, L.C., Ferro, J.N.S., Barbosa, F.T., Barreto, E. 2015. Triterpenes with healing Sactivity: A systematic review. *Journal of Dermatological Treatment.* 26(5):465-470.
 25. Goodman, M.P. 2012. Are all estrogens created equal: A review of oral vs. Transdermal therapy. *Journal of Women's Health.* 21(2): 161-9.
 26. Notoatmodjo, S. 2015. *Metode Penelitian Kesehatan*, Jakarta: Rineka Cipta, pp:190-95.
 27. Brar, R., Raghbir, R.G. 2017. Phytochemical Analysis of Two Cytotypes (2x and 4x) of *Physalis angulata* an Important Medicinal Plant, Collected from Rajasthan. *Biochemistry & Molecular Biology Journal.* 03(03): 1-6.
 28. Gupta, S.V., Vidya, K.L., Rahul, R.B. 2018. Comparison of efficacy of Natural honey and Triamcinolone acetone (0.1%) in the healing of oral ulcers—A clinical study. *J Apither.* 3(1): 1-2.
 29. Checker, R., Sandur, S. K., Sharma, D., Patwardhan, R. S., Jayakumar, S., Kohli, V., Sainis, K. B. 2012. Potent Anti-Inflammatory Activity of Ursolic Acid, a Triterpenoid Antioxidant, Is Mediated through Suppression of NF- κ B, AP-1 and NF-AT. *PLoS ONE*, 7(2): 318.
 30. Cha, D.S., Eun, J.S., Jeon, H. 2011. Anti-inflammatory and antinociceptive properties of the leaves of *Eriobotrya japonica*. *J. Ethnopharmacol.* 134: 305-12.
 31. Valerio, M., Awad, A.B. 2011. B-sitosterol down-regulates some pro-inflammatory signal transduction pathways by increasing the activity of tyrosine phosphatase SHP-1 in J774A. 1 murine macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 11: 1012-17.
 32. Dong, X., Fu, J., Yin, X., Cao, S., Li, X., Lin, L. 2016. Emodin: A Review of its Pharmacology, Toxicity and Pharmacokinetics. *Phytotherapy Research,* 30(8): 1207-18.
 33. Shrimali, D., Shanmugam, M. K., Kumar, A. P., Zhang, J., Tan, B. K. H., Ahn, K. S., dan Sethi, G. 2013. Targeted abrogation of diverse signal transduction cascades by emodin for the treatment of inflammatory disorders and cancer. *Cancer Letters*, 341(2): 139-49.
 34. Meng, G., Liu, Y., Lou, C., dan Yang, H. 2010. Emodin suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses and NF- κ B activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells. *British Journal of Pharmacology*, 161(7): 1628-44.
 35. Fani, M.M., Ebrahimi, H., Pourshahidi, S., Aflaki, E., Shafiee, Sarvestani. 2012. Comparing the Effect of Phenytoin Syrup and Triamcinolone acetone Ointment on Aphthous Ulcers in Patients with Behcet's Syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 14(2): 75-8.
 36. Song, H., Tan, J., Fu, Q., Huang, L., & Ao, M. 2018. Comparative efficacy of intralesional triamcinolone acetone injection during early and static stage of pathological scarring. *Journal of Cosmetic Dermatology.*
 37. Ariawan, A. 2018. Kombinasi Terbaik Antara Triamcinolone Acetone dan 5-Fluorouracil Sebagai Obat Antikeloid Kajian In Vitro pada Sel Fibroblas Keloid. Tesis. Program Studi Ilmu Bedah Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

38. Unur, M., Ofluoglu, D., Koray, M., Mumcu, G., Onal, A. E., & Tanyeri, H. 2014. Comparison of a New Medicinal Plant Extract and Triamcinolone acetonide in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Balkan Journal of Dental Medicine*. 18(1): 29-34.
39. Wal, A., Srivastava, R.S., Wal, P., Rai, A., Sharma, S. 2015. Lupeol As A Magical Drug. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*. 2 (5): 142-151.
40. Harish, B. G., Krishna, V., Santosh Kumar, H. S., Khadeer Ahamed, B. M., Sharath, R., & Kumara Swamy, H. M. 2008. Wound healing activity and docking of glycogen-synthase-kinase-3- β -protein with isolated triterpenoid lupeol in rats. *Phytomedicine*. 15(9): 763-767.
41. Ardiana, T., Kusuma, R.P.A., Firdausy, D.M. 2015. Efektivitas Pemberian Gel Binahong (*Anredera Cordifolia*) 5% Terhadap Jumlah Sel Fibroblast Pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*). *ODONTO Dental Journal*. 2(1): 64-70.
42. Sabirin, P.R.I., Maskoen, A.M., Hernowo, B.S. 2013. Peran Ekstrak Etanol Topikal Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada Penyembuhan Luka Ditinjau dari Imunoekspresi CD34 dan Kolagen pada Tikus Galur Wistar. *MKB*. 45(4): 226-233.
43. Puspasari, A. Harijanti, K. Soebadi, B. Henditari, T.H. Radhitia, D. Ernawati, S.D. 2018. Effect of Topical Application of Propolis extract on Fibroblast Groeth Factor 2 and Fibroblast Expression in Traumatic Ulcers of Diabetic *Rattus norvegicus*. *Jurnal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 22(1): 54-58.
44. Mahendra, Y.F.K., Niryana, W., Golden, N. 2019. Perbandingan jumlah sel mononuklear, jumlah sel fibroblas, ukuran fibrosis, dan perlengketan klinis jaringan peridural pasca prosedur kraniektomi dekompresi dengan dan tanpa proceed surgical mesh pada kelinci new zealand cedera otak traumatik. *Medicina*. 50(2): 343-349.
45. Park, J.W., Hwang, S.R., Yoon, I.S. 2017. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules*. 22(8): 1259.
46. Jetten, N., Verbruggen, S., Gijbels, M. J., Post, M. J., De Winther, M. P. J., & Donners, M. M. P. C. 2013. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Springer*. 17(1): 109-118.
47. Sohl, C. D., Ryan, M. R., Luo, B., Frey, K. M., dan Anderson, K. S. 2015. Illuminating the Molecular Mechanisms of Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance for the FGFR1 Gatekeeper Mutation: The Achilles' Heel of Targeted Therapy. *ACS Chemical Biology*. 10(5): 1319-29.
48. Matsumoto, S., Tanaka, R., Okada, K., Arita, K., Hyakusoku, H., Miyamoto, M., Mizuno, H. 2013. The Effect of Control-released Basic Fibroblast Growth Factor in Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 1(6): 1-9.
49. Ola, A. Dewedar., Mona, H. M. Farid., Heba, A. Adawy. 2018. Potential Effect of Fibroblast Growth Factor (FGF2) Versus Epidermal Growth Factor (EGF) on Healing of Induced Oral Ulcer in Albino Rats (A Histological and Immunohistochemical Study). *Al-Azhar Dental Journal for Girls (ADJ-for Grils)*. 5(1): 23-27.
50. Puspasari, A. Harijanti, K. Soebadi, B. Henditari, T.H. Radhitia, D. Ernawati, S.D. 2018. Effect of Topical Application of Propolis extract on Fibroblast Groeth Factor 2 and Fibroblast Expression in Traumatic Ulcers of Diabetic *Rattus norvegicus*. *Jurnal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 22(1): 54-58.
51. Sunarjo, L., Hendari, R., Rimbyastuti, H. 2015. Manfaat Xanthone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat Dari Jumlah Sel Pmn dan Fibroblast. *Odonto Dental Journal*. 2(2): 15-6.

52. Langlais, R. P., Miller, C.S., dan Nield-Gehric, J.S. 2013. Atlas Berwarna Lesi Mulut Yang Sering Ditemukan, 4th ed. Jakarta : EGC, pp:18
53. AVMA (American Veterinary Medical Association) AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition. (2013). Publication.
<http://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf> 14 agustus 2019 (20.00).
54. Islami, I.S., Munawir, A., Astuti, S.I. 2018. Efek Pemberian Membran Bakiko (Bayam-Kitosan- Kolagen) terhadap Jumlah Fibroblas pada Luka Bakar Derajat II. Hang Tuah Medical Journal. 15(2): 99.
55. Paramita, N.P.C., Sugiritma, W., Linawati, N.M., Ratnayanti, I.D., Wahyuniari, I.A.I., Arjina, I.N., Wiryawan, I.S. 2019. Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea Batatas L.*) Menurunkan Degenerasi Lemak Jaringan Hati Tikus Yang di Ovariektomi. E-Jurnal Medika. 8(1): 34.
56. Susetiyo, I.V. 2017. Tepung Kedelai (*Glycine max*) Sebagai Hepatoprotektor Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diazinon. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember. Jember.