

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK DAUN KAYU PUTIH KONSENTRASI 0,7%  
(*Melaleuca Leucadendron L*) TERHADAP AKTIVITAS IL-6 PADA  
PROSES INFLAMASI LESI ULSERASI MUKOSA TIKUS: STUDI IN VIVO**

***EFFECTIVENESS OF 0.7% CONCENTRATION EUCALYPTUS LEAF  
(Melaleuca Leucadendron L) EXTRACT GEL ON ACTIVITY IL-6 IN THE  
INFLAMMATORY PROCESS OF RAT MUCOSAL ULCERATION  
LESIONS: AN IN VIVO STUDY***



**MUHAMMAD FAIZAL FACHRY  
J015211004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK DAUN KAYU PUTIH KONSENTRASI 0,7%  
(*Melaleuca Leucadendron L*) TERHADAP AKTIVITAS IL-6 PADA PROSES  
INFLAMASI LESI ULSERASI MUKOSA TIKUS: STUDI IN VIVO**

**MUHAMMAD FAIZAL FACHRY  
J015211004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK DAUN KAYU PUTIH KONSENTRASI 0,7%  
(*Melaleuca Leucadendron L*) TERHADAP AKTIVITAS IL-6 PADA  
PROSES INFLAMASI LESI ULSERASI MUKOSA TIKUS: STUDI IN VIVO**

***EFFECTIVENESS OF 0.7% CONCENTRATION EUCALYPTUS LEAF  
(*Melaleuca Leucadendron L*) EXTRACT GEL ON ACTIVITY IL-6 IN THE  
INFLAMMATORY PROCESS OF RAT MUCOSAL ULCERATION  
LESIONS: AN IN VIVO STUDY***

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk  
memperoleh gelar Profesi Spesialis-1 dalam bidang ilmu prostodonsia

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD FAIZAL FACHRY

J015211004

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

# TESIS

EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK DAUN KAYU PUTIH KONSENTRASI 0,7%  
(*Melaleuca Leucadendron L*) TERHADAP AKTIVITAS IL-6 PADA PROSES  
INFLAMASI LESI ULSERASI MUKOSA TIKUS: STUDI IN VIVO

EFFECTIVENESS OF 0.7% CONCENTRATION EUCALYPTUS LEAF  
(*Melaleuca Leucadendron L*) EXTRACT GEL ON ACTIVITY IL-6 IN THE  
INFLAMMATORY PROCESS OF RAT MUCOSAL ULCERATION LESIONS:  
AN IN VIVO STUDY

**MUHAMMAD FAIZAL FACHRY**

**J015211004**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Profesi Spesialis-1 pada tanggal  
7 Juni 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

Mengesahkan

Pembimbing Utama

Dr. drg. Ike Damayanti Habar., Sp. Pros., Subsp., PKIKG (K)  
Nip. 197507292005012002

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. drg. Bahruddin Thalib., M. Kes., Sp. Pros., Subsp., PKIKG (K)  
Nip. 1964 0814199031002

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prostodonsia FKGS UNHAS



drg. Irfan Dammar., Sp. Pros., Subsp., MEP (K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin



Irfan Sugianto, drg., M. Med., Ed., PhD  
NIP. 19810215200801 1 009

### PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Efektivitas Gel Ekstrak Daun Kayu Putih (*Melaleuca Leucadendron L*) Konsetraasi 0,7% Terhadap Aktivitas IL-6 Pada Proses Inflamasi Lesi Ulserasi Mukosa Tikus: Studi In Vivo" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr. drg. Ike Damayanti Habar, Sp. Pros, Subsp., PKIKG (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr.drg. Bahruddin Thalib, M. Kes, Sp. Pros, Subsp, PKIKG (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 20 Juni 2024



Muhammad Faizal Fachry  
J015211004

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan sukses dan disertasi ini dapat terampungkan atas bimbingan, diskusi dan arahan DR. drg. Ike Damayanti Habar, Sp.Pros, Subsp.PKIKG(K) sebagai pembimbing utama dan Prof. Dr. drg. Bahruddin Thalib., M.Kes., Sp.Pros., Subsp.PKIKG(K) sebagai pembimbing pendamping. Saya mengucapkan berlimpah terima kasih kepada kedua guru saya. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Laboratorium Farmasi Unhas, Laboratorium Farmasi UMI, Doc Pet Klinik Makassar dan Laboratorium Biokimia - Biomolekular RSP Unhas yang telah membantu dalam proses penelitian ini.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., dekan Fakultas Kedokteran Gigi Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D. dan Kepala Program Studi Prostodonsia drg. Irfan Damar, Sp.Pros (K) yang telah memfasilitasi saya menempuh program pendidikan dokter gigi spesialis prostodonsia. Terima kasih kepada tim dosen Prof. drg. Moh.Dharma Utama, Sp.Pros (K), Prof.DR.drg. Edy Machmud, Sp.Pros (K), drg. Eri Hendra Jubhari, M.Kes.Sp.Pros(K), drg. Acing Habibie Mude, Ph.D. Sp.Pros (K), drg. Vincensia Launardo, Sp.Pros, drg Rifaat Nurrahma, Sp.Pros(K), drg. Muh.Ikbal, Sp. Pros (K), drg. Rahmat, Sp.Pros serta drg. Ian Afifah Sudarman, Sp. Pros, drg. Ika Bashierah, Sp. Pros, drg. Mariska Juanita, Sp.Pros. dan drg. Delviyani, Sp.Pros. Terima kasih kepada angkatan 15 tercinta, Kak Tina, Kak Mirna, Kak Nuri, Kak Kiku, Kak Mage, Fitri, Nabila, dan Kak Icha yang saling mendukung selama masa pendidikan. Kepada angkatan 16,17,18, 19 dan 20 terkhusus Kak Yani, Mas Dewo, Aul, Kak Gandi, dan Chief kak Rifky yang telah banyak membantu selama masa studi, saya ucapkan terima kasih dan selamat menempuh pendidikan.

Akhirnya, kepada Ibu saya tercinta Hj. Busrah Mading saya mengucapkan beribu-ribu terima kasih dan sembah sujud atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Kakak saya tercinta, Kak Ani, Kak Anto, Kak Ana, Kak Anthy, Kak Amma, Kak Opank, Kak Ophy dan Kak Romy terima kasih dukungan moril untuk adeknya selama menempuh jenjang spesialis. Terima kasih kepada seluruh Ipar saya, Kak Muslim, Kak Tini, Uswa, Dani dan keponakan saya atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

Penulis

Muhammad Faizal Fachry

Muhammad Faizal Fachry. **EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK DAUN KAYU PUTIH KONSENTRASI 0,7% (*Melaleuca Leucadendron L*) TERHADAP AKTIVITAS IL-6 PADA PROSES INFLAMASI LESI ULSERASI MUKOSA TIKUS: STUDI IN VIVO** (dibimbing oleh Ike Damayanti Habar dan Bahrudin Thalib)

**Latar Belakang:** Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dihasilkan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos untuk merangsang respon kekebalan tubuh selama infeksi. Secara umum IL-6 berhubungan dengan IL-1 dan TNF- $\alpha$ , yang artinya ketiga sitokin ini dapat saling berkoordinasi pengeluarannya dari monosit aktif, terutama di daerah inflamasi sehingga sering disebut sitokin proinflamasi. Penelitian menunjukkan penurunan yang kuat dalam produksi IL-6 dan TNF- $\alpha$  dari *polymorphonuclear Cells* (PMNC) yang diinduksi *Lipopolysacaride* (LPS), yang mengindikasikan efek antiinflamasi yang kuat. **Metode:** Gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca Leucadendron L.*) dibuat dalam sediaan patch dengan konsentrasi 0,7%. Pengamatan menggunakan uji ELISA menentukan tingkat IL-6 setelah hari ke 7 pasca pengambilan jaringan segar pada tikus. Perhitungan nilai rerata IL-6 menggunakan *Independent T-Test*. **Hasil:** Terdapat perbedaan perubahan dari rata-rata nilai IL-6 pada setiap harinya antar kelompok perlakuan yang diberi ekstrak dan kelompok kontrol. Hasil analisis didapatkan bahwa perlakuan, nilai p-value <0.05 yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kedua perlakuan. **Kesimpulan:** Gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) pada konsentrasi 0.7% mempunyai efektivitas yang cukup baik (88,9%) dalam mengurangi waktu proses inflamasi dengan menurunkan aktivitas IL-6 dan sebagai antiinflamasi pada penyembuhan lesi ulserasi mukosa tikus.

**Kata kunci:** Daun kayu putih, IL-6, Inflamasi

Muhammad Faizal Fachry. **EFFECTIVENESS OF 0.7% CONCENTRATION EUCALYPTUS LEAF (*Melaleuca Leucadendron L*) EXTRACT GEL ON ACTIVITY IL-6 IN THE INFLAMMATORY PROCESS OF RAT MUCOSAL ULCERATION LESIONS: AN IN VIVO STUDY** (supervised by Ike Damyanti Habar and Bahruddin Thalib)

**Background:** Interleukin-6 is a potent proinflammatory cytokine produced by several cell types, including activated macrophages, T cells, endothelial cells, and smooth muscle cells to stimulate the body's immune response during infection. In general, IL-6 is related to IL-1 and TNF- $\alpha$ , which means that these three cytokines can coordinate their release from active monocytes, especially in areas of inflammation, so they are often called pro-inflammatory cytokines. The study showed a strong reduction in IL-6 and TNF- $\alpha$  production from Lipopolysaccharide (LPS)-induced polymorphonuclear cells (PMNC), indicating a strong anti-inflammatory effect. **Methods:** *Eucalyptus* leaf extract gel (*Melaleuca Leucadendron L.*) was prepared in a patch form with a concentration of 0.7%. Observations using ELISA assay determined the level of IL-6 after day 7 after fresh tissue collection in mice. Calculation of the mean value of IL-6 using *independent T-Test*. **Results:** There were differences in changes in the average IL-6 value on each day between the treatment groups given the extract and the control group. The results of the analysis showed that the treatment, p-value <0.05 which means that there is a significant difference between the two treatments. **Conclusion:** Eucalyptus leaf extract gel (*Melaleuca leucadendron*) at a concentration of 0.7% has quite good effectiveness (88.9%) in reducing the time of the inflammatory process by reducing IL-6 activity and as an anti-inflammatory in healing ulcerated mucosal lesions in mice.

**Keywords:** Eucalyptus leaves, IL-6, Inflammation



## DAFTAR ISI

### Halaman

HALAMAN JUDUL .....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH .....	v
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Teori .....	4
1.3. Rumusan Masalah .....	25
1.4. Hipotes .....	26
1.5. Tujuan .....	26
1.6. Manfaat .....	26
1.7. Desain Konseptual .....	27
BAB II. METODE PENELITIAN .....	29
2.1. Jenis dan Desain Penelitian .....	30
2.2. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	30
2.3. Subjek Penelitian .....	30
2.4. Variabel Penelitian .....	30
2.5. Definisi Operasional .....	30
2.6. Alat dan Bahan Penelitian .....	31
2.7. Prosedur Penelitian .....	32
2.8. Analisis Data .....	37
2.9. Kerangka Konsep .....	38
BAB III. HASIL PENELITIAN .....	39
3.1. Hasil Penelitian dan Uji Statistik .....	41
BAB IV. PEMBAHASAN .....	55
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	61
5.1. Kesimpulan .....	61
5.2. Saran .....	61
DAFTAR PUSTAKA .....	62
LAMPIRAN .....	65

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor Urut</b>	<b>Halaman</b>
1. Tabel Uji Organoleptik .....	43
2. Tabel Uji pH.....	43
3. Tabel Uji Daya Sebar.....	44
4. Tabel Pemeriksaan Kadar IL-6 dan Uji Statistik.....	45
5. Tabel Hasil Uji Statistik Uji Normalitas pada Hewan Coba .....	46
6. Tabel Uji Independent T-Test .....	47
7. Tabel Nilai AUC (Area Under The Curve) .....	48

**DAFTAR GAMBAR**

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Ulkus Traumatik .....	13
Gambar. 2.2 Denture Stomatitis menurut skala Tipe Newton .....	14
Gambar 2.3. Tanaman Kayu Putih (Melaleuca Leucadendron L) .....	25
Gambar 2.4. Respon Inflamasi .....	27
Gambar 2.4. Respon Imun.....	28
Gambar 5.1. Diagram perubahan nilai rata-rata IL-6 .....	45
Gambar 5.2. Kurva ROC.....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor urut</b>	<b>Halaman</b>
1. Lembar etik penelitian .....	61
2. Lembar Perbaikan Ujian Seminar Hasil .....	62
3. Foto-foto proses penelitian. ....	63
4. Output uji statistik. ....	65

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di seluruh dunia, prevalensi edentulisme cukup tinggi dan sangat bervariasi antar negara.<sup>1</sup> Penggunaan gigi tiruan telah terbukti dapat memperbaiki dampak negatif dari edentulisme seperti masalah dalam berbicara, fungsi mastikasi serta estetika dan gigi tiruan yang paling sering digunakan adalah gigi tiruan lepasan, terutama di negara berkembang.<sup>2</sup> Beberapa menunjukkan bahwa pemakaian gigi tiruan lepasan dapat menyebabkan lesi mukosa oral. Lesi dapat terjadi akibat trauma mekanis pada gigi tiruan, oklusi traumatik, iritasi kronis akibat gigi tiruan yang longgar, reaksi terhadap komponen bahan dasar gigi tiruan, dan reaksi akut atau kronis terhadap plak gigi tiruan yang disebabkan oleh mikroba.<sup>3,4,5</sup> Lesi ini dapat muncul sebagai area hiperemia lokal atau general, ulkus traumatik, *denture-induced mucosa hyperplasia*, *flabby ridge*, *angular cheilitis*, *denture stomatitis*, dan yang lebih jarang terjadi adalah *oral carcinoma*.<sup>6</sup>

Prevalensi lesi oral yang disebabkan oleh gigi tiruan bervariasi di berbagai negara dan berkisar antara 10,8% hingga 62%.<sup>7</sup> Penelitian yang dilakukan Gaur *et al* melaporkan bahwa terdapat 59,4% prevalensi lesi oral akibat gigi tiruan diantara populasi India. *Denture stomatitis* dilaporkan sebagai lesi mukosa terkait gigi tiruan yang paling umum oleh beberapa penelitian.<sup>8</sup> Lesi mukosa oral yang diinduksi oleh gigi tiruan dapat menyebabkan ketidaknyamanan yang besar pada pasien, mempengaruhi stabilitas dan retensi gigi tiruan dan membuat pasien enggan untuk menggunakan gigi tiruan secara teratur. Hal ini dapat mengganggu fungsi oral seperti berbicara, mastikasi dan estetika. Selain itu, cedera kronis yang diinduksi oleh gigi tiruan pada mukosa oral dapat menjadi predisposisi terjadinya *oral carcinoma*, meskipun hal ini sangat jarang terjadi.<sup>6,9</sup>

Prevalensi lesi mukosa oral telah terbukti meningkat seiring bertambahnya usia. Coelho *et al* telah menjelaskan bahwa kehilangan gigi meningkat seiring bertambahnya usia, sehingga gigi tiruan sebagian lepasan dapat digantikan dengan gigi tiruan lengkap. Beberapa penulis menyatakan bahwa lama penggunaan gigi tiruan meningkat seiring dengan bertambahnya usia pasien, dan pasien enggan untuk merestorasi atau mengganti gigi tiruan yang sudah lama, yang dapat menyebabkan lesi pada rongga mulut.<sup>10</sup> Beberapa lesi ditemukan lebih sering terjadi pada wanita daripada pria. Frekuensi lesi yang tinggi pada wanita belum diketahui dengan jelas. Hal ini diperkirakan karena pasien wanita lebih sering memakai gigi tiruan dalam jangka waktu yang lebih lama untuk tujuan estetika.<sup>4</sup>

Hubungan antara kebersihan mulut yang buruk dan lesi mukosa oral yang berhubungan dengan gigi tiruan belum diketahui dengan jelas karena hubungan ini sangat kompleks. Literatur menunjukkan bahwa gigi tiruan yang rusak menciptakan peluang tambahan untuk makanan tersangkut dan menghambat proses pembersihan alami oleh lidah, bibir, dan pipi. Metode pembersihan gigi tiruan dapat mempengaruhi kondisi gigi tiruan, dan pigmentasi serta abrasi pada gigi tiruan terjadi dengan

penggunaan pasta gigi atau sikat gigi. Pasien sering berpikir bahwa metode pembersihan gigi biasa cocok untuk membersihkan gigi tiruan.<sup>11</sup>

Patomekanisme terjadinya lesi mukosa oral tidak lepas dari proses inflamasi. Inflamasi adalah proses kekebalan tubuh yang kompleks yang terjadi sebagai respons pertahanan ketika suatu organisme diserang oleh berbagai agen inflamasi seperti infeksi bakteri dan virus, faktor fisikokimia, dan benda asing. Kemerahan, pembengkakan, timbulnya panas, nyeri tubuh, disfungsi di lokasi peradangan, dan *systemic inflammatory response syndrome* (seperti demam dan leukositosis) terjadi sebagai respons terhadap peradangan.<sup>12</sup> Oleh karena itu, peradangan umumnya dianggap sebagai mekanisme pertahanan yang normal dan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit.<sup>13</sup> Namun, respons inflamasi biasanya mencakup serangkaian proses seluler dan molekuler, seperti pelepasan mediator pro-inflamasi dan pembentukan spesies oksigen reaktif. Peradangan yang tidak terkendali dapat mengganggu keseimbangan normal antara respons seluler dan peristiwa molekuler. Sitokin yang bersirkulasi secara terus menerus mengaktifkan sel-sel kekebalan tubuh. Peradangan akut dapat menjadi kronis dan dikaitkan dengan peningkatan risiko terkena berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit kardiovaskular, dan diabete.<sup>14</sup>

Faktor-faktor inflamasi merangsang dan mengaktifkan berbagai proses seluler dan vaskular untuk menginduksi peradangan di dalam tubuh. faktor pro-inflamasi yang berbeda merangsang sel-sel di lokasi cedera akibat peradangan dan nekrosis. Misalnya, dengan menginduksi degranulasi sel mast untuk melepaskan histamin dan serotonin, fosfolipase A2 yang teraktivasi menstimulasi fosfolipid pada membran sel untuk melepaskan asam arakidonat, yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah. Molekul vasoaktif meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang memungkinkan pergerakan cairan dan protein dari pembuluh darah ke jaringan, yang mengakibatkan edema jaringan. IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  adalah sitokin pro-inflamasi utama. Interleukin-6 (IL-6) termasuk dalam salah satu kelompok sitokin pro-inflamasi sehingga sitokin ini berpeluang untuk dijadikan indikator menilai tingkat inflamasi yang dialami oleh sel endotel pembuluh darah. Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dihasilkan oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag yang teraktivasi, sel T, sel endotel, dan sel otot polos untuk merangsang respon kekebalan tubuh selama infeksi. Secara umum IL-6 berhubungan dengan IL-1 dan TNF- $\alpha$ , yang artinya ketiga sitokin ini dapat saling berkoordinasi pengeluarannya dari monosit aktif, terutama di daerah inflamasi sehingga sering disebut sitokin proinflamasi (proinflammatory-cytokine).<sup>15</sup>

Produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan dapat berkembang menjadi berbagai penyakit inflamasi kronis dan dapat dirangsang oleh lipopolisakarida (LPS), sebuah endotoksin dan bagian dari komponen membran sel luar bakteri Gram-negatif. Oleh karena itu, LPS menginisiasi inflamasi. Efek antiinflamasi diperiksa dengan mengukur tingkat IL-6 dan TNF- $\alpha$  oleh sel darah putih berinti tunggal setelah efek LPS dengan konsentrasi yang berbeda. Kadar sitokin diukur dengan menggunakan metode *Enzyme Linked Immune Sorbent Assay* (ELISA).<sup>16</sup>

*Plant essential oils* (PEO) yang diekstrak dari bunga, daun, batang, dan buah mengandung terpen, lipid, aldehida, alkohol, dan senyawa lainnya. PEO banyak

digunakan dalam industri medis dan kesehatan karena memiliki manfaat antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antitumor, dan manfaat kesehatan lainnya.<sup>16</sup> Salah satu tumbuhan yang biasanya digunakan untuk pengobatan lesi pada mukosa oral adalah tanaman kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*). Penelitian yang dilakukan oleh Siregar *et al* menyatakan bahwa senyawa aktif yang terkandung dalam daun kayu putih segar menunjukkan minyak atsiri mengandung 32 komponen, tujuh komponen diantaranya merupakan komponen utama yaitu  $\alpha$ -pinene (1,23%), sineol (32,15%),  $\alpha$ -terpineol (8,87%), kariofilen (2,86%),  $\alpha$ -kariofilen (2,31%), Ledol (2,17%), dan El emol (3,11%).<sup>17</sup>

Hasil penelitian Qabaha *et al* yang meneliti tentang aktivitas anti inflamasi dari ekstrak daun *Eucalyptus spp* dan daun *Pistascia Lentiscus* menunjukkan penurunan yang kuat dalam produksi IL-6 dan TNF- $\alpha$  dari *polymorphonuclear Cells* (PMNC) yang diinduksi *Lipopolysacaride* (LPS), yang mengindikasikan efek antiinflamasi yang kuat. Hasil tersebut menjadikan ekstrak daun *Pistascia lentiscus* dan *Eucalyptus spp.* sebagai sumber antiinflamasi yang menjanjikan untuk digunakan dalam industri farmakologi.<sup>18</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Ho *et al* yang meneliti tentang *Eucalyptus essential oils* menghambat respons inflamasi, terbukti menghambat tingkat ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-6, NO, iNOS dan COX-2 pada makrofag RAW264.7 yang diaktifkan oleh LPS.<sup>19</sup> Berdasarkan penelitian oleh Noor *et al* mengatakan bahwa dosis efektif antibakteri ekstrak daun kayu putih pada proses penyembuhan luka yaitu 0.7 %.<sup>20</sup>

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang efektivitas gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca Leucadendron L*) terhadap penurunan aktivitas IL-6 pada proses inflamasi lesi ulserasi mukosa tikus.

## 1.2 Teori

### 1.2.1 Adaptasi gigi Tiruan

Adaptasi gigi tiruan adalah proses dimana pasien menyesuaikan diri dengan gigi palsu baru mereka. Proses ini melibatkan aspek fisik, psikologis, dan fungsional, dan bisa bervariasi antara individu. Berikut ini adalah tahapan dan faktor yang mempengaruhi adaptasi gigi tiruan:

#### Tahapan Adaptasi Gigi Tiruan

##### 1. Tahap Awal (Beberapa Hari Pertama)

- **Sensasi Asing:** Pada awalnya, pasien mungkin merasa ada benda asing di mulut mereka. Gigi tiruan bisa terasa besar atau berat.
- **Produksi Air Liur:** Peningkatan produksi air liur sering terjadi karena mulut berusaha menyesuaikan diri dengan objek baru.
- **Iritasi Jaringan Mulut:** Mungkin terjadi iritasi atau lecet pada gusi dan jaringan lunak mulut karena gesekan dan tekanan dari gigi tiruan.

## 2. Tahap Menengah (Beberapa Minggu)

- **Penyesuaian Makanan dan Bicara:** Pasien mulai belajar cara mengunyah dan berbicara dengan gigi tiruan. Ada beberapa kesulitan awal dalam mengunyah makanan keras atau kenyal dan dalam pengucapan kata-kata tertentu.
- **Peningkatan Kenyamanan:** Dengan penggunaan terus menerus, jaringan mulut mulai menyesuaikan diri dengan gigi tiruan, mengurangi rasa tidak nyaman.

## 3. Tahap Lanjutan (Beberapa Bulan)

- **Stabilisasi Gigi Tiruan:** Gigi tiruan mulai terasa lebih alami. Pasien menjadi lebih percaya diri dalam makan dan berbicara.
- **Pemeliharaan Gigi Tiruan:** Pasien harus belajar bagaimana merawat dan membersihkan gigi tiruan mereka untuk mencegah infeksi atau kerusakan.

### 1.2.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Adaptasi Gigi Tiruan

#### 1. Desain dan Kualitas Gigi Tiruan

- **Pas:** Gigi tiruan yang dirancang dengan baik dan pas dengan mulut pasien akan meningkatkan kenyamanan dan fungsi.
- **Material:** Bahan yang digunakan dapat mempengaruhi tingkat kenyamanan dan iritasi.

#### 2. Kesehatan Mulut Pasien

- **Kondisi Gusi dan Jaringan Lunak:** Gusi yang sehat akan beradaptasi lebih baik dibandingkan dengan yang mengalami masalah kesehatan.
- **Kesehatan Umum:** Kondisi medis seperti diabetes atau sindrom mulut kering dapat mempengaruhi adaptasi.

#### 3. Psikologis

- **Sikap dan Harapan:** Pasien dengan sikap positif dan harapan realistis lebih mudah beradaptasi.
- **Dukungan dan Edukasi:** Dukungan dari keluarga dan edukasi dari profesional kesehatan gigi sangat membantu.

#### 4. Perawatan dan Pemeliharaan

- **Rutin Kontrol:** Kunjungan rutin ke dokter gigi untuk penyesuaian dan pemeriksaan penting untuk memastikan gigi tiruan tetap nyaman dan berfungsi dengan baik.
- **Kebersihan:** Perawatan kebersihan yang baik mencegah iritasi dan infeksi.

### 1.2.3 Lesi Mukosa Mulut Yang Disebabkan Oleh Gigi Tiruan

Lesi oral pada pengguna gigi tiruan merupakan kelompok heterogen dari perubahan jaringan, keduanya berkaitan dengan patogenesis, tampilan klinis dan histopatologis, serta komplikasi yang mungkin terjadi. Gigi tiruan dapat menjadi penyebab langsung dari kondisi-kondisi ini, karena perubahan kondisi lingkungan rongga mulut dan pembebanan mukosa mulut. Namun, kondisi sistemik dan penyakit general dapat mempengaruhi lingkungan mulut dan mengubah respon serta resistensi jaringan. Kondisi medis yang berbeda yang terkait dengan hiposalivasi dan aktivitas parafungsional dapat menyebabkan risiko yang lebih



tinggi terhadap perubahan mukosa mulut.<sup>22</sup> Dundar dan Ilhan Kal melaporkan diabetes melitus sebagai faktor risiko untuk *denture stomatitis* dan *denture hyperplasia*.<sup>23</sup>

Prevalensi lesi mukosa mulut telah terbukti meningkat seiring bertambahnya usia. Coelho *et al* telah menjelaskan bahwa kehilangan gigi meningkat seiring bertambahnya usia, dan gigi tiruan sebagian lepasan dapat digantikan oleh gigi tiruan lengkap. Beberapa penulis menyatakan bahwa lama penggunaan gigi tiruan meningkat seiring dengan bertambahnya usia pasien, dan mereka enggan untuk merestorasi atau mengganti gigi tiruan yang sudah lama, yang dapat menyebabkan lesi mulut.<sup>24</sup> Beberapa lesi ditemukan lebih sering terjadi pada wanita daripada pria.<sup>25</sup> Frekuensi lesi yang tinggi pada wanita ini belum diketahui dengan jelas. Hal ini diduga karena pasien wanita lebih sering memakai gigi tiruan dengan jangka waktu yang lebih lama untuk tujuan estetika.<sup>26</sup>

Hubungan antara kebersihan mulut yang buruk dan lesi mukosa mulut yang berhubungan dengan gigi tiruan belum diketahui dengan jelas karena hubungan ini sangat kompleks. Literatur menunjukkan bahwa gigi tiruan yang rusak menciptakan peluang tambahan untuk makanan yang tersisa dan membatasi tindakan pembersihan alami oleh lidah, bibir, dan pipi. Metode pembersihan gigi tiruan dapat mempengaruhi kondisi gigi tiruan, dan pigmentasi serta abrasi pada gigi tiruan terjadi dengan penggunaan pasta gigi atau sikat gigi. Pasien sering berpikir bahwa metode pembersihan gigi biasa cocok untuk membersihkan gigi tiruan. Pembersihan mekanis yang dikombinasikan dengan alat bantu kimiawi yang efektif dan murah, seperti natrium hipoklorit dan *coconut soap* mungkin lebih tepat.<sup>27</sup>

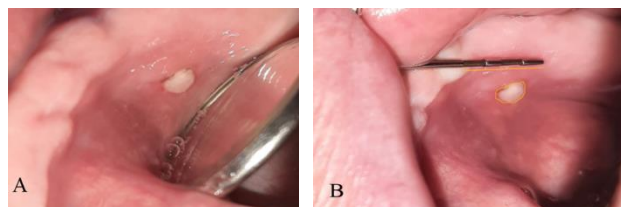
*Denture-related oral mucosal lesions* (DMLs) dapat mewakili reaksi akut atau kronis terhadap plak gigi tiruan, konstituen bahan dasar gigi tiruan, retensi yang buruk, dan cedera mekanis. Iritasi akut dan kronis akibat gigi tiruan yang rusak atau tidak pas dapat melukai mukosa mulut. Gigi tiruan lepasan dapat melukai jaringan mulut dan penggunaan gigi tiruan dikaitkan dengan tingginya frekuensi lesi mukosa mulut. Dalam penelitian lain mengenai lesi mukosa mulut di antara lansia, 52% pemakai gigi tiruan cekat maupun lepasan memiliki lesi proliferasif atau ulseratif. Fakta bahwa area mukosa mulut yang ditutupi oleh protesis total lebih besar daripada yang ditutupi oleh partial denture kemungkinan merupakan faktor penting untuk peningkatan pemakai gigi tiruan penuh. Efek iritasi dari bahan dasar gigi tiruan pada perubahan jaringan pada pasien-pasien ini tidak boleh diremehkan.<sup>28,29</sup>

#### 1.2.4 Ulkus traumatik

Ulkus traumatik paling sering terjadi dalam waktu 1-2 hari setelah pemasangan gigi tiruan baru, tetapi juga dapat ditemukan pada gigi tiruan lama yang tidak pas, karena flensa gigi tiruan yang terlalu panjang, atau oklusi yang

tidak seimbang. Ulkus traumatik pada mukosa mulut paling sering muncul satu atau dua hari setelah pemasangan gigi tiruan baru, tetapi juga dapat terjadi kemudian pada kasus gigi tiruan yang sudah tua atau tidak pas. Alasan yang menyebabkan iritasi pada jaringan pendukung dan munculnya ulkus pada tempat yang bersentuhan langsung dengan gigi tiruan adalah ketidaksesuaian mikro jaringan dan mikro permukaan gingiva gigi tiruan. Ulkus biasanya mempengaruhi epitel dan jaringan ikat yang mendasarinya; ulkus ini ditutupi oleh fibrin yang terkelupas dan dikelilingi oleh eritema. Ukuran dan dimensi ulserasi yang berhubungan dengan gigi tiruan dapat bervariasi dari diameter 1 hingga 8 mm, berbentuk oval atau tidak teratur, atau memiliki bercak hiperemik. Warna ulserasi dapat menunjukkan tingkat keparahan dari kerusakan yang terjadi; bentuk yang moderat berupa warna merah tua, sedangkan bentuk yang lebih parah berupa ulserasi putih yang dikelilingi oleh kemerahan.<sup>30,31</sup>

Tampilan gejala ulkus traumatik paling sering disertai dengan rasa nyeri di lokasi ulkus yang dapat menjalar ke jaringan di sekitarnya, serta ketidaknyamanan pasien, itulah sebabnya pasien menghindari penggunaan prosthesis, yang memperpanjang masa adaptasi. Durasi ulkus traumatik pada kebanyakan kasus adalah sekitar 10 sampai 15 hari. Jika ulserasi tidak diobati dan jika sembuh dengan kesulitan, dapat menyebabkan hiperplasia jaringan ikat fibrosa dan perkembangan *inflammatory fibrous hyperplasia*. Iritasi mekanis kronis yang tidak diobati merupakan salah satu faktor risiko untuk perkembangan keganasan mulut. Terapi ulkus traumatik meliputi penyesuaian gigi tiruan, menghentikan pemakaian gigi tiruan, serta penggunaan obat sistemik dan sediaan topikal yang dapat mempercepat penyembuhan, mengurangi rasa tidak nyaman, dan mencegah rekurensi ulkus oral. Penggunaan ozon dan laser berdaya rendah dalam perawatan ulkus traumatik terkait gigi tiruan telah ditunjukkan dalam penelitian untuk meningkatkan penyembuhan ulkus dan mengurangi durasi ulkus. Di sisi lain, penggunaan gel gliserol oksida trister dalam perawatan ulkus traumatik terkait gigi tiruan tidak efektif.<sup>32,33</sup>



**Gambar 2.1** Ulkus traumatik terkait gigi tiruan pada permukaan lingual dari ridge alveolar bawah. (A) Tampilan ulkus traumatik satu hari setelah pemasangan gigi tiruan lengkap bagian bawah; (B) pengukuran karakteristik ulkus dikalibrasi dengan menggunakan probe periodontal.  
(Sumber: Kurtulmus-Yilmaz S, *et al.*. 2015)

### 1.2.5 Denture Stomatitis

*Denture stomatitis* adalah kondisi mukosa berulang yang biasa terjadi pada individu yang memakai gigi tiruan. Kondisi ini didefinisikan sebagai *chronic erythematous mucosal inflammation* pada jaringan mulut di bawah gigi tiruan lepasan sebagian atau penuh. Istilah lain yang biasa digunakan untuk menyebut kondisi ini adalah *chronic atrophic candidiasis*, *chronic denture palatitis* dan *denture sore mouth*. Insiden kejadian berkisar antara 11-67% pada pemakai gigi tiruan lengkap dengan prevalensi yang lebih tinggi pada wanita. *Denture stomatitis* memiliki etiologi multifaktorial, faktor yang paling utama adalah akumulasi plak mikroba, trauma akibat prosthesis yang tidak beradaptasi dengan baik, adanya mikroporositas pada permukaan gigi tiruan dan kebersihan mulut yang buruk.<sup>34</sup>

Gambaran klinis: *Denture stomatitis* memiliki gejala yang bervariasi yang berbeda tergantung pada tingkat keparahannya, mulai dari tidak bergejala sama sekali hingga rasa sakit dan iritasi. Dalam beberapa kasus, pertumbuhan berlebih kandida dapat menjadi intens yang menyebabkan ketidaknyamanan, perubahan rasa, disfagia dan sensasi panas dalam mulut. Menurut aspek klinis dari lesi, Newtonin 1962 secara klinis mengelompokkan *denture stomatitis* ke dalam tiga tahap progresif.<sup>35</sup>

- a. *Punctiform hyperemia* (Tipe I): Area hiperemia yang terlokalisasi, dengan faktor etiologi utama adalah trauma:
- b. *Diffuse hyperemia* (Tipe II): Area eritematosa yang menyebar yang bersifat umum. Ini adalah presentasi yang paling banyak terlihat yang biasanya meluas pada sebagian atau seluruh daerah bantalan gigi tiruan:
- c. *Granular hyperemia* (Tipe III): Mukosa hiperemis dengan tampilan nodular yang sebagian besar melibatkan bagian tengah palatum atau ridge alveolar.



**Gambar 2.2** Skala Tipe Newton untuk klasifikasi peradangan yang ada pada Denture stomatitis A. Tipe 1 - Hiperemia yang jelas terlihat pada palatum B. Tipe 2 - Eritema yang menyebar di area bantalan gigi tiruan palatal C. Tipe 3 - Mukosa eritematosa menunjukkan permukaan papiler/berkerikil dan melibatkan seluruh area palatum keras  
(Sumber: Grover C, et al. 2020)

Dentures stomatitis memiliki banyak penyebab untuk inisiasi dan perkembangannya, faktor etiologi utamanya adalah sebagai berikut:

a. Trauma

Proses inflamasi pada denture stomatitis berbeda-beda dan tergantung pada jenis jaringan yang terlibat dan cara di saat kekuatan yang ditransmisikan diintensifkan dan dikonsentrasikan. Studi histopatologi yang dilakukan pada jaringan pendukung gigi tiruan menunjukkan bahwa perubahan yang terjadi tergantung pada intensitas tekanan oklusal. Trauma dapat timbul pada gigi tiruan yang tidak beradaptasi dengan baik atau gigi tiruan yang tidak memiliki hubungan lengkung vertikal dan horisontal yang memadai. Dimensi vertikal yang tidak tepat mendistribusikan beban dengan cara yang tidak merata dan menghasilkan kontak traumatik yang selanjutnya meningkatkan frekuensi denture stomatitis. Cawson sampai pada kesimpulan bahwa infeksi oleh *Candida albicans* dan trauma adalah agen penyebab utama untuk denture stomatitis. Analisis histologis dan mikrobiologis jaringan mukosa telah membuktikan bahwa trauma memiliki peran penting dalam perkembangan kondisi ini.<sup>34,36</sup>

b. Pemakaian gigi tiruan di malam hari

Kombinasi dari berkurangnya aliran saliva dan lingkungan lokal yang sangat asam di bawah permukaan gigi tiruan memfasilitasi peningkatan agresi mikrobiologis yang merupakan predisposisi mukosa untuk mengalami peradangan. Pencegahan oksigenasi yang memadai pada mukosa palatal karena pemakaian gigi tiruan yang berkepanjangan pada malam hari menyebabkan trauma lokal pada jaringan mukosa. Hal ini semakin membuat pemakai gigi tiruan lebih kondusif terhadap trauma mekanis dan mikroba sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya denture stomatitis.<sup>34,37</sup>

c. Tekstur Permukaan Basis Gigi Tiruan

Berbagai penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa kolonisasi permukaan gigi tiruan oleh mikroorganisme berlangsung dengan cepat dan spesies *Candida* melekat dengan baik pada basis gigi tiruan. Hal ini terjadi karena ketidakteraturan pada permukaan gigi tiruan memberikan kesempatan yang lebih besar bagi mikroorganisme untuk mempertahankan dan melindunginya dari gaya geser bahkan selama pembersihan gigi tiruan. Permukaan gigi tiruan bertindak sebagai reservoir dengan ketidakteraturan ini yang memungkinkan sel mikroba yang terjerat untuk menempel pada permukaan secara permanen.<sup>34,38</sup>

d. Kebersihan gigi tiruan yang buruk

Memakai gigi tiruan merupakan predisposisi seseorang untuk mengalami infeksi karena penggunaannya menghasilkan variasi dalam mikroflora mulut. Sebuah plak polimikroba terbentuk pada permukaan pemasangan gigi tiruan dan mukosa di

bawahnya. Seiring berjalannya waktu, spesies *Candida* menyerang plak gigi tiruan jika gigi tiruan tidak dibersihkan secara efisien.<sup>34</sup>

e. *Denture lining materials*

Tissue conditioners dan *soft denture liners* yang biasa disebut *denture lining materials* digunakan dalam prostodonsia untuk pengelolaan jaringan mukosa mulut yang mengalami trauma. *Tissue conditioners* terdiri dari polietilmetakrilat dan campuran ester aromatik dan etil alkohol. Ini digunakan untuk mempertahankan *residual ridge* dan menyembuhkan jaringan hiperemis yang teriritasi sebelum pembuatan gigi tiruan. Lapisan gigi tiruan yang lentur atau lunak termasuk elastomer silikon, polimer metakrilat plastis, polimetakrilat hidrofilik, dan fluoropolimer. Ini diindikasikan jika pasien mengalami gangguan pada mukosa bantalan gigi tiruan, cedera pada palatum atau jaringan yang tidak elastis. Salah satu masalah utama yang dihadapi dengan produk-produk ini adalah spesies kandida dan mikroorganisme lainnya tumbuh dan berkembang biak di dalam bahan-bahan ini sehingga membahayakan sifat permukaannya. Kolonisasi jamur muncul karena eksotoksin dan produk metabolisme yang dihasilkan oleh ragi bersamaan dengan peningkatan kekasaran permukaan.<sup>34</sup>

f. Saliva

Saliva memiliki peran ganda pada adhesi kandida terhadap polimetil metakrilat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa saliva menunjukkan efek pembersihan fisik dan terdiri dari komponen antimikroba seperti lisozim, laktoferin, dan peroksidase. Konstituen ini berinteraksi dengan spesies kandida dan mengurangi kepatuhan dan kolonisasi kandida pada permukaan mukosa mulut. Namun beberapa penelitian lain telah menunjukkan bahwa protein saliva seperti musin dan statherin berperan sebagai reseptor untuk mannoprotein yang terdapat pada dinding sel kandida dan meningkatkan adhesi kandida.<sup>34</sup>

g. Kondisi sistemik

Telah terbukti bahwa merokok secara signifikan meningkatkan tingkat pembawa *C. Albicans* dan menghasilkan kecenderungan yang lebih tinggi untuk perkembangan *Oral Candidiasis*. Konsumsi gula adalah penyebab signifikan lain yang menyebabkan *denture stomatitis*. Faktor sistemik lainnya seperti - kekurangan zat besi, folat, feritin, vitamin B6 dan vitamin B12, infeksi HIV, penggunaan kortikosteroid dalam jangka waktu lama, penurunan produksi saliva dan terapi radiasi untuk daerah kepala dan leher juga berkontribusi terhadap perkembangan kondisi ini.<sup>34,39</sup>

### 1.2.6 Angular Cheilitis

*Angular cheilitis*, salah satu lesi mukokutaneus dengan fisura yang dalam, yang mempengaruhi sudut mulut lansia dengan tampilan yang mengalami ulserasi, berhubungan dengan berbagai faktor nutrisi, sistemik, dan faktor yang berhubungan dengan obat yang dapat bekerja secara eksklusif atau dikombinasikan dengan faktor lokal. Infeksi endogen ini relatif umum terjadi pada

pengguna gigi tiruan yang sudah tua atau sangat tua pada lansia dengan gangguan sistem imun, seperti pasien yang terinfeksi HIV, diabetes melitus, keganasan internal, dan anemia. Meskipun demikian, angular cheilitis dapat menular dan pasien mungkin mengeluhkan rasa terbakar pada bibir mereka, serta beberapa faktor predisposisi seperti gigi tiruan yang mengubah dimensi vertikal oklusi dan dukungan bibir, avitaminosis, terutama kekurangan Riboflavin dan anemia dapat saling berinteraksi.<sup>40,41</sup>

Laporan yang berbeda menunjukkan peningkatan frekuensi angular cheilitis dengan bertambahnya lama penggunaan gigi tiruan, menunjukkan bahwa hilangnya dimensi vertikal dapat menjadi penyebab penting, karena diasumsikan bahwa rahang yang tertutup secara berlebihan akan menghasilkan lipatan oklusi pada sudut-sudut mulut dimana saliva cenderung terkumpul dan menyebabkan kulit menjadi maserasi, fisura, kemudian terinfeksi dan terkolonisasi secara sekunder, terutama oleh kandida dan beberapa jenis bakteri seperti *Staphylococcus aureus*. Kebersihan mulut yang buruk, desorpsi yang parah dan penurunan tinggi vertikal oklusi wajah dapat menyebabkan kolonisasi aktif kandida, yang mengakibatkan *angular cheilitis* pada lansia yang menyebabkan defisiensi nutrisi dan penurunan kualitas hidup. Manajemen Kandidiasis mukosa pada lansia terutama angular cheilitis merupakan perhatian utama dokter gigi, terutama pada kasus spesies non-albicans, yang kurang rentan terhadap terapi antijamur yang umum dibandingkan dengan *C. albicans*. Spesies kandida, yang merupakan bagian dari flora mikroba mulut manusia, khususnya *Candida albicans*, adalah agen etiologi utama yang bertanggung jawab atas perkembangan kandidiasis mulut. Jamur ini dikenal sebagai mikroorganisme intra-oral komensal, yang bervariasi dari 20% hingga 50% pada populasi edentulous yang sehat dan hingga 75% pada pemakai gigi tiruan. Manifestasi kandidiasis oral dapat terjadi dalam berbagai bentuk termasuk *median rhomboid glossitis*, *atrophic glossitis*, *denture stomatitis*, dan *angular cheilitis*.<sup>41</sup>

### 1.2.7 Denture-Related Hyperplasia

Lesi mukosa mulut yang berhubungan dengan gigi tiruan seperti *denture-induced fibrous hyperplasia* (IFH - epulis fissuratum) dan *inflammatory papillary hyperplasia* (IPH) lebih sering terjadi pada subjek yang lebih tua dibandingkan pada individu yang lebih muda karena mukosa mulut menjadi lebih rentan terhadap iritasi lokal seiring dengan bertambahnya usia. IFH disebabkan oleh trauma kronis intensitas rendah yang biasanya disebabkan oleh gigi tiruan yang tidak pas atau bahkan kebiasaan parafungsional. Lesi biasanya muncul sebagai lipatan jaringan hiperplastik tunggal atau multipel atau lipatan jaringan ikat hiperplastik, yang ditutupi oleh epitel skuamosa bertingkat di ruang depan alveolar. Pada bagian bawah fisura, dapat terjadi peradangan dan ulserasi yang parah. Ukuran lesi bervariasi dari hiperplasia lokal yang berukuran kurang dari 1 cm hingga lesi masif yang melibatkan sebagian besar ruang depan.<sup>42</sup>

Telah dilaporkan terjadi pada 5-10% rahang yang dilengkapi dengan gigi tiruan dan lebih sering terjadi pada rahang atas daripada rahang bawah. Umumnya dapat sembuh dengan baik setelah pengurangan flensa yang mengganggu atau ekstraksi dengan pembedahan kecil. IPH adalah pertumbuhan jaringan reaktif tanpa gejala. Meskipun patogenesis yang tepat tidak diketahui, gigi tiruan yang tidak pas, kebersihan mulut yang buruk yang mengakibatkan infeksi lokal oleh candida, memakai gigi tiruan sepanjang hari, sensitivitas terhadap bahan dasar gigi tiruan, merokok, perubahan yang berkaitan dengan usia, dan kondisi sistemik diterima secara luas sebagai faktor etiologi. Selain itu, iritasi dan trauma pada kelenjar saliva palatal dan *relief chamber* yang tidak sesuai pada gigi tiruan juga telah diduga sebagai penyebabnya. Hal ini menunjukkan bahwa kelenjar palatal lebih rentan terhadap peradangan di bawah plat gigi tiruan.<sup>42</sup>

IPH sering terlihat setelah resorpsi tulang yang berlebihan. Hal ini terutama terjadi pada "Sindrom Kombinasi". Dengan resorpsi daerah anterior rahang atas, gigi tiruan rahang atas bergerak ke atas ke arah anterior dan ke bawah ke arah posterior. Situasi ini menghasilkan tekanan negatif di posterior garis fulcrum. Lesi awal mungkin hanya melibatkan *palatal valute*; kasus-kasus lanjut mencakup sebagian besar palatum. Mukosa mengalami eritematosa, dan memiliki permukaan berkerikil atau papiler. Perawatan dapat dilakukan dengan melepas gigi tiruan. Kondisi ini juga dapat menunjukkan perbaikan setelah terapi antijamur topikal atau sistemik. Pada kasus yang lebih lanjut, eksisi jaringan hiperplastik sebelum pembuatan gigi tiruan baru dapat dilakukan.<sup>42</sup>

### 1.2.8 Tanaman Kayu Putih (*Melaleuca leucadendron L.*)

Tanaman kayu putih (*Melaleuca leucadendron L.*) merupakan tanaman asli di Indonesia yang berperan penting dalam industri minyak atsiri. Tanaman kayu putih tidak mempunyai syarat tumbuh yang spesifik. Biasanya tanaman ini tumbuh pada ketinggian 5-400 m dpl dengan curah hujan 1.300-1.750 mm/tahun serta zona iklim *hot humid*. Tanaman ini dapat tumbuh baik pada lahan marginal dan juga dapat tumbuh pada lahan tandus atau kurang subur. *Melaleuca leucadendron L.* adalah spesies yang paling banyak tumbuh di Indonesia dan dapat ditemukan di pulau Jawa, Molukas, Nusa Tenggara Timur, dan juga di Pulau Sulawesi. Secara taksonomi, *Melaleuca leucadendron L.* diklasifikasikan ke dalam Divisi Spermatophyta, Sub divisi *Angiospermae*, Klas *Dicotyledonae*, Ordo *Myrtales*, Familia *Myrtaceae*, Genus *Melaleuca*, dan Spesies *Melaleuca leucadendron L.*<sup>45</sup>

Tanaman kayu putih sebagai pohon memiliki ukuran sedang dengan batang pokok dan tinggi kurang lebih 30 m. Batang kayu putih berwarna abu-abu sampai putih, seperti kertas, dengan pucuk pohon berwarna agak keperakan. Daun tampak tebal, tidak mengkilat, berwarna hijau, berbentuk lurus atau melengkung dengan panjang 5-10 cm dan lebar 1-4 cm serta berbulu, dan terdapat 5-7 tulang daun dengan panjang 3-11 mm dalam setiap helaian daun. Bunga pohon kayu putih memiliki kelopak dan mahkota bunga kecil. Jumlah biji pada buah kayu putih biasanya sangat rendah, kadang-kadang hanya 1-2% dari jumlah ovule. Buah

kayu putih berbentuk kapsul dan bertipe dehiscent, yaitu mempunyai kulit buah yang kering dan akan terbuka ketika mencapai kemasakan untuk melepaskan biji-biji yang ada di dalamnya.<sup>45</sup>

Berbagai bagian dari tanaman kayu putih ini dapat digunakan dalam pengobatan tradisional. Salah satu bagian tanaman kayu putih yang sering digunakan adalah bagian daunnya. Hasil identifikasi minyak atsiri dari daun kayu putih segar mengandung 32 senyawa aktif, tujuh diantaranya merupakan komponen utama yaitu  $\alpha$ -pinene (1,23%), sineol (26,28%),  $\alpha$ -terpineol (9,77%), kariofilen (3,38%),  $\alpha$ -kariofilen (2,76%), Ledol (2,27%), elemol (3,14%), dan daun kayu putih kering mengandung 26 senyawa aktif, tujuh diantaranya merupakan komponen utama yaitu  $\alpha$ -pinene (1,23%), sineol (32,15%),  $\alpha$ -terpineol (8,87%), kariofilen (2,86%),  $\alpha$ -kariofilen (2,31%), Ledol (2,17%), dan elemol (3,11%).<sup>46</sup>

Senyawa 1,8-sineol,  $\alpha$ -terpineol,  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen pada minyak atsiri daun kayu putih diketahui memiliki aktivitas antibakteri. Keempat senyawa tersebut merupakan senyawa monoterpen hidrokarbon sebagai antibakteri dengan spektrum luas. Cara kerja keempat senyawa tersebut dalam menghambat pertumbuhan bakteri yaitu melalui proses terbentuknya dinding sel, merusak membran sel, menghambat kerja enzim, dan menghancurkan material genetik yang ada pada bakteri.<sup>46</sup>

Selain senyawa aktif diatas, ekstrak daun kayu putih yang diduga memiliki aktivitas antibakteri yaitu flavonoid, fenol, tanin dan terpenoid. Polifenol sebagai agen antibakteri akan membentuk ikatan hidrogen dengan protein dan sel sehingga dapat menyebabkan denaturasi protein sel yang akan mempengaruhi permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma. Tanin sebagai antibakteri memiliki mekanisme kerja dengan menginaktivasi adhesi mikroba, enzim, transport protein pembungkus sel, dan membentuk kompleks dengan polisakarida.<sup>46</sup>



**Gambar 2.3** Tanaman kayu putih (*Melaleuca leucadendra* L.)  
(Sumber: Meisarani A, dkk. 2016)



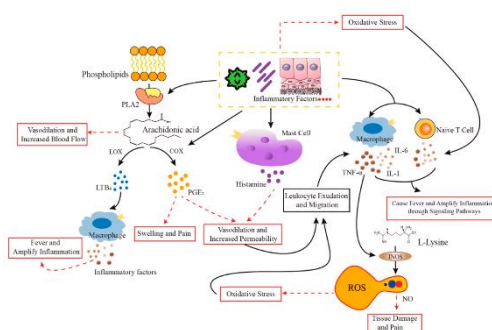
## 1.2.8 Patogenesis Inflamasi

### 1.2.8.1 Indikator inflamasi

Indikator untuk inflamasi umumnya mencakup *procalcitonin* (PCT), *C-reactive protein* (CRP), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), jumlah sel darah putih, dan neutrofil. Ekspresi berlebihan dari sitokin pro-inflamasi, seperti *interleukin* (IL)-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan mediator inflamasi, seperti radikal bebas nitrit oksida (NO), dan Prostaglandin E2 (PGE2), berperan penting dalam patogenesis penyakit inflamasi. Faktor-faktor ini berperan dalam peradangan akut dan kronis melalui proses vaskular dan seluler yang berbeda. Faktor-faktor ini diaktifkan sebagai respons terhadap invasi patogen dan pada akhirnya menstimulasi, merekrut, dan memperkuat sel-sel kekebalan tubuh. Selama tahap awal peradangan, IL-6 lebih unggul daripada CRP dan PCT secara cepat meningkat. CRP lebih sensitif dan spesifik dalam mendiagnosis infeksi bakteri dibandingkan dengan PCT, sedangkan PCT sangat spesifik dalam membedakan infeksi bakteri akut dari flare penyakit pada pasien dengan penyakit autoimun. IL-6, CRP, PCT, LED, dan indikator terkait inflamasi lainnya dapat digunakan untuk memantau perkembangan inflamasi secara akurat dan digunakan untuk deteksi dini serta pengobatan penyakit inflamasi secara tepat waktu.<sup>47</sup>

### 1.2.8.2 Proses respons inflamasi

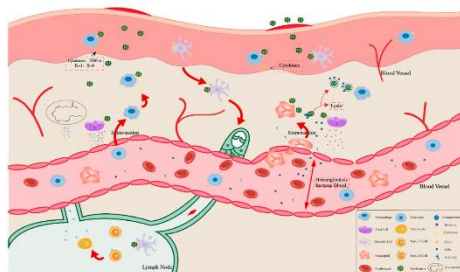
Faktor-faktor inflamasi merangsang dan mengaktifkan berbagai proses seluler dan vaskular untuk menginduksi inflamasi dalam tubuh. Seperti yang ditunjukkan pada Gbr. 2.4, faktor pro-inflamasi yang berbeda merangsang sel di lokasi cedera akibat inflamasi dan nekrosis. Misalnya, dengan menginduksi degranulasi sel mast untuk melepaskan histamin dan serotonin, fosfolipase A2 yang teraktivasi menstimulasi fosfolipid pada membran sel untuk melepaskan asam arakidonat, yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah. Molekul vasoaktif meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang memungkinkan pergerakan cairan dan protein dari pembuluh darah ke jaringan, yang mengakibatkan edema jaringan. IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  adalah sitokin pro-inflamasi utama. Selain itu, jaringan yang meradang juga mengeluarkan prostaglandin dan leukotrien dalam jalur metabolisme asam arakidonat. PGE2 berperan penting dalam peradangan akut, menyebabkan vasodilatasi, nyeri akut, dan edema. Leukotrien B4 (LTB4) menginduksi degranulasi makrofag, aktivasi neutrofil, dan produksi superoksida.<sup>47</sup>



**Gambar 2.4** Respons inflamasi disebabkan oleh beberapa rangsangan dan tanda-tanda inflamasi. Faktor pro-inflamasi yang berbeda menyebabkan berbagai gejala, seperti kemerahan, pembengkakan, timbulnya panas, dan rasa sakit pada tubuh melalui serangkaian proses seluler dan molekuler. (Sumber: Zhao Q, *et al.* 2023)

*Reactive oxygen species* (ROS) dapat memodulasi perkembangan peradangan. Kadar ROS yang tinggi mengurangi aktivasi dan proliferasi limfosit T dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui stres oksidatif. ROS merekrut sel-sel kekebalan ke lokasi cedera, menghasilkan siklus berbahaya dari stres oksidatif dan reaksi inflamasi. Peradangan akut yang tidak terkendali secara bertahap dapat menjadi kondisi kronis di bawah pengaruh berbagai peristiwa seluler dan vaskular. Gbr. 2.5 menunjukkan respons kekebalan tubuh terhadap peradangan yang disebabkan oleh patogen. Produksi metabolit asam arakidonat yang terus menerus merekrut neutrofil dan monosit dari pembuluh darah ke tempat cedera melalui proses eksudatif.<sup>47</sup>

*Antigen-presenting cells* mengaktifkan proliferasi dan perluasan limfosit T polimorfik di kelenjar getah bening untuk membentuk sel T efektor yang menghasilkan sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan IL-17 untuk merekrut dan mengaktifkan makrofag. Limfosit T atau patogen mengaktifkan makrofag yang secara terus menerus menghasilkan berbagai faktor pro-inflamasi untuk mendukung peradangan, yang merusak jaringan. Selain itu, limfosit B memediasi efeknya dengan memproduksi antibodi spesifik dan mengaktifkan sistem komplemen untuk mencapai lokasi cedera melalui darah. Aktivasi sistem komplemen juga memainkan peran pengaturan dalam mendorong fagositosis oleh makrofag.<sup>47</sup>



**Gambar 2.5** Respons imun dan target molekuler yang terkait dengan peradangan yang disebabkan oleh patogen. Di bawah infeksi patogen yang terus-menerus, sistem kekebalan tubuh merespons invasi dan memburuknya peradangan melalui serangkaian respons imun. Leukosit dari pembuluh darah memasuki jaringan dan mengenali patogen melalui eksudasi, sedangkan

limfosit T dan B yang teraktivasi melepaskan sitokin dan antibodi sebagai respons terhadap invasi patogen.

(Sumber: Zhao Q, *et al.* 2023)

### 1.2.8.3 Mekanisme penyembuhan luka

Proses penyembuhan luka adalah mekanisme kompleks yang melibatkan beberapa tahap yang saling berhubungan: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap tahap memiliki fungsi dan karakteristik khusus yang membantu mengembalikan integritas dan fungsi jaringan yang rusak. Berikut adalah penjelasan lengkap mengenai mekanisme penyembuhan luka:<sup>47,48</sup>

#### 1. Fase Hemostasis

Durasi: Segera setelah luka terjadi hingga beberapa menit. Tujuan: Menghentikan perdarahan dan membentuk penghalang fisik untuk mencegah kehilangan darah lebih lanjut, Proses:

- Vasokonstriksi: Pembuluh darah di sekitar luka menyempit untuk mengurangi aliran darah.
- Pembentukan Platelet Plug: Platelet (trombosit) menempel pada dinding pembuluh darah yang rusak dan melepaskan faktor-faktor yang memicu agregasi lebih lanjut, membentuk sumbat platelet.
- Koagulasi: Jalur koagulasi (baik intrinsik maupun ekstrinsik) diaktifkan, menghasilkan fibrin dari fibrinogen. Fibrin membentuk jaring yang menguatkan sumbat platelet dan membentuk bekuan darah.

#### 2. Fase Inflamasi

Durasi: Dari beberapa jam hingga beberapa hari. Tujuan: Menghilangkan mikroorganisme patogen, debris seluler, dan jaringan rusak.

Proses:

- Rekrutmen Sel Imun: Sel-sel inflamasi seperti neutrofil dan makrofag direkrut ke lokasi luka oleh sinyal-sinyal kemotaktik seperti sitokin dan kemokin.
- Fagositosis: Neutrofil dan makrofag membersihkan luka dengan menelan patogen, debris, dan sel-sel mati.
- Produksi Sitokin: Sel-sel inflamasi melepaskan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ , yang memperkuat respon inflamasi dan mengaktifkan sel-sel lainnya.

#### 3. Fase Proliferasi

Durasi: Dari beberapa hari hingga beberapa minggu. Tujuan: Pembentukan jaringan baru untuk menggantikan jaringan yang rusak.

Proses:

- Angiogenesis: Pembentukan pembuluh darah baru dari yang sudah ada sebelumnya, dipicu oleh faktor pertumbuhan seperti VEGF (vascular endothelial growth factor).
- Pembentukan Granulasi: Fibroblas menghasilkan matriks ekstraseluler (terutama kolagen) dan komponen lainnya untuk membentuk jaringan granulasi yang baru.
- Re-epitelialisasi: Keratinosit bermigrasi dari tepi luka untuk menutup permukaan luka.
- Kontraksi Luka: Miofibroblas berkontraksi untuk mengecilkan ukuran luka.

#### 4. Fase Remodeling

Durasi: Dari beberapa minggu hingga beberapa bulan atau bahkan tahun. Tujuan: Meningkatkan kekuatan mekanis dan fungsional jaringan yang telah diperbaiki.

Proses:

- Remodeling Matriks Ekstraseluler: Kolagen tipe III yang awalnya disimpan selama fase proliferasi digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat.
- Pengaturan Kolagen: Kolagen disusun kembali dan silang untuk meningkatkan kekuatan jaringan.
- Regresi Pembuluh Darah: Pembuluh darah yang tidak diperlukan lagi mengalami apoptosis.<sup>47,48</sup>

#### 1.2.9 Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk pemberitahuan terjadinya suatu kejadian yang muncul. IL-6 dihasilkan pada lesi infeksius dan mengirimkan sinyal peringatan ke seluruh tubuh. Karakteristik patogen eksogen, yang dikenal sebagai pola molekuler terkait patogen, dikenali pada lesi terinfeksi oleh pathogen-recognition receptors (PRR) dari sel imun seperti monosit dan makrofag. PRR ini terdiri dari *Toll-like receptor* (TLR), *retinoic acid-inducible gene-1-like receptors*, *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*, dan *DNA receptors*. Semua itu merangsang berbagai jalur sinyal termasuk NF- $\kappa$ B, dan meningkatkan transkripsi mRNA sitokin inflamasi seperti IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-a, dan IL-1b. TNF-a dan IL-1b juga mengaktifkan faktor transkripsi untuk menghasilkan IL-6. IL-6 juga mengeluarkan sinyal peringatan jika terjadi kerusakan jaringan.<sup>48</sup>

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin multifungsi yang memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka. Aktivitas IL-6 dalam penyembuhan luka

melibatkan beberapa tahap yang saling terkait, termasuk hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling.<sup>48</sup>

### 1. Hemostasis dan Inflamasi

Pada fase awal penyembuhan luka, IL-6 dilepaskan oleh berbagai sel, termasuk makrofag, fibroblas, dan keratinosit. IL-6 berperan dalam:

**Rekrutmen Sel Imun:** IL-6 menarik sel-sel imun seperti neutrofil dan makrofag ke lokasi luka. Sel-sel ini penting untuk membersihkan debris dan patogen dari luka.

**Aktivasi Sel Imun:** IL-6 membantu mengaktifkan sel-sel imun ini, mempercepat respon inflamasi yang diperlukan untuk melawan infeksi.

### 2. Fase Proliferasi

Setelah fase inflamasi, IL-6 membantu transisi ke fase proliferasi, yang melibatkan pembentukan jaringan baru:

**Stimulasi Proliferasi Sel:** IL-6 merangsang proliferasi keratinosit dan fibroblas, dua jenis sel yang penting untuk pembentukan epitel baru dan matriks ekstraseluler.

**Angiogenesis:** IL-6 mendukung angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang penting untuk menyediakan oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sedang berkembang.

### 3. Fase Remodeling

Pada tahap akhir penyembuhan luka, IL-6 berperan dalam remodeling jaringan:

**Maturasi Kolagen:** IL-6 berkontribusi pada maturasi dan pengaturan kolagen, yang memberikan kekuatan dan integritas pada jaringan yang telah diperbaiki.

**Pengaturan Inflamasi:** IL-6 membantu mengurangi respon inflamasi berlebihan yang dapat mengganggu proses penyembuhan.

## 2.5 Parameter Klinis Proses Penyembuhan Luka

Parameter klinis yang digunakan untuk menilai proses penyembuhan luka meliputi berbagai aspek yang mencakup ukuran luka, penampilan, serta tanda dan gejala yang berhubungan dengan penyembuhan. Berikut adalah beberapa parameter klinis utama dalam proses penyembuhan luka:<sup>49</sup>

### 1. Ukuran Luka

**Panjang, Lebar, dan Kedalaman Luka:** Pengukuran dilakukan secara periodik untuk menilai perubahan ukuran luka dari waktu ke waktu.

**Volume Luka:** Dihitung untuk memberikan gambaran tiga dimensi tentang pengurangan jaringan luka.

### 2. Penutupan Luka

**Persentase Penutupan Luka:** Mengukur berapa banyak dari total area luka yang telah tertutup oleh jaringan baru (epitelialisasi).

**Lama Waktu Penutupan Luka:** Waktu yang dibutuhkan untuk luka tertutup sepenuhnya oleh jaringan baru.

### 3. Jaringan Granulasi

**Penampakan Jaringan Granulasi:** Evaluasi visual dari kualitas jaringan granulasi yang terbentuk, termasuk warna, kepadatan, dan kesehatan jaringan.

**Pertumbuhan dan Kematangan Jaringan Granulasi:** Menilai apakah jaringan granulasi tumbuh dengan baik dan matang.

### 4. Re-epitelialisasi

**Proliferasi Keratinosit:** Mengukur tingkat dan kecepatan keratinosit yang bermigrasi ke luka dan membentuk lapisan epitel baru.

**Integritas Epitel Baru:** Menilai kekuatan dan kontinuitas lapisan epitel yang baru terbentuk.

### 5. Angiogenesis

**Pembentukan Pembuluh Darah Baru:** Evaluasi jumlah dan kepadatan pembuluh darah baru yang terbentuk di sekitar luka.

**Perfusi Jaringan:** Mengukur aliran darah dan oksigenasi di area luka menggunakan teknik seperti doppler ultrasound.

### 6. Pengurangan Edema dan Inflamasi

**Tingkat Pembengkakan:** Mengukur perubahan volume dan konsistensi edema di sekitar luka.

**Tanda-tanda Inflamasi:** Menilai kehadiran tanda-tanda inflamasi seperti eritema, panas, nyeri, dan pembengkakan.

### 7. Infeksi dan Komplikasi

**Tanda-tanda Infeksi:** Memantau kehadiran tanda-tanda infeksi seperti pus, bau, peningkatan nyeri, dan demam.

**Kultur Mikrobiologi:** Mengambil sampel dari luka untuk mengidentifikasi kehadiran mikroorganisme patogen.

### 8. Pengukuran Subjektif

**Tingkat Nyeri:** Menggunakan skala nyeri untuk menilai intensitas nyeri yang dirasakan oleh pasien.

**Kualitas Hidup:** Menilai dampak luka pada kualitas hidup pasien, termasuk mobilitas, aktivitas sehari-hari, dan kesejahteraan psikologis.

### 9. Histologi dan Biokimia

**Analisis Histologis:** Mengambil biopsi dari luka untuk analisis histologis guna menilai struktur jaringan, kehadiran sel inflamasi, dan aktivitas fibroblas.

**Biomarker Penyembuhan Luka:** Mengukur kadar biomarker tertentu dalam darah atau cairan luka yang berhubungan dengan proses penyembuhan, seperti faktor pertumbuhan dan sitokin.

### 1.3 Rumusan Masalah

1. Apakah pembuatan gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% telah memenuhi syarat standarisasi dalam formulasi sediaan gel?
2. Apakah ada pengaruh kandungan bioaktif gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% terhadap penurunan aktivitas IL-6?
3. Apakah ada pengaruh kandungan gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% efektif dalam mempercepat proses penyembuhan lesi ulserasi mukosa tikus?

### 1.4 Tujuan Penelitian

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Menganalisis efektivitas gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% terhadap aktivitas IL-6 pada proses penyembuhan lesi mukosa.

#### 1.4.1 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% telah memenuhi syarat standarisasi dalam formulasi sediaan gel.
2. Mengetahui pengaruh kandungan bioaktif gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% terhadap penurunan aktivitas IL-6.
3. Mengetahui pengaruh kandungan gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% efektif dalam mempercepat proses penyembuhan lesi ulserasi mukosa tikus.

### 1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% telah memenuhi syarat standarisasi dalam formulasi sediaan gel.
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh kandungan bioaktif gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% terhadap penurunan aktivitas IL-6.
3. Memberikan informasi ilmiah mengenai kandungan gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% efektif dalam mempercepat proses penyembuhan lesi ulserasi mukosa tikus.

## BAB II

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 2.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan dengan *the post-test only control group design*, yaitu kelompok yang diberi perlakuan dan kelompok kontrol kemudian di lakukan observasi.

#### 2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

##### Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret 2024 – Mei 2024.

##### Tempat Penelitian

- Pengambilan sampel daun kayu putih (*Melaluca Leucadendron L.*) dilakukan di kota Namlea, pulau Buru, Maluku, Indonesia Penelitian ini akan dilakukan pada:
- Laboratorium Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Pembuatan ekstrak daun kayu putih (*Melaluca Leucadendron L*)
- Laboratorium Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Pembuatan gel ekstrak daun kayu putih (*Melaluca Leucadendron L*)
- Doc Pet Clinic Makassar, Perlakuan hewan uji
- Laboratorium Biokimia - Biomolekular, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, pengamatan Imunohistokimia

#### 2.3. Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan. Kriteria sampel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

##### Kriteria inklusi:

- Tikus dengan berat 350-400 gram
- Berumur 3-4 bulan
- Jenis kelamin jantan
- Sehat (rambut tidak kusam, rontok dan gerak aktif, konsumsi pakan baik)

##### Kriteria Eksklusi:

- Sampel dikeluarkan dalam penelitian bila terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
- Sampel mati/ sakit



Menurus Supranto J, untuk penelitian eksperimen dengan rancangan acak lengkap, acak kelompok atau faktorial digunakan rumus Federer. Rumus Federer digunakan untuk menentukan jumlah pengulangan agar diperoleh data yang valid. Jumlah pengulangan ini bisa diartikan dengan jumlah sampel/hewan uji dalam tiap kelompok.

Maka besar sampel tiap kelompok:

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

$$(2-1) (n-1) \geq 15$$

$$2n-2-n+1 \geq 15$$

$$n-1 \geq 15$$

$$n \geq 16$$

$$n = 16 \times 2 = 32 + 20\% \rightarrow 36$$

Keterangan:

n = besar sampel tiap kelompok

t = banyaknya kelompok, jumlah intervensi atau pengamatan.

Banyak kelompok = 2 kelompok perlakuan

Berdasarkan rumus di atas didapatkan jumlah sampel 32 ekor, akan tetapi dicukupkan jumlahnya menjadi 36 untuk mengantisipasi terjadinya sakit atau kematian pada tikus. Jumlah minimal untuk kelompok kasus dan kontrol masing-masing yaitu paling sedikit 18 sampel. Pada kelompok kasus akan menggunakan 18 sampel dan kelompok kontrol akan menggunakan 18 sampel, total keseluruhan adalah 36 sampel.

Selama penelitian kemungkinan tikus akan mengalami kematian atau sakit atau menderita infeksi cukup besar sehingga jumlah sampel ditambah 20% masing-masing kelompok maka akan ditambahkan 1,8 dibulatkan menjadi 2 ekor tikus per kelompok. Jadi, pada penelitian ini akan menggunakan 18 ekor tikus perkelompok sehingga jumlah keseluruhan tikus dalam penelitian ini adalah 36 ekor tikus. Pengelompokan dilakukan secara acak atau random pada 2 kelompok sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan.

## 2.4 VARIABEL PENELITIAN

Variabel bebas : Daun Kayu Putih

Variabel terikat : Aktivitas IL-6

Variabel antara : Usia, jenis kelamin, berat badan tikus, makanan, kualitas daun kayu putih.

Variabel Perancu : Metode perlukaan, Waktu pengaplikasian patch

## 2.5 DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL

Daun Kayu putih merupakan salah satu tanaman penghasil minyak atsiri di Indonesia. Jenis tanaman kayu putih yang digunakan pada penelitian ini adalah *Melaleuca leucadendron Linn* yang diambil dari pulau Buru dengan memetik daun tua yang sudah hijau.

Ekstrak kandungan bioaktif daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L.*) merupakan kandungan bioaktif dari daun kayu putih berupa ekstrak yang diperoleh dari hasil ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut methanol.

Aktivitas IL-6 adalah sitokin multifungsi yang diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel imun, sel endotel, fibroblas, miosit, dan jaringan adiposa, yang memediasi respons inflamasi serta respons yang dipicu oleh stres.

Tikus putih strain wistar (*Rattus norvegicus strain wistar*) jantan berumur 8 minggu dengan berat badan sekitar 350-400 gram. telah memenuhi kriteria. Eksperimen sesuai dengan kode etik untuk pengelolaan ilmiah hewan.

## 2.6 ALAT DAN BAHAN

### Bahan penelitian

Tikus wistar jantan, mukoadhesive patch, ekstrak gel dari daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L.*), pakan wistar jantan, anestesi *Ketamine Hydrochloride* 40 mg/kgBB dan *Xylazine* 5 mg/kgBB, larutan salin, paraffin buffer, aquades steril, kapas steril, kasa steril, alkohol 70%, wash buffer, kertas saring whattman no. 1.

### Alat Penelitian

Kandang peliharaan hewan coba, tempat makanan GRC, tempat minuman dari plastic khusus, spoit ukuran 1 ml, 3 ml, dan 5 ml, pinset, gunting, tang potong besar, alas kerja, toples plastik besar, wadah kecil untuk fiksasi jaringan, gelas ukur, erlyenmeyer (Pyrex), breaker glass, pengaduk, ose, lampu spitus, kuas kecil, deck glass, objek glass, corong gelas, refrigator, besi bentuk L untuk alat cetak blok paraffin, blender, mikrotom (Leica RM 2135), black holder mikrotom, oven (Memmert), mikroskop, Sarung tangan (Latex), masker, kaca objek silanized, *needle holder*, pot kecil, lumpang dan alu.

## 2.7 PROSEDUR PENELITIAN

### Penelitian Pada Hewan Coba

- ✓ Tikus kelompok I (perlakuan luka) dan II (kontrol) yang telah dipersiapkan dibawa ke ruang Operasi
- ✓ Prosedur antiseptic menggunakan chlorhexidine gluconate 0,12%

- ✓ Melakukan prosedur anestesi dengan menggunakan Ketamine Hydrochloride 40 mg/kgBB dan Xylazine 5 mg/kgBB.
- ✓ Setelah teranestesi dilakukan perlakuan luka sayatan dengan menggunakan akrilik pada mukosa lidah lateral rongga mulut kemudian diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok yaitu:

**Kelompok I** terdiri dari masing masing 14 ekor tikus wistar. Luka pada mukosa lidah lateral dioleskan gel ekstrak daun kayu putih 2 kali sehari per 12 jam, selama 7 hari berturut-turut.

**Kelompok II** terdiri dari masing masing 14 ekor tikus wistar. Luka pada mukosa lidah lateral tidak diberikan olesan gel dan dibiarkan selama 7 hari.

- ✓ Untuk pemeriksaan berikutnya yaitu penilaian IL-6, dilakukan pengambilan jaringan segar lateral lidah tikus di tiap kelompok dan masing-masing tikus di tiap kelompok dilakukan eutanasia hari pertama hingga ketujuh.
- ✓ Prosedure eutanasia, lakukan anestesi dengan Ketamine Hydrochloride 40 mg/kgBB dan Xylazine 5 mg/kgBB, keduanya dengan peritoneal.
- ✓ Limbah hewan coba dibersihkan dengan mengikuti prosedur pembuangan limbah hewan di bagian insenerator laboratorium.

## 2.8 Pembuatan Ekstraksi Daun Kayu Putih

Serbuk daun kayu putih yang sudah di haluskan ditimbang sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam maserator, kemudian ditambahkan etanol 96% sebanyak 1 liter direndam selama 6 jam sambil diaduk-aduk lalu diamkan hingga 24 jam. Hasil maserat dipisahkan, dan proses diulangi 2 kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Semua hasil maserat dikumpulkan dan diuapkan di *rotary evaporator* hingga memperoleh ekstrak, lalu rendemen yang diperoleh ditimbang dan dicatat.

## 2.9 Pengambilan Jaringan dan Pemeriksaan Imunohistokimia

Pengambilan jaringan pada hari pertama hingga ketujuh, hewan uji *disacrified* masing-masing 2 ekor di tiap kelompok setiap hari. Mukosa lateral lidah diambil dengan cara di potong, lalu disimpan dalam larutan NaCl dalam keadaan *fresh*. Spesimen dibawa ke laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran UNHAS untuk dilakukan pemeriksaan Histologi pewarnaan immunohistochemistry (IHC) untuk melihat peningkatan ekspresi IL-6 setelah pemberian gel ekstrak daun kayu putih (*Melaluca Leucadendron L.*) dengan konsentrasi 0,7% hari pertama hingga ketujuh.

Prinsip dari metode imunohistokimia adalah perpaduan antara reaksi imunologi dan kimiawi, dimana reaksi imunologi ditandai adanya reaksi antara antigen dengan antibodi, dan reaksi kimiawi ditandai adanya reaksi antara enzim dengan substrat. Pemeriksaan imunohistokimia dimaksudkan untuk mengenali bahan spesifik tertentu didalam jaringan dengan menggunakan antibodi. Antibodi bereaksi terhadap determinan dari antigen yang berada dalam bahan spesifik yang diperiksa.

Antibodi-antibodi ini akan berikatan dengan bahan dalam jaringan, dan antibodi-antibodi ini diketahui dengan menggunakan antibodi-antibodi lain yang dirancang untuk mengenal immunoglobulin tersebut dari spesies-spesies yang terekspos dengan bahan asli atau original. Antibodi-antibodi penentu anti-antibodi dari spesies lain ini ditemplei tagged dengan beberapa molekul pelapor reporter molekul misalnya fluorescein atau enzim yang dapat mengkatalisa reaksi selanjutnya menuju produk yang dapat dilihat.

## **2.10 Pembuatan Gel**

Basis pembentukan gel (karbopol 940 dan HPMC) dipanaskan di atas magnetic stirrer ditambahkan metil paraben sampai larut. Propilenglikol ditambahkan ke dalam campuran basis gel (karbopol 940 dan HPMC) dan metil paraben. Kemudian ditambahkan ekstrak etanol 96% daun kayu putih (*Melaluca leucadendra L.*) ke dalam campuran. Trietanolamin ditambahkan sampai pH yang sesuai lalu diaduk hingga membentuk massa gel yang homogen.

## **2.11 Pengukuran Viskositas**

Sediaan dimasukkan ke dalam beker glass 100 ml, kemudian dipasang spindle yang diturunkan ke dalam sediaan hingga batas yang ditentukan. Pengukuran ini dilakukan dengan menggunakan Viskometer digital (Brookfield RV), dan diatur kecepatan rpm dan waktunya. Dicatat hasil nilai viskositas sediaan. Nilai viskositas (cPs) adalah nilai viskositas yang ditunjukkan pada alat Viskometer Brookfield.

## **2.12 Pengukuran pH**

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter (Lutron) yang telah dikalibrasi. Pengukuran ini dilakukan dengan cara sampel ditimbang sebanyak 1 gram, larutkan dengan 10 ml air suling. Kemudian masukan pH meter yang sudah dikalibrasi, dan diamkan beberapa saat hingga mendapatkan pH yang tetap.

## **2.13 Uji Organoleptik**

Uji ini dilakukan dengan mengamati tampilan fisik dari sediaan, meliputi: bau, warna dan bentuk pada hari pertama hingga ketujuh.

## **2.14 Uji Homogenitas**

Pengujian homogenitas dilakukan menggunakan dua buah kaca objek. Pengujian homogenitas sediaan gel dilakukan dengan cara mengoleskan gel pada kaca objek kemudian diratakan dengan kaca objek yang lainnya lalu diamati. Pengamatan dilakukan dengan melihat ada atau tidak adanya partikel yang belum tercampur secara homogen. Pemeriksaan ini dilakukan pada hari ke pertama hingga ketujuh.

### 2.15 Pengukuran daya sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan menimbang kurang lebih 1,00 sgram sediaan dan diletakkan diantara dua kaca akrilik. Bagian atas kaca akrilik ditimbang terlebih dahulu sebelum diletakan diatas sediaan dan dibiarkan selama 1 menit. Di atasnya diberi beban dengan berat sekitar 19 gram, dan dibiarkan selama 1 menit, lalu diukur diameter sebaranya. Beban ditambahkan kembali dengan berat 20 gram lalu ukur lagi diameter daya sebaranya. Hal ini dapat dilakukan hingga beban maksimum diatas sediaan seberat 99 gram.

### 2.16 Pengukuran daya lekat

Uji daya lekat gel dilakukan dengan meletakkan 0,5gram gel diatas kaca objek, kemudian tutup dengan kaca objek yang lain dan diberikan beban 1 kg selama 3 menit. Penentuan daya lekat berupa waktu yang diperlukan sampai kedua kaca objek terlepas. Pengujian ini berfungsi untuk mengetahui kemampuan melekat gel pada permukaan kulit.

### 2.17 Prosedur Aplikasi Bahan

Tiga puluh enam tikus dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol, masing-masing kelompok terdiri dari 18 hewan coba. Semua hewan coba dianestesi, mukosa bukal, lidah dan bibir menggunakan scalpel blade. Luka kemudian diobservasi. Kemudian diberi gel ekstrak kayu putih sesuai kelompok perlakuan, dilakukan hari pertama hingga ketujuh.

### 2.18 Pengukuran Ekspresi IL-6 menggunakan Uji ELISA

Uji ELISA untuk menentukan tingkat IL-6 dengan menggunakan *Human IL-6 Immunoassay Quantikine ELISA kit*, dan kuantifikasi menggunakan *ELISA Reader (iMark Microplate Absorbance Reader)*.

### 2.19 ANALISIS DATA

Analisis data: Data primer dari IL-6 yang didapatkan dari laboratorium RSP UNHAS, terlebih dahulu datanya dilakukan uji normalitas non parametrik menggunakan Shapiro Wilk test, kemudian data selanjutnya diuji homogenitasnya menggunakan Levene's test. Untuk menganalisa perbedaan diantara kelompok penelitian dilakukan dengan *Independent T-Test*. Hasil analisa dinyatakan signifikan atau terdapat perbedaan jika nilai  $p < 0,05$ . Kemudian uji statistik dilanjutkan dengan uji beda lanjut menggunakan uji Tukey HSD.

Jenis Data : Data primer

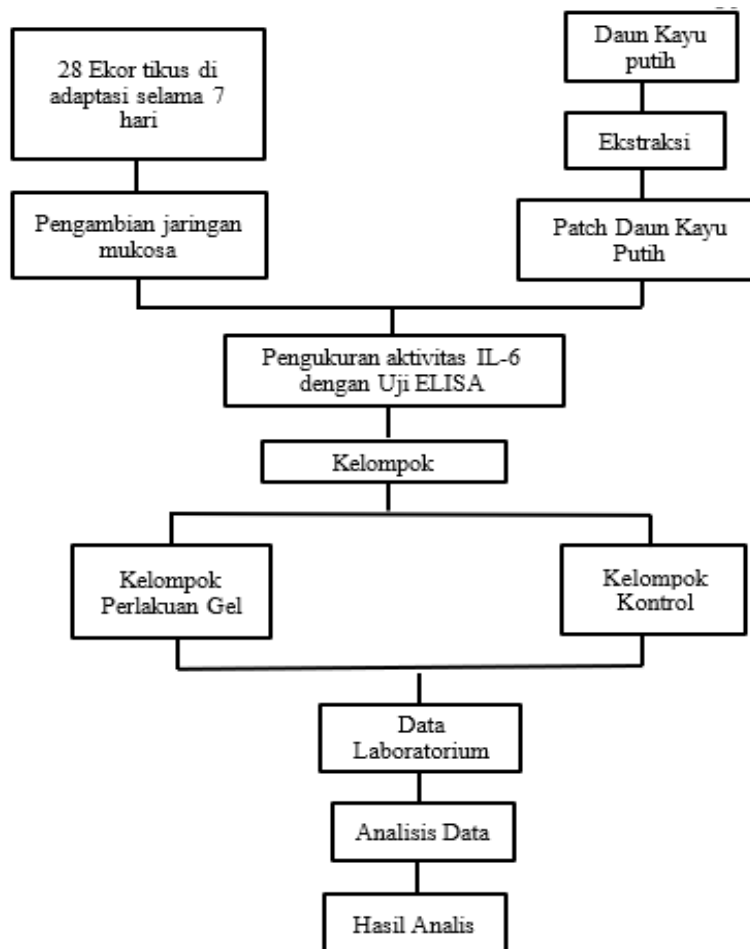
Pengolahan data : IBM SPSS statistics V.27

Penyajian data : Dalam bentuk tabel dan grafik.

## 2.20 Etik Penelitian

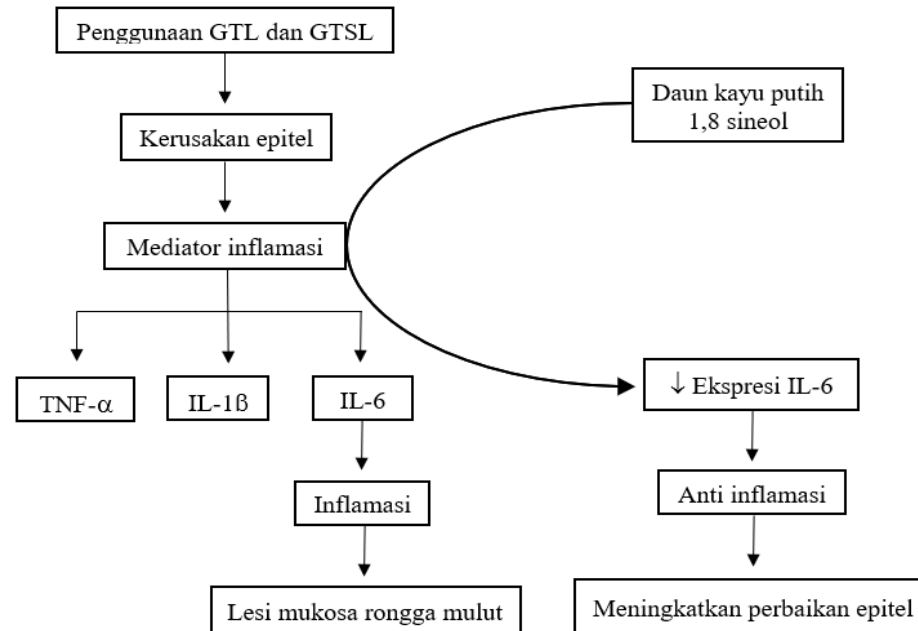
Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Badan Etika Penelitian Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin nomor 0076/PL09/KEPK FKG-RSGM UNHAS/2024.

## 2.21 Alur Penelitian



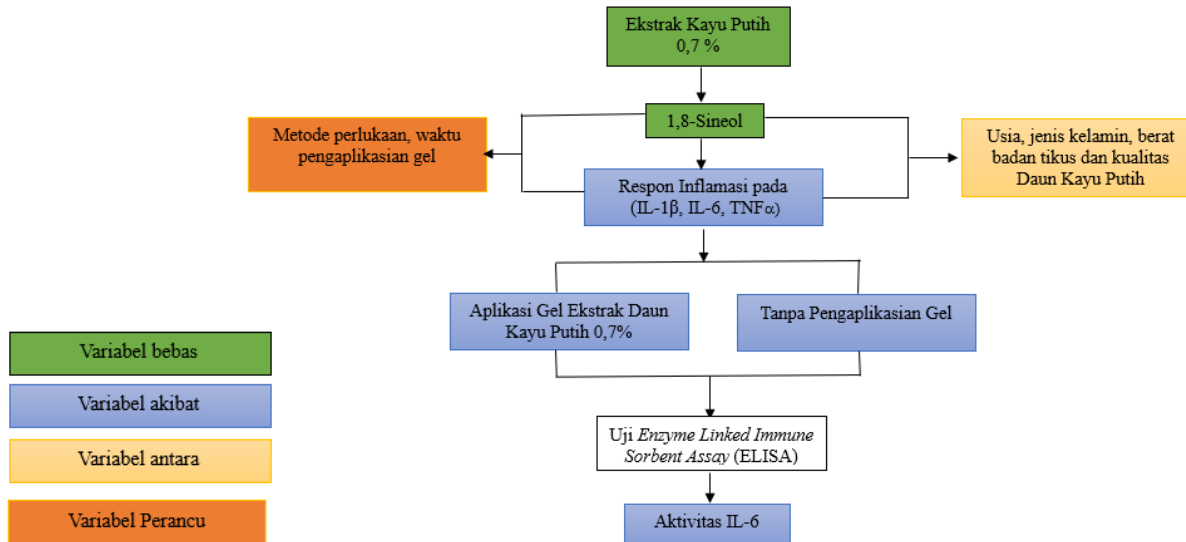
## 2.22 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

### Kerangka Teori



**Gambar 3.1** Kerangka Teori

## Kerangka Konsep



**Gambar 3.2** Kerangka Konsep



### **2.23 Hipotesis Penelitian**

1. Pembuatan gel ekstrak daun kayu (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% telah memenuhi syarat standarisasi dalam formulasi sediaan gel.
2. Ada pengaruh kandungan bioaktif gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% terhadap penurunan aktivitas IL-6.
3. Terdapat pengaruh pemberian kandungan gel ekstrak daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron L*) konsentrasi 0,7% efektif dalam mempercepat proses penyembuhan lesi ulserasi mukosa tikus.