

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Rongga mulut merupakan organ tubuh yang terdiri dari jaringan lunak, otot, tulang, kulit, mukosa, serta gigi. Proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan pada daerah ini sangat bervariasi oleh karena setiap jaringan memiliki karakteristik yang berbeda. (Nauta et al, 2011). Mukosa mulut adalah lapisan membran yang bersifat lembab dan memiliki fungsi sebagai pelindung dari zat eksternal patogen, serta dari tekanan mekanis. Luka pada mukosa mulut merupakan kerusakan pada lapisan mukosa serta menyebabkan hilangnya stabilitas struktur mikro jaringan sel (Salleh dan Fauzi, 2021). Luka ini terjadi akibat trauma dan sering terjadi dalam praktik klinis kedokteran gigi, fungsi normal mulut menjadi terganggu dan menyebabkan rasa sakit pada saat mengunyah makanan serta saat berbicara. Penyebab trauma terdiri dari trauma akibat tekanan fisik, kimiawi, dan trauma akibat termal kerusakan iatrogenik selama perawatan gigi. (Grace, et al., 2022).

Penggunaan gigi tiruan tidak terlepas dari cara pengguna gigi tiruan serta cara membersihkannya. Prosedur pembersihan gigi tiruan secara rutin dan teratur setiap hari, dilakukan untuk mencegah penumpukan plak dan perubahan warna pada gigi tiruan serta membersihkan debris dan kalkulus. (Habar ID, et al. 2018) Pada usia lansia sering mengalami kesulitan dalam memasang dan melepas gigi tiruan. Seiring dengan meningkatnya populasi pengguna gigi tiruan, kasus luka mukosa oral seperti luka oleh karena traumatik dari kawat (clasp) gigi tiruan juga semakin sering terjadi. Penelitian oleh Lijima dkk di Jepang memberikan hasil bahwa luka mukosa mulut akibat kawat dari gigi tiruan paling lebih sering terjadi pada area lidah. Gigi tiruan lepasan rahang bawah dengan desain *saddle free-end* yang menggunakan kawat pada gigi caninus (32,3%) dan pada premolar (64,5%) dan menjadi faktor risiko paling signifikan terjadinya jenis luka mukosa mulut. (Lijima Yosuke, et al., 2023)

Penelitian yang dilakukan di RSGM Saraswati Denpasar pada tahun 2023, mendapatkan kasus yakni 76 pasien yang mengalami luka mukosa oral dan 1,96% diantaranya merupakan pasien traumatic ulcer. Kasus ini sering terjadi pada perempuan dengan hasil sebesar 65,79% dan 34,21% pada laki-laki (Dermawan IGNP, et al., 2025) Prevalensi luka mukosa mulut juga diteliti oleh Syed tahun 2021 dengan hasil pengguna gigi tiruan lepasan lengkap atau sebagian sebesar 60,0% dengan ulkus traumatik merupakan lesi yang paling sering ditemukan. Hubungan yang signifikan juga terdapat dari faktor lain sebagai pendukungnya seperti usia pasien, durasi penggunaan gigi tiruan, pemakaian malam hari dan kebersihan gigi tiruan. (Syed, 2021) Penelitian oleh Khan et al memberikan hasil yang sejalan bahwa persentase pasien yang kembali untuk kontrol



1 satu atau beberapa ulkus traumatik pada salah satu atau kedua
am jangka waktu tiga sampai empat hari setelah penempatan gigi
33%, serta frekuensi ulkus traumatik meningkat seiring dengan
(Khan, et al., 2021) Kasus yang sering terjadi pada pengguna gigi
nya lesi atau luka pada mukosa mulut. Pada penelitian oleh A.
hailand, mendapatkan hasil bahwa sebanyak 45% pengguna gigi

tiruan mengalami lesi pada mukosa mulut. Prevalensi lebih tinggi pada pengguna gigi tiruan lengkap dibandingkan dengan gigi tiruan sebagian yakni 49% dan 42,2%. Lesi atau luka yang paling umum terjadi 19,5% ulkus traumatik dan stomatitis yang disebabkan oleh gigi tiruan sebanyak 18,1%. (A. Jainkittivong, et al., 2010) Ulkus traumatik biasanya ditemukan pada permukaan yang tidak berkeratin seperti mukosa pipi, daerah di bawah servikal gigi, dan bibir, dan untuk permukaan yang berkeratin dapat pula terjadi seperti pada gingiva, gusi, palatum keras dan lunak. (Cavalcante GM, et al., 2011). Penggunaan gigi tiruan dalam jangka waktu tertentu dapat memberikan perubahan pada kondisi rongga mulut, terutama mukosa yang bersentuhan langsung dengan gigi tiruan. Perubahan tersebut dapat berupa lesi mukosa seperti hiperemia, ulserasi, edema, hingga stomatitis. (Utama, et al., 2020).

Penyembuhan luka pada rongga mulut adalah proses yang dipengaruhi oleh faktor biologis, nutrisi, dan terapeutik. Lingkungan rongga mulut yang unik karena memiliki aktivitas mikroba yang tinggi dapat menjadi tantangan khusus dalam proses penyembuhan luka. Perkembangan dalam perawatan luka yakni dengan munculnya beberapa biomaterial seperti fibrin yang kaya trombosit dan bahan herbal yang mendorong proliferasi sel dan vaskularisasi, sehingga meningkatkan proses penyembuhan secara alami. Penggunaan stem sel juga dapat berkontribusi pada rekonstitusi fibroblas dengan melepaskan sitokin seperti FGF, VEGF, dan TGF-beta yang mempercepat penyembuhan luka. (Thalib B, et al., 2018). Bahan herbal sebagai bahan alternatif yang mudah didapatkan dan dibudidayakan seperti kayu putih, cengkeh, jahe, lada hitam, rosemary ini digunakan dalam beberapa penelitian in vitro dan menunjukkan efek yang baik dalam proses penyembuhan luka. Senyawa fenolik pada minyak atsiri dari bahan herbal tersebut dapat mengaktifkan jalur pensinyalan utama dan berperan pada proses sintesis serta pelepasan mediator inflamasi. Inhibitor enzim COX dan LOX adalah jenis obat antiinflamasi yang umum digunakan dari kelompok obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Minyak atsiri dapat menjadi pilihan alternatif yang lebih aman untuk NSAID konvensional pada pengobatan inflamasi terutama pada kondisi kronis. Minyak atsiri juga telah terbukti menurunkan reaksi inflamasi pada kulit dan mukosa. (Grażyna Żukowska, et al., 2024).

Pada penelitian menggunakan minyak atsiri *Melaleuca Leucaendron* L berasal dari Afrika yang mengandung methyleugenol, menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang sangat baik pada luka dari kaki tikus wistar (Alioune Diallo, et al., 2022). Penggunaan gel ekstrak *Melaleuca Leucaendron* dari Pulau Buru juga telah dilakukan oleh Polanunu, dkk di tahun 2024 sebagai penelitian pendahuluan dari peneliti, dengan menunjukkan hasil adanya peningkatan aktifitas pada biomarker TNF- α pada tahapan inflamasi lesi ulserasi mukosa mulut tikus wistar. Penelitian pendukung lainnya dilakukan oleh Indrawati dkk di tahun 2021 dengan penggunaan minyak atsiri *Eucalyptus Globulus* pada luka punggung



leh hasil peningkatan pada pembentukan jaringan pembuluh darah i ekspresi dari Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Minyak *bulus* mengandung alfa-pinene dan 1,8-sineole dan bertindak lan antiinflamasi. 1,8-sineole menyebabkan penghambatan sekresi ntuk mengurangi proses inflamasi.

idaun kayu putih juga dapat membantu mengobati masalah saluran bronkitis, asma, radang sendi, masuk angin, mengobati luka, dan

demam. Minyak atsiri daun kayu putih mengandung senyawa flavonoid, tanin, sineol, dan terpenoid yang berperan dalam menstimulasi VEGF, sehingga memicu pertumbuhan neovaskularisasi. Penelitian yang dilakukan oleh Wu menunjukkan pengaruh flavonoid dan sineol dalam meningkatkan aktivitas VEGF melalui proses fosforilasi VEGF reseptor 2 (VEGFR2) pada membran sel untuk aktivasi *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), Akt, dan *Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2* (ERK1/2). Proses angiogenesis yang dipengaruhi oleh senyawa flavonoid, sineol, dan tanin bergantung pada dosis dan konsentrasi. Flavonoid dapat menghentikan pendarahan pada luka dan bertindak sebagai agen antiinflamasi yang akan mempengaruhi produksi sel-sel inflamasi pada fase penyembuhan luka. Senyawa flavonoid dapat mempengaruhi perubahan kondisi luka basah menjadi lembab. Kandungan tanin sebagai astringen dapat mempengaruhi pengurangan permeabilitas mukosa dan ikatan antara mukosa menjadi kuat sehingga mencegah iritasi. Dengan demikian, secara tidak langsung tanin mempengaruhi perubahan pada setiap tingkat kelembapan. Selain memiliki efek pada permeabilitas mukosa, tanin juga dapat mempengaruhi permeabilitas dinding atau membran bakteri sehingga bakteri berkurang dan mati, sifat antibakteri ini dapat mencegah infeksi luka. (Machmud E, et al., 2020)

Pengobatan luka pada mukosa mulut diberikan meliputi obat-obatan seperti agen topikal, antibiotik, anestesi, antihistamin, agen antiinflamasi nonsteroid, dan preparat enzim digunakan untuk meredakan gejala. Beberapa obat ini juga terbuat dari bahan kimia yang memiliki efek samping seperti hipersensitivitas atau alergi. Hal inilah yang menjadi penyebab beberapa obat alternatif berbahan dasar herbal sudah mulai dikembangkan. (Cavalcante GM, et al., 2011) Minyak atsiri kayu putih dengan berbagai macam khasiatnya termasuk dalam kedokteran gigi pada proses penyembuhan luka mukosa mulut telah diteliti. Penelitian berkelanjutan ini dilakukan untuk melihat dari fase inflamasi ke fase proliferasi yang merupakan siklus dari proses penyembuhan luka dan dengan penggunaan bahan herbal topikal emulgel ekstrak daun kayu putih yang diharapkan dapat mendukung proses penyembuhan luka melalui peningkatan ekspresi VEGF-A.

1.2. Teori

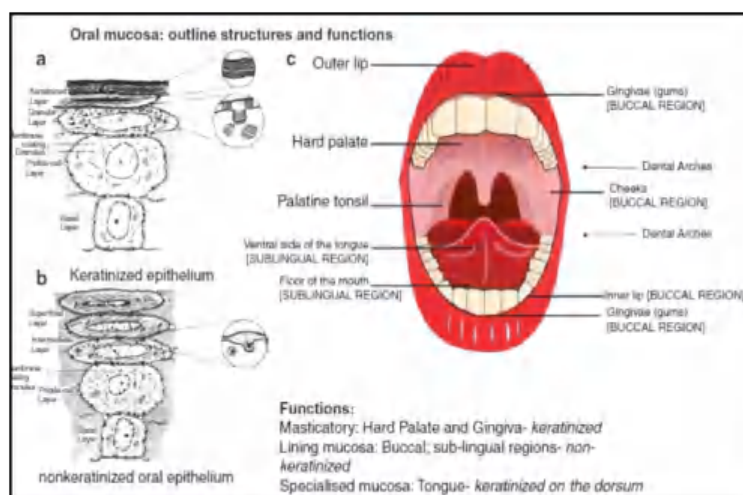
1.2.1 Struktur Mukosa Oral

Mukosa oral mempunyai variasi struktur yang besar pada daerah rongga mulut. Terdapat tiga jenis mukosa utama berdasarkan fungsinya yakni mukosa pengunyahan, mukosa antara lapisan, dan mukosa khusus. Meskipun mukosa oral berbatasan dengan kulit, namun karakteristiknya berbeda. Pada umumnya lebih berwarna, dapat terlihat jelas pada bibir warnanya lebih cerah, dan kontras apabila dibandingkan dengan warna



akan efek gabungan dari sejumlah faktor konsentrasi dan kondisi jaringan ikat yang mendasarinya, ketebalan epitel, tingkat melanin dalam epitel. Warna memberikan indikasi kesehatan mukosa, jika jaringan mengalami peradangan maka akan disebabkan oleh pelebaran pembuluh darah, sedangkan jaringan normal berwarna merah muda atau lebih pucat. (Christopher Squier,

Mukosa mulut terdiri dari dua lapisan yang berbeda yaitu lapisan epitel yang didukung oleh jaringan ikat fibrosa, dan lamina propria. Lapisan epitel mukosa mulut adalah epitel skuamosa bertingkat, baik yang mempunyai keratin dan tidak berkeratin sesuai dengan area di dalam rongga mulut. Pada epitel terdapat empat lapisan sel, yaitu lapisan basal, lapisan spinosus, lapisan granular, dan lapisan superfisial sebagai lapisan pada kulit dan mukosa mulut yang berkeratin. Keratinisasi melibatkan perubahan keratinosit pada lapisan granular menjadi sel permukaan mati tanpa organel dan dengan massa filamen sitokeratin yang padat. Pada epitel mulut yang tidak berkeratin lapisan granular digantikan oleh lapisan perantara yang sel-selnya tidak memiliki butiran keratohialin. Keratinosit lapisan basal adalah stem cell yang mengalami diferensiasi saat bermigrasi ke permukaan. Epitel pada mulut juga mengandung clear cells intraepitel seperti melanosit, Langerhans cells, dan Merkel cells. Selanjutnya, terdapat lamina propria yang merupakan jaringan ikat tipis dan terletak tepat di bawah epitel permukaan pada membran mukosa berbagai organ tubuh terdiri dari jaringan serat kolagen tipe I yang melimpah dan lapisan yang lebih dalam mengandung serat kolagen tipe III dan serat elastis dalam jumlah yang bervariasi, tergantung pada lokasi. Banyak fibroblas yang ada tetapi hanya ditemukan makrofag, sel plasma, sel mast, dan limfosit yang sangat jarang. Lamina propria juga mengandung komponen vaskular, yang membentuk kapiler yang luas di papila antara tonjolan epitel. (Keyvan, 2017)



Gambar. 1 Struktur Oral Mukosa

Sumber : Christopher Squier, PhD, DSc, FRCPath (Lond) Kim A. Brogden, PhD.
Human Oral Mucosa Development, Structure, and Function Edited by 2011. A John
Wiley & Sons, Inc., Publication



keratinisasi

Epitel mukosa pengunyahan mempunyai sifat yang keras, tahan terhadap tekanan, dan terikat erat dengan lamina propria. Epitel ini dihasilkan dari sel epitel yang menghasilkan keratin, dan proses diferensiasi yang melibatkan keratinisasi atau kornifikasi. Dalam histologi, epitel

berkeratin menunjukkan sejumlah perbedaan pada setiap lapisan. Lapisan basal disebut stratum basale merupakan lapisan sel berbentuk kubus atau kolumnar yang berdekatan dengan membran basal. Lapisan proliferaatif atau germinatif (stratum germinativum) digunakan untuk menggambarkan sel-sel di daerah basal yang mampu membelah. Khusus untuk lapisan basal terdapat beberapa baris elips yang lebih besar dan disebut sebagai lapisan sel menyerupai duri atau stratum spinosum. (Christopher, Kim, et.al, 2011)

Pada beberapa daerah pengunyahan epitel mulut, seperti gingiva, butiran keratohyalin ini sulit dibedakan di bawah mikroskop. Permukaan lapisan terdiri dari sel-sel yang sangat rata (skuamosa atau squames) memiliki warna merah muda cerah dengan eosin dan tidak mengandung inti. Lapisan ini adalah lapisan keratin atau stratum korneum. Nama lain yang digunakan termasuk lapisan berkornea dan lapisan tanduk. Pola diferensiasi dari sel ini disebut ortokeratinisasi. Namun, untuk mukosa pengunyahan misalnya, bagian dari palatum keras dan sebagian besar gingiva, akan menunjukkan variasi keratinisasi yang dikenal sebagai parakeratinisasi. Butiran keratohyalin ada di lapisan granular yang mendasarinya, meskipun biasanya lebih sedikit dibandingkan di daerah ortokeratinisasi, inilah menjadi penyebab lapisan ini sulit dikenali secara histologis. (Christopher, Kim, et.al., 2011)

1.2.1.3 Epitel Tidak Terkeratinisasi

Mukosa lapis (*lining*) pada rongga mulut terdapat pada bibir, mukosa bukal, mukosa alveolar, langit-langit lunak, bagian bawah lidah, dan langit-langit mulut, memiliki epitel yang biasanya tidak berkeratin. Pada daerah ini, jaringan lebih tebal dari epitel berkeratin dan menunjukkan gambaran yang berbeda pada permukaan jaringan ikat. Untuk epitel pipi dapat mencapai ketebalan lebih dari 500 μm dan memiliki tonjolan epitel yang lebih luas daripada keratin epitel. Lapisan sel basal dan sel yang menyerupai duri pada mulut ini tidak berkeratin. Pada bagian luar jaringan terbagi secara acak menjadi dua zona, yaitu zona menengah (stratum intermedium) dan zona superfisial (stratum superfisiale). (Christopher, Kim, et.al., 2011)

1.2.2 Lesi Mukosa Oral

Lesi mukosa oral merupakan suatu perubahan pada jaringan yang melapisi rongga mulut. Lesi ini dapat bervariasi dalam ukuran, tampilan klinis, dan lokasi. Lesi juga dapat dihubungkan dengan berbagai penyebab, termasuk infeksi, peradangan, trauma, atau proses neoplastik. Klasifikasi yang tepat, diagnosis yang akurat, dan manajemen lesi mukosa mulut yang efektif sangat penting untuk memberikan perawatan yang tepat. Berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) lesi oral mukosa dikelompokkan menjadi;

1. Lesi Inflamasi: Lesi inflamasi ditandai dengan peradangan jaringan dan



kait dengan infeksi atau proses yang dimediasi oleh kekebalan hanya termasuk sariawan, kandidiasis, dan lichen planus. Lesi ini il dengan eritema, pembengkakan, dan rasa tidak nyaman. Lesi reaktif muncul sebagai respons terhadap iritasi lokal atau iritasi ni biasanya jinak dan mencakup kondisi seperti ulkus traumatik, dan fibroma iritasi. Lesi ini dapat menunjukkan ciri-ciri seperti s atau hiperplasia fibrosa.

3. Lesi Neoplastik: Lesi neoplastik mengacu pada pertumbuhan jaringan yang tidak normal dan dapat bersifat jinak atau ganas. Lesi neoplastik jinak termasuk papiloma skuamosa dan granuloma piogenik, sedangkan lesi ganas meliputi karsinoma sel skuamosa, tumor kelenjar ludah, dan melanoma oral. Deteksi awal dan manajemen yang tepat sangat penting untuk meningkatkan hasil pada kasus lesi neoplastik (Davidson J, 2023)

Stomatitis akut merupakan kondisi inflamasi mukosa oral yang muncul secara tiba-tiba dengan durasi relatif singkat, biasanya kurang dari 2 minggu, ditandai dengan onset cepat dan resolusi yang umumnya komplit setelah eliminasi faktor penyebab. Kondisi ini sering dimediasi oleh respons imun innate yang robust, dengan manifestasi klinis seperti eritema, edema, ulserasi, dan nyeri yang signifikan. Etiologi stomatitis akut sangat beragam, meliputi infeksi virus yakni herpes simplex virus tipe 1, reaksi alergi, trauma mekanis/kimiawi akut, atau reaksi terhadap obat-obatan tertentu. Secara histopatologis, stomatitis akut ditandai dengan infiltrasi neutrofil yang dominan, vasodilatasi, dan edema jaringan (Scully, 2013).

Pada stomatitis kronis merepresentasikan keadaan inflamasi persisten yang berlangsung lebih dari 2-4 minggu, dengan perjalanan penyakit yang seringkali berfluktuasi antara periode eksaserbasi dan remisi. Kondisi ini melibatkan mekanisme imunopatogenesis yang lebih kompleks, dengan peran signifikan dari respons imun adaptif dan proses remodeling jaringan yang abnormal. Stomatitis kronis dapat bermanifestasi sebagai ulserasi rekuren, lesi likenoid, atau perubahan atrofi/hiperkeratotik pada mukosa. Faktor predisposisi meliputi kondisi autoimun seperti pemphigus vulgaris, lichen planus, penyakit sistemik seperti diabetes melitus, defisiensi nutrisi, iritasi kronis dari prostodontik, atau paparan kronis terhadap agen iritan (Sircus et al., 2021). Perbedaan mendasar antara kedua entitas ini terletak pada pola respons imun dan karakteristik penyembuhan jaringan. Pada stomatitis akut, proses inflamasi yang diinisiasi oleh neutrofil secara progresif akan mengalami resolusi melalui apoptosis sel inflamasi dan diikuti oleh fase proliferasi dan remodeling yang terkoordinasi dengan baik. Sebaliknya, pada stomatitis kronis, terjadi disregulasi dalam proses resolusi inflamasi, dengan infiltrasi limfosit T dan makrofag yang persisten, disertai produksi sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6) yang berkelanjutan. Kondisi ini menciptakan lingkungan mikro yang menghambat proses penyembuhan, menyebabkan destruksi jaringan yang progresif melalui aktivasi matriks metalloproteinase (MMPs) dan menghambat angiogenesis serta epitelisasi (Albanidou-Farmaki et al., 2020)

1.2.2.1 Lesi Mukosa Oral yang disebabkan oleh Gigi Tiruan



unaan gigi tiruan lepasan yang baru menyebabkan adaptasi sa mulut. Perubahan ini dapat berkontribusi pada perkembangan ulut, terutama di area mukosa yang bersentuhan langsung dengan yebab lesi ini multifaktorial dan kompleks, dengan gigi tiruan yang ngnya perawatan, dan usia lanjut menjadi faktor risiko yang umum (et al.,2023).

a. Ulkus Traumatik

Ulkus traumatis adalah temuan yang sering dijumpai pada praktek kedokteran gigi. Lesi ini timbul akibat trauma yang berhubungan dengan gigitan mukosa bukal, batas lateral lidah atau bibir saat mengunyah. Ulkus traumatik yang terlihat pada lipatan mukosa dan gingiva terkait dengan berbagai faktor iritan seperti makanan keras dan tidak tepat menyikat gigi dengan keras. Pada kasus ulkus traumatik sering terjadi pada pengguna gigi tiruan. Penyebab dari ulkus yakni batas tepi gigi tiruan lepasan yang terlalu panjang, kurangnya pemolesan gigi tiruan, dan penyesuaian oklusal yang tidak sesuai. Pada penggunaan dan pembersihan gigi tiruan lepasan yang tidak tepat, ketidakmampuan dalam adaptasi serta trauma mekanis dari gigi tiruan akan menyebabkan perubahan pada mukosa mulut. (Syed Hammad, et al., 2022).



Gambar 2. Ulkus traumatik akibat gigi tiruan

Sumber: Koray, Meltem & Tosun, Tosun. (2019). Oral Mucosal Trauma and Injuries. 10.5772/intechopen.81201.

Pada gambaran klinis ulkus traumatik dapat berupa diskontinuitas dangkal atau dalam tipe yang terlihat pada epitel dan berhubungan dengan keratosis perifer dengan derajat ringan hingga berat. Bagian bawah lesi ulseratif terbuat dari keputihan atau pseudomembran kuning. Setelah menghilangkan faktor penyebab, seringkali ulkus sembuh dengan atau tanpa bekas luka tergantung pada tingkat kerusakan yang terjadi. Etiologi: Ulkus dapat berasal dari tergigitnya mukosa yang tidak disengaja, tepi gigi tiruan yang tajam, mengunyah makanan yang keras atau runcing, selama perawatan ortodontik, menggigit bibir setelah penyuntikan larutan anestesi lokal, neonatal teeth.



b. Denture Stomatitis

Stomatitis merupakan luka mukosa oral yang ditandai dengan menyebar, edema, dan kadang-kadang petechiae dan bintik-bintik mewakili akumulasi atau hifa *Candida*. Stomatitis gigi tiruan biasanya . Etiologi dari denture stomatitis ini yakni iritasi mekanis dari gigi tiruan, jamur *Candida albicans* sehingga menjadi respon dari jaringan mukosa terhadap mikroorganisme yang ada di bawah gigi tiruan. Pada

perawatan denture stomatitis ini diperlukan perubahan dari gigi palsu, kebersihan mulut, dan topikal atau sistemik antijamur atau desinfeksi jaringan dengan iradiasi laser dioda. Manajemen stomatitis gigi tiruan, juga dapat dilakukan dengan metode penggunaan obat kumur untuk mencegah efek samping dan komplikasi dari obat sistemik.



Gambar 3. Denture Stomatitis pada rahang atas

Sumber: Koray, Meltem & Tosun, Tosun. (2019). Oral Mucosal Trauma and Injuries. 10.5772/intechopen.81201

c. Epulis Fissuratum

Epulis fissuratum merupakan luka mukosa oral terdiri dari satu atau beberapa lesi yang meradang dan berbentuk memanjang dengan lipatan papiler, mempunyai alur mukolabial atau mukobuksal di sekitar yang buruk pemasangan gigi tiruan sebagian atau lengkap. Gambaran klinis dari epulis fissuratum yakni hiperplasia fibrosa reaktif yang disebabkan oleh gigi tiruan.

Hiperplasia fibrosa yang disebabkan oleh gigi tiruan biasanya tidak menunjukkan gejala. Oleh karena itu, pasien terus memakai gigi tiruan sampai lesi menjadi signifikan. Secara klinis, lesi ini tampak sebagai lesi dalam bentuk lipatan tunggal atau multipel, dengan permukaan yang halus. Lesi dapat terlokalisasi kurang dari 1 cm, atau menyebar, yang melibatkan sebagian besar panjang bagian anterior ridge. Etiologi utama dari hiperplasia fibrosa yang disebabkan oleh gigi tiruan, biasanya karena ketidakstabilan gigi tiruan. Kesalahan dalam pembuatan gigi tiruan dengan tepi yang terlalu tajam atau terlalu besar. Kebersihan mulut yang buruk, pemakaian gigi palsu permanen, merokok, penuaan, dan penyakit sistemik juga merupakan faktor yang dapat terlibat dalam perkembangan lesi ini. (Khadija El Assraoui, 2023). Manajemen perawatan dari hiperplasia fibrosa yakni bedah dan pembuatan gigi tiruan baru yang memadai pada kontur mukosa yang baru si dapat dilakukan dengan cara bedah konvensional atau dengan laser.





Gambar 4. Epulis Fissuratum pada rahang atas

Sumber: Koray, Meltem & Tosun, Tosun. (2019). Oral Mucosal Trauma and Injuries. 10.5772/intechopen.81201

1.2.3 Luka Mukosa Oral lainnya

Luka mukosa oral yang dapat dihasilkan pada prosedur bedah mulut, yakni pencabutan gigi, gingivektomi, alveolektomi, hingga penempatan implan yang kompleks serta operasi rekonstruksi yang memerlukan perencanaan dan pelaksanaan dengan cermat untuk mencapai hasil penyembuhan yang optimal. Penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor dari teknik bedah, pertimbangan khusus dari kondisi pasien, dan strategi perawatan pasca operasi. Faktor ini yang mempengaruhi proses biologis inflamasi, proliferasi, dan regenerasi di dalam rongga mulut. Pada kasus gingivektomi, area luka yang terpapar akan segera dilindungi oleh bekuan darah yang digantikan oleh jaringan granulasi pada hari pertama. Jaringan granulasi berkembang dengan cepat menuju jaringan ikat, tumbuh secara koronal dan menjadi epitel setelah 5-14 hari, sehingga margin gingiva dan sulkus baru yang bebas direformasi. Epitelisasi lengkap tercapai dalam sekitar 1 bulan, sedangkan jaringan ikat lengkap perbaikan jaringan ikat lengkap membutuhkan waktu 7-8 minggu. (Roberto Pippi, 2017) .

Penyembuhan setelah pencabutan gigi mengikuti tahapan yang teratur, dimulai dengan pembekuan darah segera setelah gigi dicabut untuk menutup soket pasca pencabutan gigi. Pada 24 jam pertama, tubuh sudah mulai membentuk lapisan epitel baru sebagai langkah awal penyembuhan. Pada minggu pertama, gumpalan darah secara bertahap berubah menjadi jaringan granulasi yang lebih stabil. Proses penyembuhan terus berlanjut hingga pada minggu ke-8, soket akan terisi penuh oleh tulang baru. Untuk proses pembentukan tulang, akan terus mengalami

struktur (remodeling) selama 6 bulan berikutnya, dan disertai tan alami tulang alveolar baik dalam hal lebar maupun tinggi tulang. (2016)

periodontal, tantangan penyembuhan yang sering dihadapi adalah pada papil interdental yang dapat menimbulkan celah hitam yang tetika. Untuk mengantisipasi hal ini, dokter gigi akan menerapkan ang khusus, sementara peran pasien dalam menjaga kebersihan



mulut menjadi faktor kunci untuk mencegah peradangan yang dapat memperburuk kondisi. (Politis C et al., 2016)

Pada gigi tiruan implan sebagai salah satu pilihan dalam perawatan gigi tiruan ini menunjukkan kemajuan dalam bidang prostodontik, dengan biaya yang tinggi membuat pilihan gigi tiruan ini hanya pada kalangan tertentu saja. Gigi tiruan lengkap konvensional tetap menjadi solusi yang paling umum digunakan untuk pasien edentulous di berbagai negara. Gigi tiruan berperan dalam mengembalikan fungsi gigi natural seperti mengunyah, estetika, dan berbicara. (Piampring P, 2013).

Pada penyembuhan luka oral akibat dari pemasangan implan ternyata memiliki pola yang berbeda. Perbedaan jaringan lunak terjadi pada pemasangan implan gigi 1-stage dan 2-stage. Pada teknik 2-stage, jaringan gusi menutup seluruh area operasi, sedangkan pada teknik 1-stage, jaringan gusi hanya menempel di sekitar leher implan yang sengaja dibiarkan terbuka dengan abutment penyembuhan. Pada hari ke 2-3, normalnya akan membentuk gumpalan darah di antara implan dan jaringan gusi. Pasien mungkin melihat sedikit perdarahan saat dokter memeriksa luka atau di tepi abutment. Untuk implan tertutup sempurna pada 2-stage, luka biasanya sembuh dalam 2 minggu. Pada implan terbuka 1-stage, jaringan ikat terlihat selama 2-3 hari sebelum terbentuk lapisan epitel baru. Setelah 8 minggu, jaringan gusi di sekitar implan membentuk jaringan barrier setinggi 3-4 mm dengan 60% epitel baru. Jaringan barrier ini tetap stabil selama 12-15 bulan. Pada teknik 1-stage implan, jaringan barrier ini biasanya lebih lebar dibandingkan teknik 2-stage implan. Hal ini yang menjadi penyebab pemberian waktu selama 2 bulan sebelum melakukan pemeriksaan probing, agar tidak mengganggu proses penyembuhan alami. (Roberto Pippi, 2017) .

1.2.4 Penyembuhan luka mukosa oral

1.2.4.1 Proses Penyembuhan Luka Mukosa Oral

Proses penyembuhan luka pada kulit dan mukosa mulut memiliki kesamaan yaitu melalui fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Namun, terdapat perbedaan antara kulit dan mukosa oral yakni dalam hal waktu yang dibutuhkan untuk penutupan luka atau respon imun, adanya saliva, tingkat sitokin anti inflamasi, dan remodelling *Extra Cellular Matrix* (ECM)

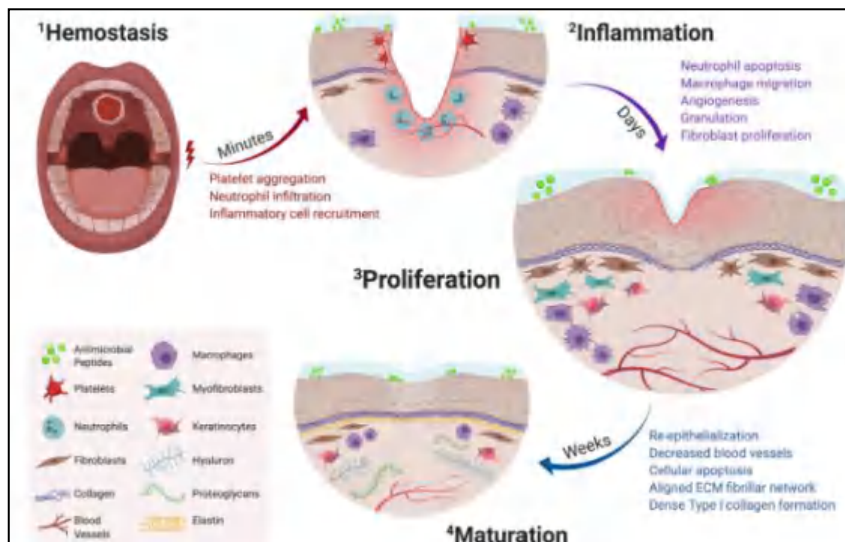
a. Fase Hemostatis dan Inflamasi

Hemostatis terjadi jika luka yang menembus epidermis sehingga merusak pembuluh darah menyebabkan pendarahan. Proses ini memerlukan peranan platelet dan fibrin, ketika pembuluh darah pecah proses pembekuan dimulai dari rangsangan collagen terhadap platelet. Platelet menempel dengan platelet lainnya



protein fibrinogen dan faktor von Willebrand. Agregasi platelet
1 fase inflamasi ini berlangsung hingga lima hari. Tahap ini sangat
menjaga hemostasis dan mencegah kolonisasi bakteri atau
(G, 2007) Eritrosit akan menutup kapiler untuk menghentikan
pembuluh darah mengerut untuk mencegah perdarahan, dan
tahu untuk membentuk sumbat trombosit yang diperkuat oleh
n untuk membuat gumpalan fibrin dan menutupnya luka. Gumpalan

fibronectin memberikan dukungan sebagai *Extra Cellular Matrix* sementara dan menyebabkan sel epitel dan fibroblas bermigrasi ke lokasi luka. (Lawrence WT, 2002)



Gambar 5. Proses penyembuhan pada luka mukosa oral

Sumber: Politis C, Schoenaers J, Jacobs R and Agbaje JO (2016) Wound Healing Problems in the Mouth. *Front. Physiol.* 7:507. doi: 10.3389/fphys.2016.00507

Pada tahap inflamasi, akan menghasilkan gumpalan darah untuk luka yang terbuka. Peradangan menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) dan *Interleukin-1 β* (IL 1 β) dan osteoklas, dengan hasil bahwa aktivator reseptor dari kedua *faktor nuklir kappa-B* (RANK) dan *nuklir faktor kappa-B ligan* (RANKL) berkembang biak. Sel mast yang terdapat pada permukaan endotel mengeluarkan histamin dan serotonin yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Hal ini mengakibatkan plasma keluar dari intravaskuler ke ekstrasvaskuler. (Leong M, 2012). Leukosit berpindah ke jaringan yang luka melalui proses aktif yaitu diapedesis. Proses ini dimulai dengan leukosit menempel pada sel endotel yang melapisi kapiler dimediasi oleh selectin. Kemudian leukosit semakin melekat akibat integrin yang terdapat pada permukaan leukosit dengan *Intercellular Adhesion Molecular* (ICAM) pada sel endotel. Leukosit kemudian berpindah secara aktif dari sel endotel ke jaringan yang luka. Pada hari kedua atau ketiga luka, makrofag masuk ke dalam luka melalui mediasi *Monocyte Chemoattractant Protein 1* (MCP-1). (La Terra, 2024). Makrofag merupakan sumber sitokin dan *growth factor* yang menstimulasi proliferasi fibroblast, produksi pembuluh darah baru, dan proses penyembuhan lainnya. Pada luka sampai hari ketujuh limfosit T muncul secara signifikan. Limfosit T mempengaruhi fibroblast dengan menghasilkan sitokin, seperti IL-2 dan *Interleukin-2* (IL-2). Limfosit T juga menghasilkan interferon- γ (IFN- γ), yang mempengaruhi makrofag untuk mengeluarkan sitokin seperti IL-1 dan TNF- α . Sel T juga berperan dalam penyembuhan luka kronis. (La Terra, 2024)



b. Fase Intermediate (Proliferasi).

Fase proliferasi terjadi pada hari ke 4 hingga hari ke 21 pasca luka mukosa mulut manusia. Membran basal akan berfungsi sebagai sekat antara dermis dan epidermis setelah selesai dibentuk. Di bawah lapisan dermis akan diperkuat dengan bantuan angiogenesis dan fibrogenesis. Setelah proses selesai maka jaringan ini digantikan oleh jaringan granulasi yang terdiri dari agregat jaringan fibroblas yang membentuk matriks ekstraseluler. (Gutnerr G, 2007)

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Pada saat angiogenesis terjadi pertumbuhan pembuluh kapiler yang saling terhubung membentuk vaskular yang bersifat tetap pada jaringan yang mengalami perlukaan sehingga peran penting pada proses penghilangan debris, penyediaan nutrien dan oksigen untuk proses metabolisme selama berlangsungnya proses perbaikan jaringan pada daerah luka dapat terjadi. Stimulator yang berperan dalam proses terjadinya angiogenesis selama perbaikan luka antara lain kadar laktat yang tinggi, pH asam, ROS dan penurunan tekanan oksigen dalam jaringan. Sitokin dan faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses angiogenesis antara lain *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Transforming Growth Factor* (TGF α , TGF β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan prostaglandin. (Johnson, K.E., Wilgus, T.A. 2014) Permukaan sel endotel memiliki reseptor *growth factor* yang berperan aktif dalam pelarutan matriks ekstraseluler untuk memudahkan proses migrasi dan proliferasi sel endotel selanjutnya. (Gutnerr G, 2007)

Angiogenesis merupakan mekanisme penting untuk fungsi fisiologis jaringan sekaligus berperan dalam perkembangan penyakit seperti kanker dan peradangan. Para peneliti telah mengidentifikasi berbagai molekul pensinyalan yang berperan krusial dalam angiogenesis, termasuk sistem VEGF-VEGFR, ephrin-Eph reseptor, angiopoietin-Tie, dan Delta-Notch. Pada molekul tersebut, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan reseptornya (VEGFR) merupakan regulator utama baik untuk vaskulogenesis maupun angiogenesis. VEGF-A bersama reseptor FR-1 dan FR-2 memegang peran sentral dalam angiogenesis fisiologis maupun patologis, termasuk angiogenesis tumor, sementara VEGF-C/D dan reseptor VEGFR-3 lebih berperan dalam regulasi limfangiogenesis. VEGF-A memiliki berbagai fungsi penting mulai dari merangsang pembentukan pembuluh darah baru, meningkatkan permeabilitas vaskular, hingga memicu migrasi sel endotel dan makrofag. Pemahaman ini telah mendorong pengembangan obat anti-VEGF/VEGFR seperti antibodi penetral VEGF-A dan inhibitor multikinase yang kini banyak digunakan untuk mengobati tumor padat. Namun meski efektivitas klinisnya telah terbukti, obat-obatan ini belum mampu menyembuhkan kanker sepenuhnya.



Perkembangan penelitian lebih mendalam untuk memahami mekanisme ap terapi ini. (Shibuya, 2011). Fibroplasia merupakan pengendapan i matriks sementara, menandai awal dari tahap proliferasi dan an oleh TGF- β 1 dan VEGF-A. Tahap penyembuhan luka terjadi : fibroplasia dan pembentukan anyaman tulang, dimana matriks asi oleh pembuluh darah yang baru terbentuk, sel-sel pembentuk

tulang, dan peletakan anyaman tulang di sekitar pembuluh darah. Matriks sementara akan secara progresif menggantikan jaringan granulasi dan sisa-sisa ligamen periodontal seiring dengan berjalannya tahap ini. Pada saat ini matriks telah terbukti terdiri dari sel-sel mesenkim yang padat dalam matriks jaringan ikat yang kaya akan kolagen dengan banyak pembuluh darah dan beberapa leukosit mononuklear. Adanya pembuluh darah yang melimpah di dalam matriks sementara dan sel osteoprogenitor menghasilkan anyaman tulang yang diletakkan terutama di sekitar struktur pembuluh darah. Proyeksi anyaman tulang yang seperti jari, pada akhirnya akan mengelilingi pembuluh darah sehingga menimbulkan osteon primer. (Lawrence WT, 2002)

Fibroblas dibutuhkan pada masa proliferasi. Protein matriks ekstraseluler, seperti kolagen dan fibrin dibuat oleh sel yang dikenal fibroblas. Matriks ekstraseluler bertindak sebagai tempat migrasi keratinosit dengan mengisi ruang di jaringan yang terluka. Faktor pertumbuhan yang mendorong proliferasi fibroblas dan pembentukan matriks ekstraseluler seperti *trombospondin*, *fibroblast growth factor-2* (VEGF-A), VEGF, dan *angionpentin-1* dihasilkan oleh makrofag. Semua aktivitas seluler dalam fase proliferasi berhenti ketika remodeling kolagen terjadi dan regenerasi epitel selesai. Kegagalan mengatur re-epitelisasi akan menyebabkan masalah fibrotik seperti hipertrofi. (Lawrence WT, 2002)

c. Fase Remodelling

Fase remodeling merupakan tahap akhir dalam proses penyembuhan luka mukosa oral, yang bertujuan untuk memperbaiki struktur dan fungsi jaringan. Tahap ini dimulai sekitar hari ke-7 hingga ke-14 setelah cedera dan dapat berlangsung hingga 60 hari, tergantung pada luasnya kerusakan jaringan. Selama fase ini, terjadi reorganisasi serat kolagen oleh enzim matrix metalloproteinases (MMPs) dan tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), yang meningkatkan kekuatan dan elastisitas jaringan parut. Aktivitas fibroblast juga menurun secara bertahap, sementara kolagen tipe III yang awalnya dominan digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih matang.

Selain perubahan matriks ekstraseluler, fase remodeling melibatkan proses apoptosis pada sel-sel inflamasi dan fibroblast yang berlebih. Pembuluh darah baru yang terbentuk selama fase proliferasi juga mengalami regresi, sehingga jaringan yang sembuh semakin menyerupai jaringan normal. Namun, jaringan parut pada mukosa oral umumnya memiliki struktur yang lebih baik dibandingkan kulit karena sifat regeneratif epitel mulut yang tinggi dan lingkungan lembab yang mendukung penyembuhan. Durasi dan kualitas fase remodeling dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk lokasi luka, ada tidaknya infeksi, status nutrisi, dan kondisi diabetes atau gangguan imun. Studi menunjukkan bahwa mukosa mampu penyembuhan yang lebih cepat daripada kulit karena liur yang kaya akan growth factors (EGF, TGF- β) dan adanya epitel (Guo & Dipietro, 2010). Meskipun demikian, gangguan telinga dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut berlebihan penyembuhan yang tidak sempurna.



1.2.5 Faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka mukosa oral

a. Penyakit Diabetes

Penyakit diabetes dan hiperglikemia dapat mengganggu penyembuhan luka. Kondisi ini memicu aterosklerosis, yang mengurangi aliran darah serta pasokan oksigen dan nutrisi ke jaringan. Kadar glukosa tinggi juga merusak fungsi sel endotel yakni sebagai komponen kunci dalam penyembuhan kulit. Hiperglikemia menurunkan aktivitas enzim antioksidan (seperti glutathione peroksidase dan superoksida dismutase), sehingga meningkatkan radikal bebas dan stres oksidatif, sehingga kemampuan tubuh dalam penyembuhan luka menurun. Aterosklerosis juga menyebabkan hipoksia (kekurangan oksigen), yang memicu peradangan dan produksi radikal bebas oksidan. Hal ini memperbanyak Advanced Glycation Endproducts (AGEs) merupakan senyawa yang memperburuk penyempitan pembuluh darah. Kerusakan sirkulasi mikrovaskular akibat mekanisme ini menjadi penyebab utama gangguan penyembuhan luka pada penderita diabetes.

b. Usia

Kontroversi pendapat beberapa peneliti dari faktor usia yang mempengaruhi lama penyembuhan luka. Beberapa penelitian memberikan hasil bahwa tidak ada data akurat terkait faktor usia adalah faktor dalam penyembuhan luka. Pendapat dari beberapa peneliti lainnya yakni dengan hasil penelitian bahwa orang dengan usia lebih tua mengalami penyembuhan luka yang lebih lambat dibandingkan dengan orang dewasa yang lebih muda, tanpa memandang jenis kelamin, karena penuaan mengurangi jumlah fibroblas, yang berhubungan dengan aktivitas proliferasi. Fibroblas terlibat dalam penyembuhan luka dengan menciptakan ECM baru dan struktur kolagen dan pemecahan gumpalan fibrin, yang mungkin menjadi alasannya mengapa usia merupakan faktor yang mengurangi kemampuan penyembuhan luka.

c. Alkohol

Konsumsi alkohol berhubungan dengan peningkatan lama terjadinya luka traumatis. Hal ini mempengaruhi penyembuhan luka yang buruk, yang disebabkan oleh gangguan proliferasi. Terjadi penundaan pertumbuhan kembali pembuluh darah, dan sintesis kolagen. Sitokin dan kemokin dilepaskan sebagai respons untuk kerusakan jaringan dan sangat penting untuk menyembuhkan luka. Alkohol mengganggu proses sinyal sel oleh perubahan produksi sitokin dan kemokin oleh beberapa jenis sel, yang juga merupakan alasan untuk mempengaruhi proses penyembuhan luka oleh konsumsi alkohol.

d. Merokok



Nikotin, karbon monoksida, dan hidrogen sianida dalam rokok menyebabkan hipoksia jaringan, mengganggu penyembuhan luka. Merokok dikaitkan dengan penurunan proliferasi sel darah putih, sel darah putih, dan fibroblas. Penurunan sel darah merah (RBC) menyebabkan anemia dan hipoksia. Makrofag berkaitan dengan fagositosis dan peradangan yang berhubungan dengan luka penyembuhan dan dengan sitokin yang penting untuk penyembuhan proses (angiogenesis). Merokok dikaitkan dengan berkurangnya proliferasi fibroblas selama tahap

proliferasi penyembuhan luka. Oleh karena itu, merokok merusak semua fase penyembuhan luka.

e. Oksigenasi Jaringan

Oksigenasi jaringan yang tepat diperlukan untuk semua proses penyembuhan luka, seperti oksidatif penurunan bakteri, migrasi sel epitel, sintesis kolagen dan neovaskularisasi. Oleh karena itu, defisit oksigen yang kronik pada jaringan dapat menghambat penyembuhan.

f. Infeksi

Inflamasi merupakan bagian yang penting dari proses penyembuhan luka, karena proses ini menghilangkan mikroorganisme yang terkontaminasi. Proses penyembuhan luka yang berkepanjangan dapat disebabkan oleh tidak adanya dekontaminasi yang efektif. Bakteri serta endotoksin, adalah faktor yang menyebabkan berkepanjangan peningkatan sitokin proinflamasi. Selain itu, infeksi luka juga dapat menyebabkan luka pasca bedah terbuka kembali. (Natasza Leśków, et al. 2023)

1.2.6 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ditemukan pada tahun 1980-an oleh Dvorak dan Senger, peneliti yang mendapatkan VEGF ketika melakukan penelitian pemurnian sebagian dari faktor permeabilitas pembuluh darah. VEGF adalah protein alami yang bertindak sebagai agen kemotaksis, pengatur angiogenesis dan vaskulogenesis, serta mitogen untuk sel endotel. Rangkaian protein VEGF pada manusia terdiri dari lima produk gen yang terpisah, yang disebut VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, dan placental growth factor (PlGF). (La Terra, 2024) VEGF bekerja melalui pengikatan ligan ke reseptor VEGF serumpunnya, khususnya pada VEGFR1, VEGFR2, dan VEGFR3. Ketiga reseptor tersebut dapat digunakan oleh berbagai isoform dari berbagai gen untuk memberi sinyal dalam meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, angiogenesis, dan fungsi lain dari VEGF. VEGF-A memiliki kesamaan dengan VEGFR1 dan VEGFR2 dan ada empat varian VEGF-A-121, 165, 189, dan 206 berdasarkan jumlah asam amino yang membentuk isoform tertentu karena penyambungan alternatif dari gen VEGF-A yang terdiri dari 8 ekson dan 7 intron. (David O. et al., 2010)

VEGF mampu memediasi sejumlah besar proses biologis dalam endotel sel seperti proliferasi sel, migrasi, kelangsungan hidup sel, dan diferensiasi. Beberapa VEGF juga berfungsi untuk mengatur permeabilitas pembuluh darah. Pensinyalan jalur yang diaktifkan oleh VEGF berperan dalam pembentukan baru pembuluh darah dari prekursor leukosit sel atau yang disebut vaskulogenesis.



angiogenesis akan menghasilkan pembentukan pembuluh darah h darah yang sudah ada sebelumnya. VEGF dan reseptornya yang perkembangan pembuluh darah yakni oleh VEGF-A dan VEGFR-22/2 (Florek, K et al., 2024)

nan dan pembentukan pembuluh darah baru sangat penting dalam n luka dan terjadi secara bersamaan selama semua fase proses

regenerasi. Selain melibatkan neutrofil dan makrofag, banyak faktor angiogenik yang disekresikan selama fase hemostatik yang mendorong angiogenesis. Sel endotel bersifat responsif terhadap sejumlah faktor angiogenik, termasuk FGF, VEGF, PDGF, angiogenin, TGF- β , dan TGF- α . Faktor endotel vaskular (VEGF) diproduksi oleh banyak jenis sel yang berpartisipasi dalam penyembuhan luka: sel endotel, fibroblas, otot polos sel, trombosit, neutrofil, dan makrofag. Hipoksia lokal yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi akibat cedera merupakan stimulus utama untuk pembentukan VEGF. VEGF berperan penting dalam regulasi angiogenesis dan pertumbuhan jaringan granulasi pada luka, sehingga memberikan oksigenasi dan nutrisi jaringan yang rusak dengan pengendapan jaringan fibrin yang diperlukan untuk penyembuhan luka. (Irmawati A, 2018)

VEGF dalam saliva sebagian besar berasal dari kelenjar ludah menjadi faktor yang berkontribusi untuk penyembuhan lebih cepat dari mulut dibandingkan dengan luka kulit. Keswani dkk, menyarankan bahwa kurangnya VEGF saliva secara signifikan mengganggu perbaikan jaringan mukosa dan neovaskularisasi setelah palatal cedera. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar VEGF saliva lebih tinggi pada penderita diabetes, terlepas dari waktu pengambilan sampel air liur dan berkorelasi dengan parameter klinis. Hiperglikemia kronis dapat mempengaruhi sintesis dan sekresi VEGF sehingga plasma VEGF lebih tinggi pada penderita diabetes. Demikian juga, diabetes meningkatkan saliva ekspresi VEGF kelenjar yang dengan mengubah reaktivitas pembuluh darah, dapat mengurangi cedera mikrovaskuler kelenjar yang diinduksi diabetes. (Irmawati A, 2018)

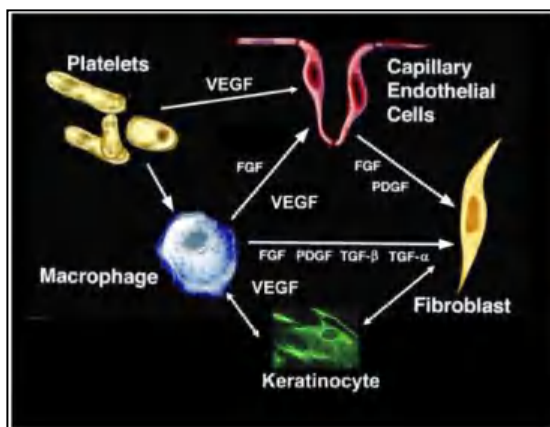
1.2.6.1 Peran Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A)

VEGF-A khususnya pada VEGF A 164/5 merupakan isoform paling dominan dalam pertumbuhan pembuluh darah, dan dikodekan oleh satu gen serta memiliki struktur glikoprotein dinamis dengan ikatan disulfida yang stabil. Senyawa protein ini juga mempunyai kemiripan dengan PDGF dalam urutan asam amino, VEGF-A memiliki susunan unik dengan ikatan *cystein* yang membentuk struktur intra dan antar rantai. Analisis kristalografi menunjukkan bahwa VEGF-A terdiri dari dua rantai antiparalel dengan reseptor pengikat dikedua ujungnya, namun jika terurai protein ini kehilangan fungsinya secara keseluruhan. VEGF-A164/5 tidak hanya berperan dalam angiogenesis patologis seperti pada kanker, tetapi juga dalam penyembuhan luka kulit, pemulihan pasca serangan jantung (*miokard infark*), stroke, serta penyakit radang kronis seperti psoriasis dan rheumatoid arthritis. (Katarina Radović et al, 2021) (Wang X, et al. 2020)



sistem klinis, efek mitogenik, kemotaktik, dan permeabilitas, VEGF membantu meningkatkan perbaikan luka. Beberapa jenis sel bekerja memperbaiki lapisan epidermis serta lapisan dermal. Keratinosit biak dan bermigrasi untuk memperbaiki epidermis penghalang selisasi ulang. (Kumar A, et al. 2013) VEGF menstimulasi n luka melalui berbagai mekanisme termasuk pembentukan

kolagen, angiogenesis, dan epitelisasi. Karakteristik dari penyembuhan luka yang normal adalah pembentukan jaringan granulasi, yaitu jaringan fibrovaskular yang mengandung fibroblas, kolagen dan pembuluh darah yang merupakan ciri khas dari respons penyembuhan yang baik. Komponen vaskular bergantung pada angiogenesis, melalui beberapa penelitian memperlihatkan hasil pembuluh darah baru muncul paling cepat pada hari ke-3 setelah luka. Pertumbuhan kapiler di dalam luka dapat menyediakan sarana untuk nutrisi dan mediator lain dari respons penyembuhan serta pelepasan metabolit, sehingga penghambatan angiogenesis dapat mengganggu proses penyembuhan luka. (Philip Bao, et al., 2009)



Gambar 6.. Skema VEGF dan sel lainnya dalam proses penyembuhan luka

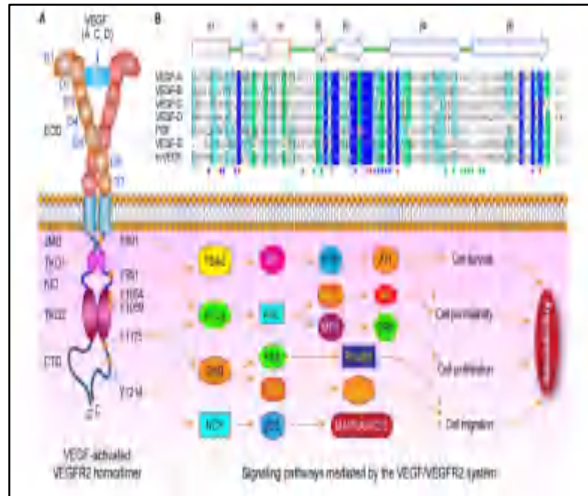
Sumber : Philip Bao, et al. (2009) 'The role of vascular endothelial growth factor in wound healing', *Journal of Surgical Research*, 153(2), pp. 347–358.
doi:10.1016/j.jss.2008.04.023.

Pada jalur aktivasi yang dipengaruhi oleh VEGF-A, yakni pada VEGF-A164/5 yang sebagian besar tindakan pada sel prekursor endotel dimediasi melalui VEGFR-2. Proses aktivasi dimulai dengan dimerisasi reseptor dan autofosforilasi pada residu tirosin, kemudian VEGF-A mengaktifkan berbagai protein pensinyalan downstream, termasuk protein kinase C (PKC), fosfolipase C- γ (PLC- γ), dan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K). Salah satu protein kunci adalah Akt, sebuah serin/treonin kinase yang berperan dalam regulasi kelangsungan hidup, migrasi, dan pembentukan tubulus sel endotel. Selain itu, pensinyalan VEGF-A164/5 juga mengaktifkan target penting lainnya, seperti mammalian target of rapamycin (mTOR) dan endothelial nitric oxide synthase (eNOS), yang berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas pembuluh darah. (Wang X, et



R-2 berperan penting dalam proliferasi sel endotel selama lengan meneruskan sinyal VEGF ke dalam sel dan mengaktifkan an PLC γ -PKC-Raf-MEK-ERK. Proses ini dimulai ketika VEGFR-2 fosfolipase C-gamma (PLC γ), yang kemudian memecah PIP2 dan IP3. IP3 meningkatkan kadar kalsium intraseluler, dan DAG

mengaktifkan protein kinase C (PKC). PKC mengaktifkan kaskade Raf-MEK-ERK, di mana ERK yang terfosforilasi masuk ke nukleus dan memicu ekspresi gen-gen yang mendukung sintesis DNA dan proliferasi sel endotel. VEGFR-2 berperan sentral dalam mengatur pertumbuhan sel endotel melalui mekanisme pensinyalan ini. (Barbosa LCA, et al., 2013)



Gambar 7. *VEGF/VEGFR-2* jalur persinyalan selama proses angiogenesis

Sumber : Wang X, Bove AM, Simone G and Ma B (2020) Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role. *Front. Cell Dev. Biol.* 8:599281. doi: 10.3389/fcell.2020.599281

1.2.7 Tanaman Kayu putih

Tanaman kayu putih telah berkembang luas di Indonesia, terutama di Pulau Jawa dan Maluku. Nama generik ini diambil dari bahasa Yunani “*melas*” artinya hitam atau gelap, dan “*leucon*” artinya putih, merujuk pada penampilan cabang berwarna putih dan batang pohon berwarna hitam dari spesies yang pertama kali diberi nama ilmiah *Melaleuca Leucadendron*, yang batangnya terkadang berwarna hitam karena terbakar. Taksonomi dari tanaman kayu putih adalah sebagai berikut, untuk Regnum : Plantae, Divisio : Spermatophyta, Sub Divisio : Angiospermae, Classis : Dicotyledonae, Ordo : Myrtales, Familia : Myrtaceae, Genus : Melaleuca, Species : Melaleuca cajuputi. Pada tatanama lama Melaleuca cajuputi subsp cajuputi disebut Melaleuca leucadendron, tetapi tatanama spesies tersebut telah direvisi menjadi Melaleuca cajuputi subsp cajuputi. (Nawwar Irfan, et al., 2022)

Pohon *M. Leucadendron* memiliki tinggi 22 sampai 40 meter dan diameter lebih dari 1,5 meter, tumbuh di dataran rendah sepanjang aliran sungai, pesisir, rawa, dan pasir. Dari beberapa spesies, *M. Leucadendron* adalah pohon berukuran kecil atau sedang dengan cabang terjumbai ke bawah yang mencapai 21 meter dan ketebalan hingga 1,5 meter. Tanaman kayu putih (*leucadendron* L.) memiliki bentuk pohon dengan struktur batang yang mudah mengelupas, bercabang, dan berwarna kuning kecoklatan. Bentuk daun yang tunggal, ujung dan pangkal daunnya runcing,



tepi rata dan permukaannya berbulu, pertulangan daun sejajar, serta berwarna hijau. (Syamsuhidayat SS, et al., 2022)



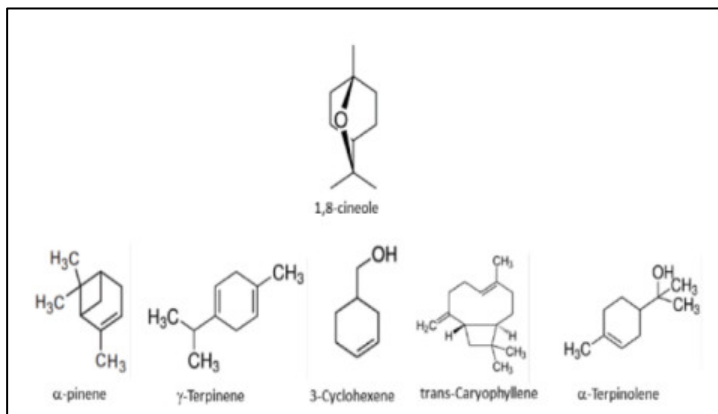
Gambar 8. Tanaman kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.)

Sumber : Agi Meisarani, Zelika Mega Ramadhania. Kandungan senyawa kimia dan Bioaktivitas *Melaleuca leucadendron* Linn. Farmaka Suplemen Volume 14 Nomor. 2 .2016.
<https://doi.org/10.24198/jf.v14i2.10818>

1.2.7.1 Minyak Atsiri Kayu Putih

Minyak atsiri adalah salah satu hasil biosintesis lanjutan dari hasil proses fotosintesis daun. Proses metabolisme dapat berlangsung di seluruh bagian jaringan tanaman seperti akar, batang, kulit, daun, bunga, buah dan biji. Minyak atsiri bersifat mudah menguap, beraroma khas, dan larut dalam pelarut organik. Minyak atsiri kayu putih dihasilkan dari daun tanaman kayu putih yang dihasilkan melalui proses penyulingan. Metode penyulingan yang biasa digunakan adalah destilasi air, destilasi uap air, dan destilasi uap. Penelitian tentang minyak atsiri kayu putih telah banyak dilakukan. Siregar (2010) melakukan penelitian dengan menggunakan metode proses penyulingan rebus terhadap daun kayu putih kering dan daun kayu putih segar. Hasil identifikasi menunjukkan komponen minyak atsiri yang didistilasi dari daun kayu putih segar dengan GC-MS menunjukkan minyak atsiri tersebut mengandung 32 komponen, tujuh diantaranya merupakan komponen utama yaitu : α -pinene (1,23%), sineol (26,28%), α -terpineol (9,77%), kariofilen (3,38%), α -caryofilen (2,76%), ledol (2,27%), dan elemol (3,14%). Daun kayu putih kering mengandung 26 komponen, tujuh komponen diantaranya merupakan komponen utama yaitu: α - pinene (1,23%); sineol (32,15%); α - terpeneol (8,87%); kariofilen (2,86%); α - kariofilen (2,31%); Ledol (2,17%); dan Elemol (3,11%). Dari berbagai macam komponen penyusun minyak kayu putih hanya kandungan l dalam minyak kayu putih yang dijadikan penentuan mutu minyak l merupakan senyawa kimia golongan ester turunan terpen alkohol l dalam minyak atsiri, seperti pada minyak kayu putih. (Pries, R, et al.,





Gambar 9. Struktur komponen utama senyawa kimia penyusun minyak kayu putih

Sumber: Rohny S. Maail, Vence Purimahua. Analisis Sifat Fisis dan Kimia Produk Minyak Kayu Putih di Pasaran Kota Ambon. 2020. Jurnal Penelitian Kehutanan Volume 14, Nomor 1 (48-56) DOI : <http://doi.org/10.30598/makila.v14i1.2507>

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi produksi minyak kayu putih, yakni, varietas pohon kayu putih, penyimpanan daun, teknik penyulingan dan umur daun. Faktor-faktor inilah yang diduga berpengaruh terhadap rendemen dan mutu minyak kayu putih yang dihasilkan di pabrik minyak kayu putih di Indonesia sehingga menyebabkan penurunan nilai produksi minyak kayu putih. Kualitas minyak kayu putih sendiri ditentukan oleh besarnya kadar sineol. Semakin besar kadar sineolnya maka kualitas minyak kayu putih yang dihasilkan akan semakin tinggi. Sedangkan besarnya kadar sineol yang didapatkan dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, yang salah satunya yaitu teknik penyulingannya. (Zi-Min Cai, et al., 2020)

Minyak kayu putih telah diakui potensinya dalam penyembuhan luka, mirip dengan efek fibrin kaya trombosit (PRF). Kedua zat tersebut mendorong penyembuhan melalui mekanisme yang melibatkan faktor pertumbuhan dan sifat anti inflamasi. Minyak kayu putih, yang kaya akan senyawa seperti eucalyptol, dapat meningkatkan regenerasi jaringan dan mengurangi peradangan, sejajar dengan manfaat PRF dalam manajemen luka. Sejalan dengan penelitian Hamdoon dkk (2022) bahwa efek minyak kayu putih sebagai anti-inflamasi pada pemeriksaan histopatologi oleh aplikasi salep topikal minyak kayu putih selama 2 minggu menurunkan edema sub-dermal dan inflamasi sel di area luka. Hasil ini mendukung peran penyembuhan luka melalui antioksidan dan anti-inflamasi.

1.2.7.2 Senyawa 1.8 Sineol dari Kayu Putih



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ol merupakan senyawa sejenis monoterpen jenuh, sebagian besar minyak atsiri tanaman, termasuk Eucalyptus, Salvia lavandulifolia euca quinquenervia (Cav.) ST Blake. Beberapa penelitian telah minyak esensial kayu putih mengandung senyawa 1,8-sineole dan rasa menenangkan dari 1,8-sineole sering ditambahkan dalam atau wewangian produk seperti aditif mandi, obat kumur, pengusir 1,8-sineole yakni anti-inflamasi dan anti-oksidasi adalah sifat

farmakologis yang dominan. Pada pengaturan persinyalan pada faktor nuklir-kappa B (NF- κ B) dan faktor nuklir eritroid-2-jalur faktor-2 (Nrf2), 1,8-sineole menghambat masing-masing produksi inflamasi sitokin dan Reaktif Oksigen Spesies (ROS), hal ini yang menyebabkan senyawa 1,8-sineole memiliki kemampuan untuk mengobati penyakit kardiovaskular, penyakit pencernaan, penyakit Alzheimer, dan penyakit pernapasan yakni bronkitis, asma, dan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Şimşek M & Duman R. 2017) . *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) adalah pengatur utama dari berbagai inflamasi respon dan memediasi translokasi dan aktivitas transkripsi dari banyak kaskade aktivasi transkripsi melalui fosforilasi. Perubahan pensinyalan MAPKinase telah diidentifikasi dalam banyak penyakit manusia yang berbeda, sedangkan transkripsi *Nuklir faktor-B* (NF-B) adalah komponen penting dalam pensinyalan intraseluler yang lebih berpengaruh pada ekspresi mediator inflamasi. Aktivasi transkripsi yang terlibat dalam berbagai inflamasi seperti penyakit asma, rheumatoid arthritis serta penyakit kanker.(Forssten S, et al., 2010)

Minyak atsiri dari *Eucalyptus globulus* dengan kandungan 1,8-sineol sebagai metabolit utama (65,83%) menunjukkan aktivitas anti-mikroba terhadap *Streptococcus mutans* bahkan dalam kultur biofilm yang meniru kondisi plak gigi. Pembentukan biofilm merupakan faktor pembatas utama terkait kemanjuran pengobatan anti-mikroba karena daya tembus yang rendah. 1,8-sineol telah terbukti menembus biofilm *E. coli*, dan dapat ditingkatkan di bawah tekanan osmotik stres. Hasil dari penelitian terdahulu dianggap penting untuk pengobatan peradangan, infeksi bakteri. (Kathleen JH, et al., 2017)

Potensi antimikroba dari berbagai *Melaleuca spp* telah diteliti kepada berbagai jenis bakteri yang resisten terhadap obat dan memastikan penggunaannya dalam agen antimikroba topikal. Minyak atsiri dari genus *Melaleuca* dengan aktivitas antimikroba yang kuat mempunyai proporsi monoterpenoid yang tinggi (terutama 1,8-sineole dan terpinen-4-ol), seskuiterpenoid dan fenilpropanoid (eugenol). Selain itu, potensi sebagai anti inflamasi dibuktikan pula pada penelitian menggunakan minyak atsiri *Melaleuca* yang dicampur dengan Carrageenan yang sejenis polisakarida, dan diinjeksikan pada kaki tikus. Penelitian tersebut memberikan hasil bahwa minyak atsiri ini berpengaruh pada proses penurunan dari inflamasi dengan beberapa dosis tertentu. (Alioune Diallo, et al., 2022)

1.2.7.3 Penggunaan Tanaman Kayu Putih dalam Bidang Kedokteran Gigi

Obat kumur berbasis bahan herbal yang diproduksi dengan minyak esensial kayu putih menunjukkan karakteristik fisikokimia yang memadai. Penggunaan nanoemulsi kayu putih dengan natrium fluorida pada obat kumur menunjukkan efek yang sinergis. Adanya senyawa 1,8 sineol pada minyak kayu putih berpotensi



ik menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*. a fluoride berpengaruh terhadap mineralisasi gigi dan proses erta terhadap bakteri plak yang menyebabkan pengasaman dan Senyawa 1,8 sineol merupakan senyawa yang dapat membunuh sitif dan negati. Potensinya dalam menghambat pertumbuhan S. a minyak kayu putih juga berpotensi dalam mencegah terjadinya *mutans* merupakan bakteri yang dapat menyebabkan terjadinya

karies gigi, dapat mengubah glukosa dan karbohidrat pada makanan menjadi asam melalui fermentasi sehingga pH gigi turun menjadi 4,5 - 5,5 yang akan menyebabkan terjadinya demineralisasi pada enamel gigi. (Kathleen JH et al, 2017)

Efek analgetik dari ekstrak daun kayu putih ternyata dapat mengurangi respon nyeri tumbuh gigi. Hal ini dibuktikan dengan penelitian pada bayi usia 6 hingga 9 bulan yang mengalami pertumbuhan gigi dan sehingga gusi akan tampak teriritasi, klinisnya gusi berwarna lebih kemerahan dan apabila diraba sedikit menggembung oleh karena adanya puncak gigi. Gejala lain yang sering mengikuti adalah meningkatnya temperature tubuh atau demam, mual dan anak menjadi rewel. Kandungan dari kayu putih ini dapat bertindak sebagai analgesik, antipiretik, antiseptik, antijamur dan antibakteri sehingga seluruh efek tersebut dapat membantu mengurangi rasa sakit pada gigi. (Kathleen JH, et al. 2017)

Pada bidang konservasi gigi, minyak kayu putih dapat digunakan sebagai bahan pengganti untuk melunakkan gutaperca. Penggunaan bahan ini tanpa pemanasan dengan kisaran waktu 2 sampai 3 menit. Minyak kayu putih sebagai bahan alami dapat menjadi alternatif yang aman dan memiliki kemampuan menyerupai kloroform dalam mengeluarkan gutaperca dari dalam saluran akar. Namun, Dr. Shishir Ram Shetty melaporkan kasus yang jarang terjadi yakni cedera kimia yang disebabkan oleh aplikasi minyak kayu putih dengan penggunaan yang tidak rasional. Aplikasi topikal pada daerah mukosa palatum tepat pada daerah gigi yang nekrose dengan durasi sering mengakibatkan terbentuk lesi erusif. Konsentrasi dan zat dari kandungan minyak kayu putih menjadi fokus utama dalam pemberian bahan ini. (Retno, 2012)

Candida Albicans sebagai penyebab dari Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR). Penelitian oleh C. Hanny Wijaya dkk (2014) menggunakan konsentrasi minyak atsiri kayu putih sebesar 0,7% yang ditambahkan pada formula *Cajusputs candy* yang dilarutkan kembali dengan aquades dengan perbandingan 1:1 dapat menghambat pembentukan biofilm dan menurunkan viabilitas *C. Albicans* secara *in vitro*. *Cajusputs candy* merupakan produk konfeksioneri yang mengandung komponen flavor minyak atsiri kayu putih dan minyak peppermint. Pemanfaatan ini didasarkan pada pertimbangan bahwa minyak kayu putih ini berfungsi obat internal, antimikroba, dan antimikotik. Selain itu, dikenal pula sebagai ingredien perisa alami yang diperbolehkan oleh FDA, JEFCFA dan FEMA. Menurut Burdock (2010), asupan harian yang dimungkinkan (*Possible Average Daily Intake*) dari minyak atsiri ini sesuai dengan ketentuan FEMA yaitu 0,831 mg. (Pujiarti R, et al., 2012)

1.2.7.4 Sediaan Emulgel dari Minyak Atsiri



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Emulgel merupakan sediaan topikal yang memiliki dua fase yaitu gel dan emulsi. Emulgel dapat memberikan keuntungan dalam penggabungan obat-obatan. Emulgel bagian dermatologi mempunyai keuntungan yakni tiksotropik, stabil, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan noda, *acceptable*, tahan lama.⁵¹ Kekurangan dari bahan emulgel ini yaitu dapat menimbulkan iritasi atau alergi jika ada ketidakcocokan, permeabilitas buruk untuk obat yang melalui kulit. Selain itu, karena terdiri dari dua fase maka dapat menimbulkan masalah saat formulasi. (Dhawas, et al., 2020)

Pada beberapa penelitian, basis gel pada formula emulgel menggunakan polimer non-sintetik seperti *Hidroksipropil Metilselulosa* (HPMC), Methyl Selulosa, Pecthin, Xantan Gum, Lechitin dan Citosan. Adapun polimer sintetik yang digunakan yaitu *Carbopol 940*, *Span 80*, *Tween 80*, *Asam Oleat*, *Trietanolamin* (TEA). Penggunaan emulgel dapat dijadikan sebagai sediaan dengan *prolong action* karena dapat digunakan untuk kedua obat hidrofobik dan obat hidrofilik (tanpa emulgel) hal ini sangat baik untuk zat aktif yang memiliki waktu paruh singkat dan juga indeks terapi yang sempit. Viskositas dari sediaan emulgel berbasis apapun tergantung kadar atau konsentrasi penggunaannya. Pemakaian dengan kadar tinggi akan memberikan hasil viskositas yang tinggi dan begitu sebaliknya, jika kadar atau konsentrasi rendah maka viskositas akan rendah. Minyak kayu putih dapat diformulasikan dalam sediaan emulgel dengan variasi gelling agent *Carbopol 940* yang memenuhi syarat stabilitas mutu fisik. Penelitian telah dilakukan untuk mengetahui fungsi kayu putih dalam efek analgesik dan mendapatkan persentase proteksi geliat mencit, pada emulgel lebih besar minyak kayu putih dari minyak kayu putih murni, dan hasil uji independent sample t test menunjukkan persen proteksi geliat Emulgel minyak kayu putih berbeda nyata dengan minyak kayu putih murni dengan nilai $\text{sig} < 0,05$. (Kasture, et.al., 2024)

Emulgel memiliki beberapa kelebihan dari beberapa jenis sediaan lainnya, yakni stabilitas yang lebih baik, seperti lotion, emulsi, suspensi, salep, dan krim jauh lebih tidak stabil daripada emulgel. Kelemahan utama dari bentuk sediaan bubuk adalah higroskopisitasnya, pemisahan fase, dan kerentanan salep yang berminyak, berminyak, dan tengik. Obat hidrofobik dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam gel menggunakan emulsi. Kelemahan utama formulasi dasar gel adalah pengiriman obat hidrofobik atau lipofilik. Pembuatan emulsi obat hidrofobik atau lipofilik yakni diintegrasikan ke dalam fase berminyak dan kemudian disebarkan ke seluruh fase berair. Gel kemudian digabungkan dengan emulsi ini dan diaduk untuk membuat emulgel. Formulasi seperti ini dikenal sebagai emulgel, memberikan stabilitas dan pelepasan obat yang lebih baik. Kelayakan produksi dan daya persiapan yang rendah, prosedur yang sederhana dan cepat digunakan dalam proses pembuatan emulgel, sehingga meningkatkan kelayakan produksi komersial. Pembuatannya tidak memerlukan peralatan khusus, dan bahkan bahan-bahannya lebih murah dan lebih mudah didapat, sehingga menurunkan biaya produksi. Kapasitas pemuatan yang lebih baik, bentuk vesikular dari liposom dan noise menyebabkan kebocoran dan efisiensi perangkat yang lebih rendah, yang meningkatkan biaya produksi, tetapi karena jaringannya yang luas dan penggunaan rantai polimer, formulasi emulgel memiliki kemampuan pemuatan dan retensi obat yang lebih baik. Faktor kontrol kendali, dengan formulasi emulgel dapat digunakan untuk pelepasan obat, sehingga mengurangi masalah obat-obatan aruh yang lebih pendek. (Salih, et al., 2017)



al pada tikus wistar

an terdahulu telah menggunakan hewan uji dalam penelitian biologi an obat sejak lama karena kemiripan fisiologi dan anatomi antara an, terutama mamalia. Pada proses fisiologis manusia dan mamalia

sangat kompleks, melibatkan faktor peredaran darah, hormon, struktur sistem sel, dan sistem jaringan. Para peneliti menyelidiki berbagai aspek seperti struktur molekul, fungsi sel, dan kerja organ dalam kondisi fisiologis maupun patologis. Kriteria terpenting adalah memilih hewan uji yang memiliki kemiripan fisiologis atau patofisiologis dengan manusia. Mereka juga harus mengevaluasi secara mendalam bagaimana obat, molekul, atau perangkat tertentu bekerja serta kemampuan hewan tersebut untuk mereproduksi penyakit atau patologi seperti pada manusia. Selain itu, ketersediaan hewan, ukuran tubuhnya, dan durasi hidup spesies yang diteliti turut memengaruhi pemilihan. (Mukherjee, et al., 2022)

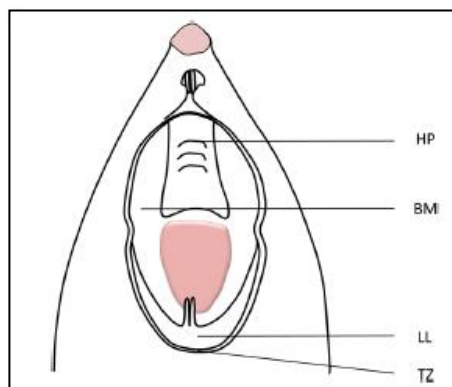
Pada taksonomi tikus yakni "*Ordo Rodentia*" (dari arti kata Latin *Rodere* yaitu "menggerogoti") merupakan kelompok mamalia terbesar dan paling beragam, yang terdiri dari sekitar 40% dari seluruh spesies mamalia yang sangat beragam dalam hal ukuran, perilaku, kebiasaan makan, anatomi, dan fisiologi. Ratusan spesies ini dikelompokkan dalam 3 subordo berdasarkan perbedaan anatomi dan fungsional otot masseter: *Caviomorpha* atau *Hystriochomorpha* (atau dinamai "mirip landak", "mirip buaya", atau "mirip marmut", seperti marmut, chinchilla, dan degu), *Myomorpha* (hewan pengerat "mirip tikus" atau "mirip tikus"), dan *Sciuromorpha* (hewan pengerat "mirip tupai"). Anggota kelompok mirip tikus mencakup banyak spesies yang biasa dipelihara sebagai hewan peliharaan, seperti tikus wistar (*Rattus norvegicus*), hamster emas atau Suriah (*Mesocricetus auratus*), hamster Rusia (*Phodopus sungorus*, *Phodopus campbelli*, *Phodopus roborovskii*), hamster Cina (*Cricetulus griseus*), tikus (*Mus musculus*), gerbil (*Meriones unguiculatus*), dan gerbil Duprasi atau gerbil "ekor gemuk" (*Pachyuromys duprasi*). Tikus merupakan mamalia kedua yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis dan perilaku. Hewan ini dipilih karena memiliki masa kehamilan pendek, umur relatif singkat, sifat jinak, serta ketersediaannya dengan kondisi kesehatan dan genetik yang terjamin. Industri farmasi dan lembaga pemerintah menggunakan tikus sebagai standar dalam uji toksikologi, teratologi, dan karsinogenesis. Selain itu, tikus tetap menjadi hewan uji utama dalam penelitian perilaku, neurologi, nutrisi, dan endokrinologi hingga saat ini. Ukurannya yang kecil memudahkan prosedur bedah, mulai dari transplantasi organ hingga teknik vaskular. Meskipun varietas tikus wistar lebih sedikit dibanding mencit, strain inbridanya sangat penting untuk mempelajari berbagai pola penyakit. (Mancinelli & Capello., 2016)

Para peneliti sebelumnya mengklasifikasikan tikus laboratorium sebagai *Rattus norvegicus*, yakni anggota famili Muridae. Tikus ini mempunyai ciri dengan ukuran telinga yang kecil dan ekor sepanjang 85% dari ukuran tubuhnya. Organ sensorik seperti mata mudah terkena iritasi, dan mempunyai kelenjar Harder yang akan menghasilkan cairan merah saat stres. Tikus dapat melihat dalam spektrum UV, 1, dan mendeteksi suara ultrasonik sehingga membuat mereka terhadap lingkungannya. Tikus dewasa mempunyai berat badan mempunyai waktu hidup rata-rata 2,5 hingga 3 tahun, dan memiliki tekanan darah rata-rata 116 mmHg. Pada fisiologis lain seperti detak jantung, dan output urin bervariasi tergantung strain, usia, dan jenis kelamin. Tikus adalah omnivora dan bisa diberi diet komersial. Ada tiga jenis diet: diet steril, diet sterilisasi, dan kimiawi. Diet alami paling umum diberikan tetapi diet



dimurnikan lebih konsisten kandungan nutrisinya. Pembatasan kalori (feeding restriction) terbukti menurunkan risiko tumor dan memperpanjang usia pada tikus. Tikus wistar umumnya jinak, terutama jika sering ditangani secara lembut. Mereka aktif pada malam hari, punya pola perilaku berdasarkan siklus sirkadian, dan mengeluarkan suara ultrasonik untuk berkomunikasi. Perilaku sosial seperti coprophagia dan pembentukan sarang juga diamati. Tikus sangat sensitif terhadap stresor lingkungan seperti suara keras atau penanganan kasar. (Otto, G. et al., 2012)

Struktur oral pada *Rattus norvegicus* dan manusia memiliki sejumlah perbedaan yang signifikan, khususnya di bidang kedokteran gigi. Tikus Wistar memiliki formula gigi 2(1/1, 0/0, 0/0, 3/3), dengan hanya insisivus dan molar. Gigi insisivusnya bersifat elodontal, yaitu mengalami pertumbuhan konstan sepanjang hidup. Pertumbuhan ini diimbangi oleh kebiasaan mengerat, yang berfungsi sebagai mekanisme pengasahan alami. Ketika proses ini terganggu, misalnya akibat maloklusi, dapat timbul gangguan oral seperti luka mukosa dan kesulitan makan (Otto, G et al., 2012). Pada manusia memiliki seluruh tipe gigi termasuk kaninus dan premolar, dengan pertumbuhan yang terbatas dan berhenti setelah dewasa. Saliva pada *Rattus norvegicus* memiliki tiga pasang kelenjar ludah utama yakni kelenjar parotis, submandibula, dan sublingual, yang secara anatomis menyerupai manusia. Namun, kelenjar ini dapat tertukar secara visual dengan jaringan lemak coklat (brown fat), yang sering ditemukan di area leher dan memiliki tampilan serupa. Walaupun secara umum komposisinya sebanding, namun volume dan aktivitas enzim saliva pada tikus berbeda dengan manusia, hal ini dapat berdampak pada interpretasi penelitian yang melibatkan zat kimiawi di rongga mulut.



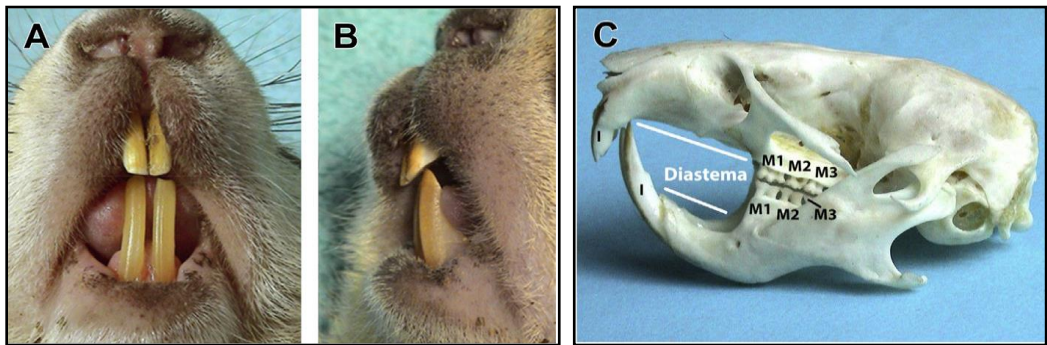
Keterangan:

Hard Palatum (HP); buccal mucosa (BM); lower lip (LL); transition zone of the lower lip (TZ).

Gambar. 10 Sketsa rongga mulut tikus wistar



m et al, Tissue Harvesting Site and Culture Medium Affect Attachment, of *Ex Vivo* Expanded Oral Mucosal Epithelial Cells. Scientific Reports .2017. 7: 674 . DOI:10.1038/s41598-017-00417



Aspek labial insicivus, B. Aspek distal gigi Insicivus, C. Tampilan lateral tengkorak tikus wistar

Gambar. 11 Anatomi gigi tikus wistar.

Sumber: Mancinelli & Capello. Anatomy and Disorders of the Oral Cavity of Rat-like and Squirrel-like Rodents. Vet Clin Exot Anim 19 (2016) 871–900 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvex.2016.04.008>

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,00% terhadap ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor- A (VEGF-A) dalam fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor- A (VEGF-A) dalam proliferasi penyembuhan luka mukosa oral yang diberikan konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,00% dibandingkan dengan kelompok kontrol?
3. Berapakah konsentrasi emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) yang paling efektif pada ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor- A (VEGF-A) dalam fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh pemberian topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) terhadap ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor- A (VEGF-A) dalam fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral.



1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,00% terhadap ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor- A (VEGF-A) dalam fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral? Menganalisis perbedaan laju penyembuhan luka mukosa oral.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor- A (VEGF-A) dalam proliferasi penyembuhan luka mukosa oral yang diberikan konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,00% dibandingkan dengan kelompok kontrol
3. Mengetahui konsentrasi emulgel minyak atsiri daun kayu putih yang paling efektif pada ekspresi VEGF-A dalam penyembuhan luka mukosa oral

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Keilmuan

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah dan menjadi referensi bagi penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan senyawa alami dalam terapi penyembuhan luka mukosa oral khususnya pemanfaatan minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*).

1.5.2 Manfaat bagi Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kesempatan untuk mengembangkan keterampilan penelitian dalam bidang kedokteran gigi, khususnya dalam bidang penyembuhan dan regenerasi jaringan pada luka mukosa oral.

1.5.3 Manfaat Praktis

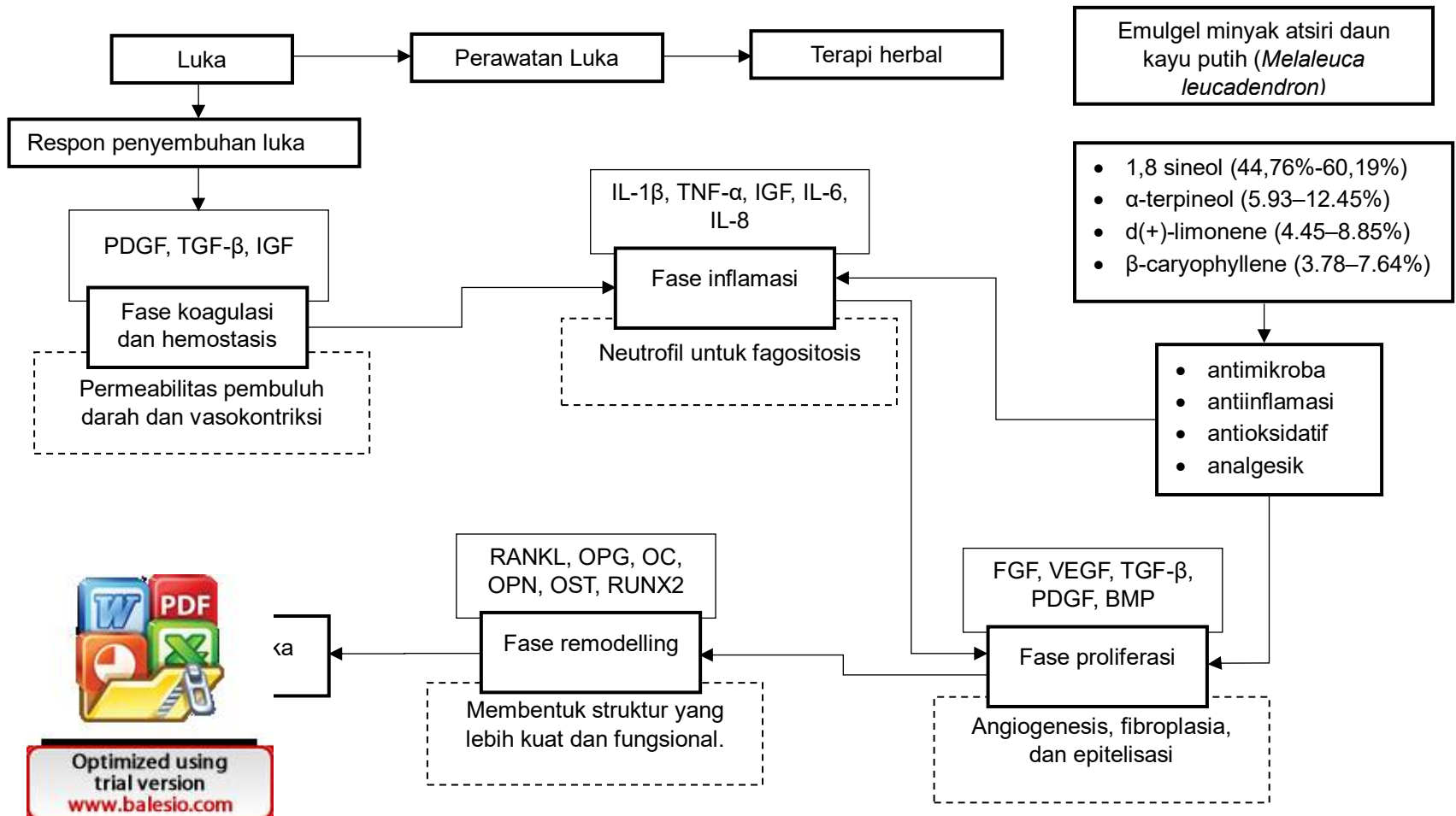
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang berguna bagi dokter gigi dalam penyembuhan luka mukosa oral.

1.5.4 Manfaat Bagi Masyarakat

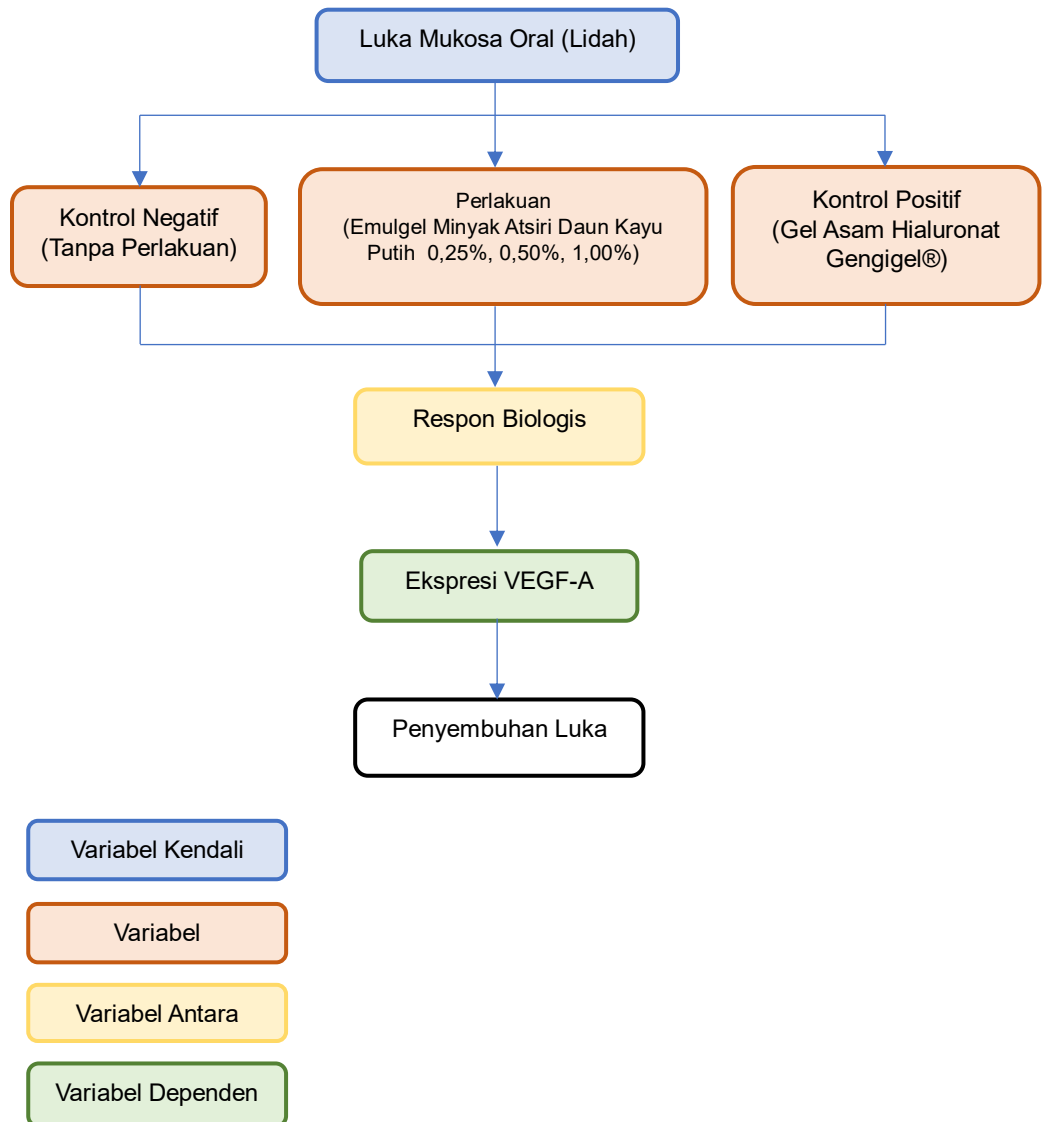
Penelitian ini juga memiliki manfaat bagi masyarakat luas yakni informasi mengenai alternatif terapi berbasis senyawa alami yang efektif penyembuhan luka mukosa oral



1.6 Kerangka Teori



1.7 Kerangka Konsep



an

or

garuh pemberian topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (cadendron) terhadap ekspresi *vascular endothelial growth factor* dalam fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral.

1.8.2 Hipotesis minor

1. Terdapat pengaruh pemberian topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) pada konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,0% terhadap ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A) dalam fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral.
2. Terdapat perbedaan ekspresi VEGF-A pada fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral antara kelompok yang diberi perlakuan dengan topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) pada konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,00%, dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Terdapat satu konsentrasi emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) yang memberikan peningkatan ekspresi VEGF-A paling optimal pada fase proliferasi penyembuhan luka mukosa oral.

1.9 Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Gigi dan Mulut Pendidikan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin dengan Nomor 163/KEPK FKG-RSGMP UH/EA/V/2025



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan dengan kelompok yang diberi perlakuan dan kelompok kontrol kemudian dilakukan observasi (*the post test only control group design*).

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret sampai Mei 2025 Penelitian dilakukan di:

1. Laboratorium Botani, Fakultas Biologi Universitas Hasanuddin → Identifikasi dan determinasi sampel daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)
2. Laboratorium Fitokimia, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin → Pembuatan minyak atsiri dari daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)
3. Laboratorium Farmaseutika, Fakultas Farmasi Universitas Almarisah Madani → Pembuatan topikal emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)
4. Doc Pet Clinic Makassar → Perlakuan hewan uji
5. Laboratorium Hasanuddin University Medical Research Center (HUMRC) → Pengamatan Imunohistokimia.

2.3 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* untuk pengambilan sampel dan simple random untuk pengelompokan hewan uji. Besar sampel penelitian yang digunakan dihitung menggunakan rumus Federer. Rumus Federer digunakan untuk menentukan jumlah pengulangan atau jumlah sampel/hewan uji agar data yang diperoleh valid. Rumus Federer adalah sebagai berikut :

Rumus Federer: $(n-1)(t-1) \geq 15$

Keterangan:

n = besar sampel tiap kelompok

t = banyaknya kelompok, jumlah intervensi atau pengamatan.

Pada penelitian ini, total kelompok perlakuan ada 5, maka besar sampel tiap kelompok:

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

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

$$(n-1)(4) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \sim 5$$



Rumus Federer 1966, jumlah sampel minimal setiap kelompok kit 5 sampel. Setiap kelompok perlakuan akan diamati dalam dua

periode waktu sehingga setiap kelompok perlakuan terdiri dari 6 sampel (3 sampel/periode waktu). Adapun total sampel yang digunakan dalam penelitian ini dengan 5 kelompok perlakuan sebanyak 30 sampel. Selama penelitian kemungkinan tikus akan mengalami kematian dan sakit atau menderita infeksi cukup besar sehingga jumlah sampel ditambah 10%. Oleh karena itu, setiap kelompok akan ditambahkan 0,6 yang dibulatkan menjadi 1 sampel. Dengan demikian jumlah keseluruhan sampel dalam penelitian ini sebanyak 35 ekor tikus. Pengelompokan dilakukan secara acak atau random pada setiap kelompok.

2.3.1. Kriteria Sampel Penelitian

Kriteria Inklusi:

- Tikus Putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*)
- Tidak memiliki cacat fisik
- Berat badan 200-250 gram
- Umur sekitar 2-3 bulan
- Jenis kelamin jantan
- Keadaan sehat

Kriteria Eksklusi :

- Tikus Wistar mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% selama proses adaptasi dan mati selama proses karantina

2.4 Variabel penelitian

1. Variabel *independent* : Emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)
2. Variabel *dependent* : Ekspresi VEGF-A
3. Variabel kendali : Umur, jenis kelamin, berat badan, dan nutrisi tikus Wistar
4. Variabel tidak terkendali : Genetik tikus Wistar dan usia daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)

2.5 Definisi Operasional Variabel

- a. Emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)

Emulgel yang mengandung minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) dari Pegunungan di Pulau Buru, Provinsi Maluku, diformulasikan dalam konsentrasi 0,25%, 0,50%, dan 1,00% menggunakan metode emulsifikasi yang dibuat mengacu pada Standar Prosedur di Laboratorium Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, kemudian diaplikasikan secara topikal pada luka sebanyak 2 kali selama 7 hari.



VEGF-A

entensi protein VEGF-A dalam jaringan luka pasca perlukaan luka, yang diukur dengan metode ELISA menggunakan antibodi anti-VEGF-A, dinyatakan dalam satuan pg/mL, serta dievaluasi pada hari ke-7 pasca luka

Tabel 2.1. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Variabel	Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Emulgel minyak atsiri daun kayu putih (<i>Melaleuca leucadendron</i>)	Sediaan topikal yang mengandung minyak atsiri <i>Melaleuca leucadendron</i> 0,25%, 0,50%, dan 1,00%		Gas Chromatography-Mass Spectrometry	%(b/b) gram	Nominal
Ekspresi VEGF-A	Kadar protein VEGF-A dalam jaringan luka mukosa oral, diukur dari sampel jaringan pada hari ke-3, dan 7		ELISA	pg/mL	Numerik

2.6 Alat dan Bahan Penelitian

Bahan dan alat yang digunakan untuk penelitian hewan coba adalah:

- Bahan dan alat keperluan kandang dan pemeliharaan. Kandang tikus, tabung minum, tempat makanan, vitamin harian, obat cacing, obat jamur, serbuk kayu, pakan harian, tisu, handscoon, dan masker.
- Bahan dan alat keperluan anestesi, timbangan berat badan, spuit injeksi 1 cc, kapas, obat-obatan anestesi, handscoon, dan masker.

2.7 Prosedur Penelitian

2.7.1. Persiapan hewan uji

Penelitian ini mengikuti pedoman perlakuan hewan uji yang ditetapkan dalam Guide for the Care and Use of Laboratory yang mengatur etika perlakuan hewan dalam penelitian. (Nih, Od, Oer, et al. 2025) Tikus Wistar putih berusia 2-3 bulan dengan berat 200-250 gram dengan kriteria seperti pada variabel kontrol diadaptasikan di kandang tikus dengan persiapan sebagai berikut:

- Pertama, dilakukan penimbangan berat badan hewan uji agar sesuai dengan kriteria sampel.
- Tikus ditempatkan pada kandang berukuran 45 x 35 x 20 cm dan ditempatkan di dalam ruangan yang cukup aliran udara dan cahaya. Alas kandang diberi sekam setebal 2 cm dan diganti setiap 2 hari sekali.
- Besar seluruh sampel akan dibagi dalam 5 kelompok yang nantinya akan ditempatkan dalam 15 kandang masing-masing kandang terdiri dari 3 tikus.
- Makanan diberikan secara *ad libitum* dengan menitikberatkan pada makanan yang banyak mengandung serat kasar, umbi-umbian, jagung, ur hijau-hijauan yang lain.



Makanan diberikan dalam botol 300 ml yang dilengkapi pipa kecil diisi air. Makanan diberikan dalam wadah kecil dan diberi 3 kali sehari yaitu pagi, siang, dan malam. Uji diadaptasikan selama 1 minggu untuk mendapatkan kesehatan yang baik serta penyesuaian terhadap lingkungan. Kandang:

- a. Kandang ditempatkan pada tempat yang memiliki pencahayaan yang baik.
- b. Kandang ditempatkan agak jauh dari kebisingan sehingga hewan uji bisa lebih tenang.
- c. Kandang diusahakan pada tempat yang kering agar tidak menjadi sarang penyakit.

2.7.2 Pengolahan minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)

Minyak atsiri daun kayu putih diperoleh dengan mengacu pada Standar Prosedur Laboratorium Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

1. Pengambilan sampel

Sampel daun kayu putih diambil dari Pegunungan di Pulau Buru, Provinsi Maluku.

2. Identifikasi sampel

Identifikasi daun kayu putih bertujuan mengetahui jenis daun kayu putih yang digunakan dalam penelitian adalah *Melaleuca leucadendron* dan dilakukan di Laboratorium Botani, Fakultas Biologi, Universitas Hasanuddin.

3. Isolasi minyak atsiri daun kayu putih

Isolasi minyak atsiri dilakukan dengan distilasi uap terhadap 6 kg daun kayu putih segar selama 4 jam pada suhu 100-105°C. Minyak atsiri yang diperoleh dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrat dan rendemen serta bobot jenisnya diukur. Pada distilasi uap, bahan baku yang telah disiapkan dimasukkan ke dalam distilator, kemudian bahan baku dialiri uap dari ketel pembangkit uap lalu tekanan uap dijaga konstan sesuai dengan yang diinginkan. Distilat yang dihasilkan berupa dua lapisan yaitu air dan minyak ditampung dalam corong pisah, untuk kemudian dipisahkan. Minyak yang diperoleh ditambah dengan natrium sulfat anhidrat untuk memurnikan minyak dari air yang masih terikat. Kemudian minyak dipisahkan dari air dan disimpan dalam botol kaca. Untuk mengetahui kandungan minyak atsiri daun kayu putih, analisis kromatografi gas-spektroskopi dilakukan dengan alat GC-MS Shimadzu. Alat diseting menggunakan kolom kapiler RTX 5 panjang 30 m, gas pembawa helium, dan kecepatan alir 45,0 mL/menit, dengan energi ionisasi 70 eV. Temperatur kolom diatur pada suhu 50°C dengan laju peningkatan temperatur dari 5°C hingga suhu maksimum 240 C. Suhu detektor diatur pada 250°C dan suhu injektor 300°C

4. Pembuatan sediaan emulgel

Langkah pertama pembuatan emulgel yaitu dengan pembuatan gel, cara mengembangkan Carbopol 940 menggunakan mortar dengan t yang telah panaskan (suhu 70-80°C) selama 30 menit, kemudian selama 15 menit sampai terdispersi sempurna, setelah itu rkan TEA diaduk selama 15 menit sampai terbentuk basis yang an pH yang diinginkan. Metil paraben dan propil propilenglikol didalam dilarutkan dengan cawan porselin, kemudian dicampurkan asis gel. Selanjutnya pembuatan emulsi dilakukan dengan cara



memanaskan fase minyak dan fase air secara terpisah. Fase minyak dibuat dengan cara meleburkan span 80, dan paraffin cair secara berturut-turut (berdasarkan titik lebur bahan) dalam cawan porselen sampai suhu 60-70°C, Minyak Kayu Putih dimasukkan kedalam fase minyak setelah proses fase minyak dipanaskan selesai. Fase air dibuat dengan mencampurkan tween 80, dan aquadest pada suhu 70°C dalam cawan porselen. Setelah itu kedua fase dicampurkan dengan menuangkan fase minyak kedalam fase air lalu diaduk hingga homogen dan terbentuk massa emulsi. Setelah itu massa emulsi yang telah terbentuk didispersikan kedalam basis gel pada mortir, dicampurkan dan digerus hingga homogen dan terbentuk massa Emulgel.

Adapun formula perhitungan minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) yang digunakan pada pembuatan emulgel yaitu:

- Konsentrasi 0,25% → $0,25/100 \times 60 \text{ ml} = 0,15 \text{ g (150mg)}$
- Konsentrasi 0,50% → $0,50/100 \times 60 \text{ ml} = 0,30 \text{ g (300mg)}$
- Konsentrasi 1,00% → $1,00/100 \times 60 \text{ ml} = 0,60 \text{ g (600mg)}$

Tabel 2.1. Rancangan formula emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)

Bahan	Formula % (b/b)			Khasiat
	F1	F2	F3	
Minyak atsiri daun kayu putih	0,25	0,50	1,00	Zat aktif
Karbopol 940	1	1	1	<i>Gelling agent</i>
Metil Paraben	0,02	0,02	0,02	Pengawet
Propil Paraben	0,02	0,02	0,02	Pengawet
Propilen glikol	10	10	10	Humektan
Paraffin cair	5	5	5	<i>Emolient</i>
Span 80	5	5	5	<i>Emulsifying agent</i>
Tween 80	5	5	5	<i>Emulsifying agent</i>
TEA (Trietanolamin)	2	2	2	<i>Emulgator</i>
Aquades	Ad 60	Ad 60	Ad 60	Pelarut

5. Uji formalitas sediaan emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*)

- a. Uji organoleptis: Pengamatan organoleptis dilakukan secara langsung terhadap bentuk, warna, dan bau.
 - b. Uji homogenitas: Uji homogenitas dilakukan dengan cara emulgelkan pada gelas objek kemudian diamati apakah warna merata atau terdapat butir-butir halus.
- viskositas
- ujian viskositas bertujuan untuk mengetahui sifat alir suatu sediaan. Semakin tinggi viskositas maka semakin besar tahanan yang dihasilkan. Viskositas dilakukan menggunakan viskometer Brookfield dan spindle



- d. Uji pH: Uji pH bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan sediaan gel. Keadaan pH harus diatur sedemikian rupa sehingga tidak mengganggu jaringan di daerah tersebut yaitu daerah mukosa rongga mulut. Tingkat keasaman atau pH yang baik di daerah mulut adalah 6 – 7.
- e. Uji daya sebar: Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui seberapa baik daya menyebar suatu sediaan saat diaplikasikan. Semakin besar daya menyebar maka semakin baik pula sifat fisik sediaan. Daya sebar yang baik bagi sediaan emulgel yaitu berkisar 3-5 cm.
- f. Uji daya lekat: Penentuan daya lekat berupa waktu yang diperlukan sampai kedua kaca objek terlepas.
- g. Uji stabilitas: Pengujian stabilitas dilakukan untuk mengetahui kestabilan emulgel pada suhu ruangan, suhu kulkas, dan suhu tubuh

2.7.3 Pembuatan Alat Perlukaan

Alat perlukaan pada mukosa mulut pada penelitian ini dirancang dengan mengadaptasi desain digital perangkat intraoral berbasis penelitian sebelumnya. Alat dimodifikasi sesuai dengan kebutuhan penelitian dengan menggunakan teknologi CAD/CAM dengan komponen utama berupa *blade* dari resin akrilik 3D untuk resin *One Dental System (Denture Base ODS)* dan *handle* dari resin standar (*SUNLU*). Proses pembuatan diawali dengan desain alat secara digital menggunakan perangkat lunak *Autodesk Fusion 360 (Education License)*. *Blade* dirancang tipis dan tajam dengan ketebalan 1,5-5 mm untuk menghasilkan perlukaan mukosa yang terkontrol, sedangkan *handle* dibuat sepanjang 8 cm agar nyaman digenggam serta kompatibel dengan *blade* yang dapat dilepas-pasang. File desain diekspor ke format STL, kemudian diproses menggunakan printer 3D (*Anycubic Photon Mono M7*). Setelah pencetakan selesai, alat dibersihkan dari sisa resin lalu dilakukan post-curing (*Anycubic Wash & Cure 3*) menggunakan sinar UV 405 nm selama 7 hingga 14 menit untuk memastikan polimerisasi sempurna dan meningkatkan kekuatan mekanis. (Sultan AS, Rizk AM, Vila T, et al, 2019; Gad MM, Fouda SM, Abualsaud R, et al, 2022)

Uji coba alat perlukaan yang telah dirancang dilakukan terlebih dahulu pada jaringan dada ayam untuk menentukan standar jumlah gesekan yang diperlukan sebelum diaplikasikan pada mukosa mulut tikus. Pengujian ini bertujuan memastikan bahwa alat mampu menghasilkan luka yang konsisten dan terukur. Prosedur dilakukan dengan menggesekkan *blade* pada permukaan dada ayam secara berulang, sambil mengamati perubahan makroskopis pada jaringan dan hasil luka. Hasil uji coba pada jaringan dada ayam diperoleh lima kali gesekan mampu menghasilkan luka. Standar jumlah gesekan dijadikan acuan pada tahap berikutnya, yaitu saat pembuatan alat pada mukosa mulut tikus sehingga proses pembuatan luka dapat terkontrol.



2.7.4 Perlakuan hewan uji

Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus wistar jantan. Prosedur anestesi dengan menggunakan *Ketamine Hydrochloride* 40 mg/kgBB dan *Xylazine* 5 mg/kgBB. Setelah tikus teranestesi sempurna, area sekitar mulut tikus dibersihkan secara antiseptik menggunakan larutan Chlorhexidine Gluconate 0,12% yang dioleskan dengan kapas steril untuk mengurangi risiko infeksi. Pembuatan luka mukosa oral pada lateral lidah tikus Wistar yang diinduksi dengan lempeng akrilik steril berukuran 3 cm × 3 cm dengan ketebalan 1,5 mm sebagai panduan. Luka insisi dibuat sepanjang 1 cm dengan kedalaman 1 mm secara hati-hati. Setelah itu luka diirigasi dengan larutan saline, kemudian diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok yaitu:

1. Kelompok I terdiri dari masing-masing 6 ekor tikus Wistar. Luka pada mukosa lidah lateral dioleskan emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca Leucadendron*) 0,25% dengan menggunakan *cotton bud* 2 kali sehari per 12 jam, selama 7 hari berturut-turut.
2. Kelompok II terdiri dari masing-masing 6 ekor tikus Wistar. Luka pada mukosa lidah lateral dioleskan emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca Leucadendron*) 0,50% dengan menggunakan *cotton bud* 2 kali sehari per 12 jam, selama 7 hari berturut-turut.
3. Kelompok III terdiri dari masing-masing 6 ekor tikus Wistar. Luka pada mukosa lidah lateral dioleskan emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca Leucadendron*) 1,00% dengan menggunakan *cotton bud* 2 kali sehari per 12 jam, selama 7 hari berturut-turut.
4. Kelompok IV terdiri dari masing-masing 6 ekor tikus Wistar. Luka pada mukosa lidah lateral dioleskan asam hialuronat 0,2% (gengigel®) dengan menggunakan *cotton bud* 2 kali sehari per 12 jam, selama 7 hari berturut-turut.
5. Kelompok V terdiri dari masing-masing 6 ekor tikus Wistar. Luka pada mukosa lidah lateral dibiarkan dan tidak diberikan perlakuan apapun.
6. Prosedur penelitian yaitu:
 - a. Sebelum dilakukan perlakuan pada daerah gingiva dan pemberian emulgel minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*), hewan uji dipuasakan selama 6 jam.
 - b. Dalam setiap aplikasi emulgel minyak atsiri dan asam hialuronat (gengigel®), pengaplikasian menggunakan *cotton bud* steril yang digerakan secara rotasi hingga menutupi seluruh permukaan luka. Aplikasi dilakukan dua kali sehari pada pagi hari pukul 08.00-10.00 WITA dan sore hari pada pukul 16.00-18.00 selama 7 hari. Tikus tidak bolehkan makan dan minum selama satu jama setelah aplikasi topikal untuk memastikan cakupan aplikasi optimal.



luka dan pengambilan jaringan mukosa

bilan sampel jaringan gingiva anterior dari tikus Wistar pada setiap kan pada hari ke-3 dan ke-7 pasca-induksi luka mukosa oral. Pada

setiap interval waktu tersebut, tiga ekor tikus dari masing-masing kelompok dieutanasia sesuai dengan protokol AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals. Prosedur eutanasia diawali dengan pemberian anestesi menggunakan kombinasi Ketamin (200 mg/kg) dan Xylazin (25 mg/kg) melalui injeksi intraperitoneal. Kombinasi anestetik ini menginduksi hilangnya kesadaran secara bertahap dan memastikan kematian yang human tanpa menimbulkan rasa nyeri.

Setelah hewan uji dipastikan tidak sadar dan tidak responsif terhadap rangsangan, pengukuran dimensi luka dilakukan menggunakan kaliper digital INSIZE® dengan ketelitian 0,01 mm. Sampel jaringan gingiva bagian anterior mandibular diambil dan segera dimasukkan ke dalam tabung steril untuk dibekukan. Sampel kemudian dianalisis menggunakan uji Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) untuk mengukur ekspresi VEGF-A. Sampel dikirim ke Laboratorium Hasanuddin University Medical Research Center (HUMRC) untuk pemeriksaan histologis dengan pewarnaan imunohistokimia (IHC) guna mengamati aktivitas VEGF-A. Selain itu, perubahan ukuran luka diamati sebelum pengambilan sampel jaringan pada hari ke-3 dan ke-7. Data perubahan ukuran luka dicatat dan dihitung persentase penyembuhannya menggunakan rumus yang telah ditetapkan sebagai berikut:

$$\% \text{ Penyembuhan Luka Hari ke } - n = \left(\frac{(\text{Ukuran Luka Hari ke } -0 - \text{Ukuran Luka Hari ke } -n)}{\text{Ukuran Luka Hari ke } -0} \right) \times 100\%$$

n = hari pengukuran luka (3 dan 7)

2.7.6. Pengukuran ekspresi VEGF-A dengan ELISA

Pengukuran ekspresi VEGF-A pada sampel jaringan dilakukan menggunakan Rat VEGF-A ELISA Kit (Elabscience, Kode E-EL-R0091) sesuai protokol pabrik. Jaringan beku terlebih dahulu dihomogenisasi dalam larutan *Phosphate-Buffered Saline* (PBS) dan disonifikasi untuk memecah sel. Suspensi jaringan kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan supernatan jernih. Protein total supernatant diukur menggunakan metode Bradford untuk standarisasi konsentrasi protein antar sampel.

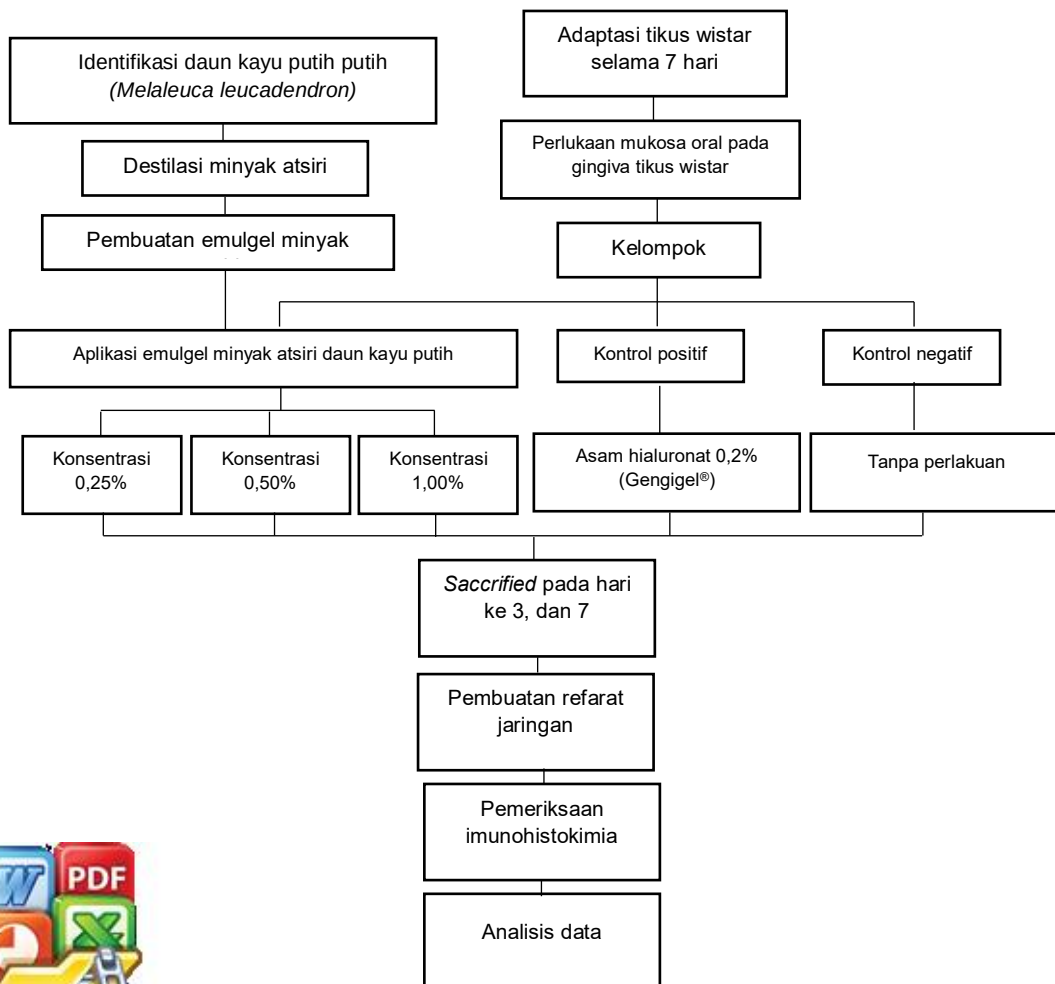
Supernatan jaringan sebanyak 100 µL dengan konsentrasi protein total yang telah disesuaikan dimasukkan ke dalam *well plate* yang telah dilapisi antibodi anti-VEGF-A bersama dengan standar VEGF-A. *Plate* kemudian diinkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C. Setelah diinkubasi, ditambahkan 100 µL *biotinylated detection antibody* dan diinkubasi selama 60 menit. Setelah pencucian dengan *wash buffer* sebanyak tiga kali, dilakukan penambahan 100 µL *HRP Conjugate* dan 30 menit. Tahap selanjutnya dilakukan pencucian dengan *wash buffer* lima kali. Reaksi warna dikembangkan dengan penambahan 90 µL *chromogenic substrate* selama 15 menit dan dihentikan dengan *stop solution*. Pembacaan dilakukan dengan ELISA reader (Biobase BK-EL10A) pada panjang gelombang 450 nm.



2.8 Analisis Data

Jenis data : Jenis data yang digunakan adalah Data Primer
 Pengolahan data : Data diolah melalui pengujian *software Statistical Product and Service Solutions* statistic SPSS versi 27.0
 Penyajian data : Data di sajikan dalam bentuk tabel dan grafik.
 Analisis data : Data primer dari VEGF-A yang didapatkan dari laboratorium Mikrobiologi RSP UNHAS, terlebih dahulu diuji normalitas datanya menggunakan Shapiro Wilk Test dan uji homogenitas dengan uji Levene . Untuk menganalisis perbedaan diantara kelompok penelitian dilakukan dengan One-Way ANOVA dan uji lanjutan post-hoc Tukey dilakukan untuk mengidentifikasi kelompok mana yang secara spesifik berbeda. Hasil analisa dinyatakan signifikan atau terdapat perbedaan jika nilai $p < 0,05$.

2.9 Alur Penelitian



Gambar 2.1. Alur Penelitian



BAB III

HASIL PENELITIAN

3.1. Standardisasi Emulgel Minyak Atsiri Daun Kayu Putih (*Melaleuca leucadendron*)

Emulgel yang mengandung minyak atsiri daun kayu putih (*Melaleuca leucadendron*) telah melalui proses standardisasi guna menjamin mutu dan keseragaman setiap formulasi. Evaluasi stabilitas emulgel dilakukan pada suhu rendah (5°C), suhu ruangan (25°C), dan suhu tubuh (37°C) selama tujuh hari untuk melihat perubahan yang terjadi pada sediaan emulgel. Hasil pengamatan terhadap karakteristik fisik dan kimia sediaan emulgel meliputi organoleptik, pH, viskositas, daya lekat, dan daya sebar bertujuan untuk menilai kestabilan awal sediaan sebelum dilakukan pengujian pada berbagai kondisi suhu.

3.1.1. Uji organoleptik

Pengamatan organoleptis dilakukan secara visual untuk mengevaluasi warna, aroma, dan konsistensi emulgel. Hasil evaluasi stabilitas menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan pada sifat organoleptik sebelum maupun setelah pengujian, mengindikasikan bahwa sediaan emulgel tetap stabil. Berdasarkan tabel, ketiga sediaan emulgel menunjukkan intensitas bau minyak kayu putih yang semakin kuat seiring dengan peningkatan konsentrasi minyak dalam formulasi. Secara visual, seluruh sediaan memiliki warna putih susu yang seragam.

Tabel 3.1. Hasil uji organoleptik

Parameter Evaluasi	Formula	Uji Organoleptik	
		Sebelum	Sesudah (5°C, dan 25°C, 37°C)
Bau	F1	Khas aromatis	Khas aromatis
	F2	Khas aromatis	Khas aromatis
	F3	Khas aromatis	Khas aromatis
Warna	F1	Putih	Putih
	F2	Putih	Putih
	F3	Putih	Putih
Konsistensi	F1	Kental	Kental
	F2	Kental	Kental
	F3	Kental	Kental



untuk memastikan sediaan pH sesuai dengan kondisi fisiologis tak menimbulkan iritasi. Nilai pH yang ideal untuk penggunaan di da kisaran 6-7.

Tabel 3.2. Hasil uji pH

Formula	pH			
	Sebelum	Sesudah penyimpanan 5°C	Sesudah penyimpanan 25°C	Sesudah penyimpanan 37°C)
F1	6.91	6.94	7.03	6.92
F2	6.92	6.99	6.98	6.87
F3	6.99	6.96	6.66	6.43

3.1.3. Uji viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan menggunakan viskometer Brookfield dengan spindle 64. Sebelum penyimpanan, formula F1 dan F2 diuji pada kecepatan 3 rpm, sedangkan F3 pada 1,5 rpm. Setelah periode penyimpanan, pengujian dilakukan pada suhu 37°C dengan modifikasi parameter: F1, F2, dan F3 diukur pada kecepatan 0,6 rpm, sementara formula lainnya tetap menggunakan 1,5 rpm.

Tabel 3.3. Hasil uji viskositas

Formula	Viskositas (cps)			
	Sebelum	Sesudah penyimpanan 5°C	Sesudah penyimpanan 25°C	Sesudah penyimpanan 37°C)
F1	186000	196000	190667	185000
F2	189000	198333	190000	187333
F3	378000	384000	360000	344000

3.1.4. Uji daya lekat

Uji daya lekat mengukur lamanya emulgel bertahan pada mukosa oral. Durasi pelekatan yang lebih panjang memungkinkan zat aktif lebih banyak terlepas dari basis dan berpenetrasi ke jaringan, sehingga meningkatkan potensi efek terapi. Uji daya lekat dilakukan dengan metode hold-on time menggunakan beban 500 gram sebagai pembebanan standar. Semakin tinggi nilai waktu pelekatan, semakin baik kemampuan adhesi sediaan.



Tabel 3.4. Hasil uji daya lekat

Formula	Daya Lekat (detik)			
	Sebelum	Sesudah penyimpanan 5°C	Sesudah penyimpanan 25°C	Sesudah penyimpanan 37°C)
F1	08.86	08.94	08.91	08.00
F2	09.63	09.71	09.63	09.68
F3	11.01	11.11	11.01	11.00

3.1.5. Uji daya sebar

Pengujian daya sebar emulgel dilakukan untuk menilai kemampuan sediaan menyebar di atas permukaan untuk menentukan kemudahan aplikasi dan kenyamanan penggunaan. Proses pengujian ini dilakukan dalam tiga kondisi, yaitu tanpa beban, dengan beban 50 gram, dan dengan beban 100 gram. Pengujian tanpa beban bertujuan untuk mengetahui daya sebar alami emulgel, sedangkan penambahan beban 50 gram dan 100 gram digunakan untuk mensimulasikan tekanan yang mungkin terjadi saat aplikasi di rongga mulut.

Tabel 3.5. Hasil uji daya sebar

Formula	Beban (gr)	Daya Sebar (cm)			
		Sebelum	Sesudah penyimpanan 5°C	Sesudah penyimpanan 25°C	Sesudah penyimpanan 37°C)
F1	0	5,0	4,6	5,0	5,5
	50	5,5	5,0	5,5	5,8
	100	6,0	5,2	6,0	6,0
F2	0	5,0	5,0	5,0	6,2
	50	5,1	5,1	5,1	6,6
	100	5,5	5,5	5,5	7,0
F3	0	5,3	5,3	5,3	7,1
	50	5,6	5,6	5,6	7,5
	100	6,0	6,0	6,0	7,7

3.1.6. Uji homogenitas

Ketiga formula emulgel menunjukkan karakteristik fisik yang optimal dengan homogenitas yang baik. Hasil pengamatan visual memperlihatkan seluruh sediaan memiliki partikel yang seragam tanpa ditemukannya agregat, butiran, atau gumpalan. Partikel terdispersi dengan baik baik sebelum maupun sesudah penyimpanan pada suhu 5°C, dan 25°C, 37°C.



3.2. Dinamika Kelompok Perlakuan

Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus Wistar jantan dengan berat badan 200–250 gram yang didistribusi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus, termasuk 1 ekor tikus cadangan untuk mengantisipasi potensi drop out selama penelitian. Kelompok perlakuan terdiri atas: aplikasi emulgel MKP 0,25% (Kelompok 1), emulgel MKP 0,5% (Kelompok 2), emulgel MKP 1% (Kelompok 3), asam hialuronat 0,2% sebagai kontrol positif (Kelompok 4), serta kelompok tanpa perlakuan sebagai kontrol negatif (Kelompok 5). Selama periode eksperimen, terjadi dua kasus mortalitas pada hari kedua, masing-masing satu ekor pada Kelompok 1 dan Kelompok 5. Tikus cadangan pada seluruh kelompok tidak digunakan, sehingga total sampel penelitian hingga akhir percobaan berjumlah 33 ekor, dengan masing-masing kelompok terdiri atas 6 ekor tikus. Desain penelitian tetap terjaga keseimbangannya untuk memastikan validitas analisis statistik yang dilakukan.

3.3 Pengukuran Luka pada Setiap Kelompok Perlakuan

Pengukuran ukuran luka dilakukan menggunakan kaliper digital pada hari ke-0, ke-3, dan ke-7 untuk mengevaluasi perkembangan penyembuhan luka setelah pemberian perlakuan. Gambar 3.1 menunjukkan perubahan ukuran luka pada lima kelompok perlakuan yang berbeda selama tujuh hari pengamatan yakni pada hari ke-0, ke-3, dan ke-7. Ukuran luka awal di semua kelompok relatif serupa, berkisar antara 10,09 mm hingga 10,76 mm. Penyembuhan luka pada hari ke 3 mengalami penurunan ukuran pada semua kelompok dengan ukuran terendah pada kelompok emulgel MKP 1% dan tertinggi pada kelompok tanpa perlakuan. Penurunan ukuran luka pada hari ke 7 menunjukkan pola yang serupa pada hari ke 3 yakni tertinggi pada kelompok tanpa perlakuan, sedangkan kelompok emulgel 0.25%, 0,5%, dan asam hialuronat 0,2 persen menunjukkan ukuran luka yang relatif mirip.

	KELOMPOK I EMULGEL 0.25%	KELOMPOK II EMULGEL 0.50%	KELOMPOK III EMULGEL 1%	KELOMPOK IV GENGIGEL	KELOMPOK V Tanpa Perlakuan
HARI KE-0	10.34 mm	10.09 mm	10.14 mm	10.35 mm	10.78 mm
HARI KE-3	7.64 mm	7.11 mm	6.53 mm	7.52 mm	8.98 mm
HARI KE-7	3.92 mm	3.93 mm	3.13 mm	4.01 mm	4.70 mm



baran visual perubahan ukuran luka pada setiap kelompok perlakuan

tabel 3.2.1, pada hari ke-3 setelah pemberian perlakuan, kelompok MKP 1% menunjukkan rerata nilai tertinggi sebesar $35,82 \pm 0,20$,

diikuti oleh Emulgel MKP 0,50% sebesar $29,84 \pm 1,11$, dan Emulgel MKP 0,25% sebesar $28,39 \pm 2,11$. Sementara itu, kelompok kontrol positif yang diberikan asam hialuronat 0,2% memiliki rerata lebih rendah yaitu $26,93 \pm 0,38$, dan kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan) menunjukkan nilai terendah yaitu $15,64 \pm 1,43$. Pada hari ke-7, terjadi peningkatan rerata pada semua kelompok. Emulgel MKP 1% tetap menunjukkan hasil tertinggi dengan rerata $68,73 \pm 0,90$, diikuti oleh kelompok asam hialuronat 0,2% ($59,68 \pm 0,32$), Emulgel MKP 0,50% ($57,67 \pm 0,86$), dan Emulgel MKP 0,25% ($55,06 \pm 0,46$). Menariknya, kelompok tanpa perlakuan juga mengalami peningkatan yang cukup signifikan dengan rerata $55,52 \pm 4,15$, meskipun disertai standar deviasi yang lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan lainnya.

Tabel 3.2.1 Perubahan ukuran luka pada hari ke-3 dan ke-7 untuk setiap kelompok perlakuan.

Kelompok Perlakuan	n	Rerata (%)	SD
Hari ke-3			
Emulgel MKP 0,25%	3	28,39	2,11
Emulgel MKP 0,50%	3	29,84	1,11
Emulgel MKP 1%	3	35,82	0,20
Asam hialuronat 0,2%	3	26,93	0,38
Tanpa Perlakuan	3	15,64	1,43
Hari ke-7			
Emulgel MKP 0,25%	3	55,06	0,46
Emulgel MKP 0,50%	3	57,67	0,86
Emulgel MKP 1%	3	68,73	0,90
Asam hialuronat 0,2%	3	59,68	0,32
Tanpa Perlakuan	3	55,52	4.15

Tabel 3.2.2 Uji Normalitas Data Ukuran Luka

Waktu	Kelompok Perlakuan	n	Min	Max	p-value
Hari ke-3	Emugel MKP 0,25%	3	26,11	30,27	0,973*
	Emugel MKP 0,5%	3	28,91	31,07	0,943*
	Emugel MKP 1%	3	35,60	35,97	0,886*
	Asam hialuronat 0,2%	3	26,58	27,34	0,985*
	Tanpa perlakuan	3	14,01	16,70	0,884*
Hari ke-7	Emugel MKP 0,25%	3	54,57	55,49	0,984*
	Emugel MKP 0,5%	3	57,12	58,67	0,803*
	Emugel MKP 1%	3	67,85	69,66	0,998*
	m hialuronat 0,2%	3	59,32	59,92	0,903*
	oa perlakuan	3	51,71	59,94	0,984*



normalitas data Shapiro wilk ($p > 0,05$)

tes data ukuran luka dilakukan menggunakan metode Shapiro-Wilk
pada setiap kelompok perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7. Hasil uji
pada semua kelompok perlakuan memiliki nilai $p > 0,05$, yang berarti data

berdistribusi normal dan memenuhi asumsi parametrik. Pada hari ke-3, kelompok Emugel MKP 0,25% menunjukkan nilai p sebesar 0,973, sedangkan Emugel MKP 0,5% dan 1% masing-masing sebesar 0,943 dan 0,886. Kelompok asam hialuronat 0,2% memiliki nilai p tertinggi sebesar 0,985, dan kelompok tanpa perlakuan sebesar 0,884. Seluruh nilai ini mengindikasikan distribusi data yang normal di masing-masing kelompok. Pada hari ke-7, semua kelompok juga menunjukkan distribusi normal, dengan nilai p berkisar antara 0,803 (Emugel MKP 0,5%) hingga 0,998 (Emugel MKP 1%). Kelompok tanpa perlakuan tetap menunjukkan distribusi normal dengan nilai p sebesar 0,984, meskipun rentang nilai minimumnya (51,71) hingga maksimum (59,94) relatif lebih lebar dibanding kelompok lain.

Tabel 3.2.3 Perubahan Ukuran Luka Setiap Kelompok Perlakuan dan Kontrol Berdasarkan Periode Waktu

Kelompok Perlakuan	Waktu	N	Rerata (%)	SD	p-value
Emugel MKP 0,25%	Hari ke-3	3	28,39	2,11	0,001*
	Hari ke-7	3	55,06	0,46	
Emugel MKP 0,5%	Hari ke-3	3	29,84	1,11	0,000*
	Hari ke-7	3	57,67	0,87	
Emugel MKP 1%	Hari ke-3	3	35,82	0,20	0,000*
	Hari ke-7	3	68,73	0,91	
Asam hialuronat 0,2%	Hari ke-3	3	26,93	0,38	0,000*
	Hari ke-7	3	59,68	0,32	
Tanpa perlakuan	Hari ke-3	3	15,64	1,43	0,002*
	Hari ke-7	3	55,52	4,15	

*Signifikan dengan uji independent sample t-test ($p < 0,05$)

Tabel 3.2.4 Perbandingan Ukuran Luka Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-3

Kelompok Perlakuan	N	Rerata(%)	SD	p-value
Emugel MKP 0,25%	3	28,39	2,11	0,000*
Emugel MKP 0,5%	3	29,84	1,11	
Emugel MKP 1%	3	35,82	0,20	
Asam hialuronat 0,2%	3	26,93	0,38	
Tanpa perlakuan	3	15,64	1,43	

*Signifikan dengan uji one way anova ($p < 0,05$)

Kelompok yang mendapatkan Emugel MKP 1% menunjukkan rerata ukuran luka terbesar, yaitu $35,82 \pm 0,20$, diikuti oleh Emugel MKP 0,5% ($29,84 \pm 1,11$) dan Emugel MKP 0,25% ($28,39 \pm 2,11$). Kelompok asam hialuronat 0,2% memiliki rerata yang lebih rendah yaitu $26,93 \pm 0,38$, sementara kelompok tanpa perlakuan menunjukkan ukuran $15,64 \pm 1,43$. Hasil ini mengindikasikan bahwa pada hari ke-3, semua MKP maupun asam hialuronat memperlihatkan respons awal luka dibandingkan kelompok tanpa perlakuan. Namun, rerata lebih besar pada kelompok Emugel MKP 1% kemungkinan inflamasi yang masih berlangsung aktif, atau mungkin terkait dengan jaringan yang membutuhkan pengamatan lebih lanjut pada hari-



Tabel 3.2.5 Hasil Uji *Post Hoc* LSD Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-3

	Emugel MKP 0,25%	Emugel MKP 0,5%	Emugel MKP 1%	Asam hialuronat 0,2%	Tanpa perlakuan
Emugel MKP 0,25%		0,189	0,000*	0,187	0,000*
Emugel MKP 0,5%			0,000*	0,018*	0,000*
Emugel MKP 1%				0,000*	0,000*
Asam hialuronat 0,2%					0,000*

*signifikan dg uji *post hoc* LSD ($p < 0,05$)

Berdasarkan hasil uji Post Hoc LSD pada hari ke-3, ditemukan beberapa perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan terhadap ukuran luka ($p < 0,05$). Hasil ini memperkuat temuan uji One Way ANOVA sebelumnya yang menunjukkan perbedaan yang bermakna secara keseluruhan. Kelompok Emugel MKP 1% menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik terhadap seluruh kelompok lainnya ($p = 0,000$), termasuk dibandingkan dengan Emugel MKP 0,25%, 0,5%, asam hialuronat 0,2%, dan kelompok tanpa perlakuan. Ini menunjukkan bahwa Emugel MKP 1% memiliki efek yang paling menonjol terhadap perubahan ukuran luka pada hari ke-3. Kelompok Emugel MKP 0,5% juga menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok asam hialuronat ($p = 0,018$) dan kelompok tanpa perlakuan ($p = 0,000$), namun tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan MKP 0,25% ($p = 0,189$). Kelompok Emugel MKP 0,25% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kelompok MKP 0,5% ($p = 0,189$) maupun asam hialuronat ($p = 0,187$), tetapi berbeda signifikan dengan kelompok tanpa perlakuan ($p = 0,000$).

Tabel 3.2.6 Perbandingan Ukuran Luka Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-7

Kelompok Perlakuan	N	Rerata(%)	SD	p-value
Emugel MKP 0,25%	3	55,06	0,46	0,000*
Emugel MKP 0,5%	3	57,67	0,86	
Emugel MKP 1%	3	68,73	0,90	
Asam hialuronat 0,2%	3	59,68	0,32	
Tanpa Perlakuan	3	55,52	4.15	

*Signifikan dg uji one way anova ($p < 0,05$)

Hasil uji Post Hoc Least Significant Difference (LSD) pada hari ke-7 menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antar beberapa kelompok perlakuan terhadap ukuran luka. Kelompok Emugel MKP 1% menunjukkan hasil yang paling signifikan, dengan perbedaan yang bermakna terhadap seluruh kelompok lainnya,



,25% ($p = 0,000$), MKP 0,5% ($p = 0,000$), asam hialuronat 0,2% ($p = 0,000$). Hal ini menegaskan bahwa konsentrasi MKP penyembuhan luka yang jauh lebih tinggi dibanding kelompok lain. Kelompok Emugel MKP 0,25% menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok MKP 1% ($p = 0,000$) dan asam hialuronat 0,2% ($p = 0,016$), namun tidak berbeda signifikan dengan MKP 0,5% ($p = 0,133$) maupun kelompok tanpa perlakuan ($p = 0,79$). Sementara itu, Emugel MKP 0,5% hanya menunjukkan

perbedaan signifikan terhadap MKP 1% ($p = 0,000$), namun tidak berbeda secara bermakna dibanding kelompok asam hialuronat ($p = 0,238$) dan tanpa perlakuan ($p = 0,208$). Kelompok asam hialuronat 0,2% berbeda signifikan terhadap kelompok tanpa perlakuan ($p = 0,026$), yang menunjukkan bahwa meskipun tidak seefektif MKP 1%, asam hialuronat tetap menunjukkan efek positif terhadap penyembuhan luka.

Tabel 3.2.7 Hasil Uji *Post Hoc* LSD Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-7

	Emugel MKP 0,25%	Emugel MKP 0,5%	Emugel MKP 1%	Asam hialuronat 0,2%	Tanpa perlakuan
Emugel MKP 0,25%		0,133	0,000*	0,016*	0,779
Emugel MKP 0,5%			0,000*	0,238	0,208
Emugel MKP 1%				0,000*	0,000*
Asam hialuronat 0,2%					0,026*

*signifikan dg uji *post hoc* LSD ($p < 0,05$)

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa Emugel MKP 1% merupakan perlakuan paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka hingga hari ke-7, dengan perbedaan bermakna terhadap semua kelompok lain, termasuk kontrol.

3.3. Pengukuran Ekspresi VEGF-A

Pada penelitian ini, ekspresi VEGF-A digunakan sebagai parameter dari tingkat proliferasi sel dan kemampuan regenerasi jaringan. Pengukuran dilakukan pada dua interval waktu, yaitu hari ketiga dan ketujuh setelah perlakuan, hal ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh berbagai formula emugel yang mengandung minyak kayu putih (MKP) dengan variasi konsentrasi. Metode analisis yang diterapkan bersifat kuantitatif. Kadar VEGF-A diukur dalam satuan pikogram per mililiter (pg/ml) untuk memastikan akurasi data. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 3 sampel independen guna meminimalisir variasi dan meningkatkan validitas hasil.

Adapun kelompok perlakuan yang dibandingkan meliputi: emugel MKP dengan tiga tingkat konsentrasi berbeda, yaitu 0,25%, 0,5%, dan 1%, kemudian kelompok kontrol positif yang diberi asam hialuronat 0,2% sebagai pembanding efek regenerasi yang telah teruji, serta kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan apa pun untuk memastikan baseline respons alami jaringan. Seluruh data ekspresi VEGF-A yang terkumpul kemudian dianalisis secara komparatif guna mengidentifikasi perbedaan respons biologis antar kelompok selama periode pengamatan.

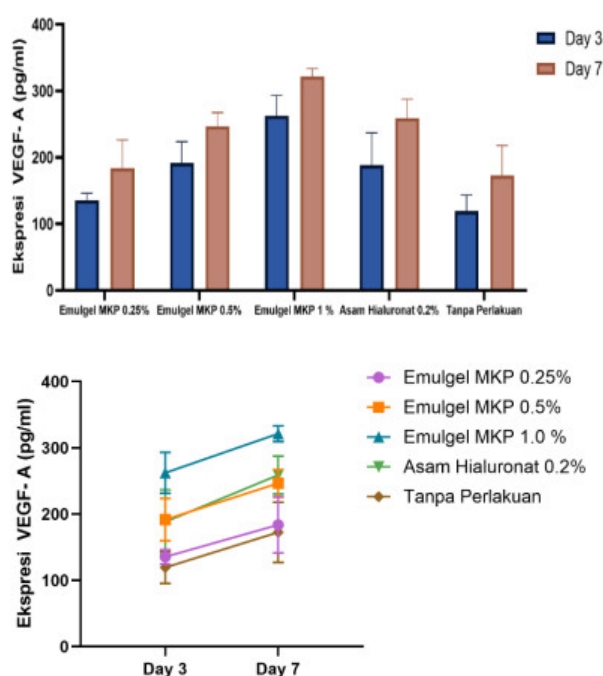
Data yang terdapat pada Tabel 3.3.1 dan Gambar 3.2 menunjukkan tingkat ekspresi VEGF-A pada hari ke-3 dan ke-7 di semua kelompok perlakuan yang diteliti. Pada hari ke-3, kelompok yang diberikan perlakuan Emugel MKP 1% mencatatkan ekspresi VEGF-A paling tinggi, yaitu sebesar 262,39 pg/ml, disusul secara berurutan oleh



Emugel MKP 0,5% dengan nilai 191,64 pg/ml, kelompok asam hialuronat dengan nilai 188,20 pg/ml, kelompok Emugel MKP 0,25% dengan 135,47 pg/ml, dan kelompok kontrol tanpa perlakuan yang hanya mencatatkan 119,42 pg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa Emugel MKP 1% mengalami peningkatan secara konsisten dari hari ke-3 hingga hari ke-7. Peningkatan paling signifikan terjadi pada kelompok perlakuan Emugel MKP 1% dengan nilai yang yakni dari 262,39 pg/ml menjadi

Tabel 3.3.1 Ekspresi VEGF-A pada hari ke-3 dan ke-7 untuk setiap kelompok perlakuan.

Kelompok Perlakuan	n	Rerata(%)	SD
Hari ke-3			
Emulgel MKP 0,25%	3	135,47	10,66
Emulgel MKP 0,50%	3	191,64	31,09
Emulgel MKP 1%	3	262,39	30,95
Asam hialuronat 0,2%	3	188,20	48,72
Tanpa Perlakuan	3	119,42	23,90
Hari ke-7			
Emulgel MKP 0,25%	3	183,69	42,72
Emulgel MKP 0,50%	3	246,68	20,85
Emulgel MKP 1%	3	321,50	11,91
Asam hialuronat 0,2%	3	258,93	28,59
Tanpa Perlakuan	3	172,66	45,24



Gambar 3.2. Chart bar dan chart line yang memperlihatkan perbandingan ekspresi VEGF-A pada hari ke-3 dan ke-7 untuk setiap kelompok perlakuan, yang disajikan menggunakan Microsoft Excel.



Untuk memverifikasi distribusi data statistik parametrik lebih lanjut. Tabel 3.3.2 merupakan tabel uji ekspresi VEGF-A pada seluruh kelompok perlakuan dilakukan uji normalitas data menunjukkan nilai signifikan

($p>0,05$), berarti bahwa data terdistribusi normal dan dapat dilanjutkan dengan uji parametrik yaitu uji *independent sample T-test* dan *one-way ANOVA*

Tabel 3.3.2 Uji Normalitas Data Ekspresi VEGF-A

Waktu	Kelompok Perlakuan	n	Min	Max	p-value
Hari ke-3	Emugel MKP 0,25%	3	125,55	146,75	0,788*
	Emugel MKP 0,5%	3	166,95	227,92	0,393*
	Emugel MKP 1%	3	238,52	297,35	0,397*
	Asam hialuronat 0,2%	3	133,24	226,05	0,409*
	Tanpa perlakuan	3	102,10	146,69	0,296*
Hari ke-7	Emugel MKP 0,25%	3	144,73	229,38	0,739*
	Emugel MKP 0,5%	3	223,83	264,68	0,613*
	Emugel MKP 1%	3	312,16	334,92	0,426*
	Asam hialuronat 0,2%	3	236,07	290,99	0,460*
	Tanpa perlakuan	3	124,99	215,01	0,805*

*Signifikan dengan uji normalitas data Shapiro wilk ($p>0,05$)

Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk memberikan hasil data ekspresi VEGF-A terdistribusi normal ($p>0,05$) pada semua kelompok. Emugel MKP 1% konsisten menunjukkan nilai tertinggi di hari ke-3 yakni nilai min 238,52 dan nilai max 297,35 serta pada hari ke-7 dengan nilai min 312,16 dan max 334,92, kemudian diikuti oleh nilai dari MKP 0,5% dan 0,25%. Pada kelompok kontrol atau tanpa perlakuan menunjukkan nilai terendah dihari ke-3 yakni nilai 102,10 dan nilai max 146,69 serta pada hari ke-7 dengan nilai min 124,99 dan max 215,01. Asam hialuronat 0,2% menunjukkan hasil setara dengan MKP 0,5% pada hari ke-7. Pada hasil uji normalitas ini mengindikasikan hubungan antara dosis-respons antara konsentrasi MKP dan peningkatan VEGF-A. Keterpenuhan asumsi normalitas memungkinkan analisis statistik parametrik lanjutan untuk menguji signifikansi antar kelompok.

Tabel 3.3.3 Perbandingan Ekspresi VEGF-A Setiap Kelompok Perlakuan dan Kontrol Berdasarkan Periode Waktu

Kelompok Perlakuan	Waktu	N	Rerata(%)	SD	p-value
Emugel MKP 0,25%	Hari ke-3	3	135,47	10,66	0,131
	Hari ke-7	3	183,69	42,72	
Emugel MKP 0,5%	Hari ke-3	3	191,64	32,09	0,067
	Hari ke-7	3	246,68	20,85	
Emugel MKP 1%	Hari ke-3	3	262,39	30,95	0,037*
	Hari ke-7	3	321,50	11,91	
Asam hialuronat 0,2%	Hari ke-3	3	188,20	48,72	0,096
	Hari ke-7	3	258,93	28,59	
	Hari ke-3	3	119,42	23,90	0,146
	Hari ke-7	3	172,65	45,24	

dependent sample t-test ($p<0,05$)



bel 3.3.3 menunjukkan bahwa pemberian Emugel MKP secara asi secara signifikan meningkatkan ekspresi VEGF-A. Kelompok unjukkan peningkatan paling nyata dari 262,39% menjadi 321,50%

($p=0,037$), disusul oleh kelompok 0,5% dari rerata 191,64% menjadi 246,68% dan 0,25% memiliki rerata 135,47% menjadi 183,69%. Data ini membuktikan bahwa Emugel MKP 1%, berpotensi kuat sebagai agen terapeutik dalam meningkatkan angiogenesis melalui stimulasi VEGF-A.

Tabel 3.3.4 Perbandingan Ekspresi VEGF-A Antar Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-3

Kelompok Perlakuan	N	Rerata(%)	SD	p-value
Emugel MKP 0,25%	3	135,47	10,66	0,002*
Emugel MKP 0,5%	3	191,64	31,09	
Emugel MKP 1%	3	262,39	30,95	
Asam hialuronat 0,2%	3	188,20	48,72	
Tanpa perlakuan	3	119,42	23,90	

*Signifikan dg uji one way anova ($p<0,05$)

Penelitian menunjukkan perbedaan signifikan ekspresi VEGF-A antar kelompok perlakuan pada hari ke-3 ($p=0,002$). Kelompok Emugel MKP 1% mencatat rerata tertinggi ($262,39\pm30,95$), diikuti oleh MKP 0,5% ($191,64\pm31,09$) dan asam hialuronat 0,2% ($188,20\pm48,72$). Kelompok MKP 0,25% menunjukkan nilai $135,47\pm10,66$, sementara kontrol tanpa perlakuan terendah ($119,42\pm23,90$). Pola ini mengindikasikan hubungan positif antara konsentrasi MKP dengan peningkatan ekspresi VEGF-A sejak hari ke-3.

Tabel 3.3.5 Hasil Uji *Post Hoc* LSD Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-3

	Emugel MKP 0,25%	Emugel MKP 0,5%	Emugel MKP 1%	Asam hialuronat 0,2%	Tanpa perlakuan
Emugel MKP 0,25%		0,056	0,001*	0,069	0,550
Emugel MKP 0,5%			0,021*	0,897	0,019*
Emugel MKP 1%				0,017*	0,000*
Asam hialuronat 0,2%					0,024*

*signifikan dg uji *post hoc* LSD ($p<0,05$)

Berdasarkan uji statistik lanjutan, dapat diamati bahwa berbagai konsentrasi Emugel MKP memberikan pengaruh yang berbeda secara signifikan terhadap ekspresi VEGF-A. Kelompok dengan konsentrasi tertinggi Emugel MKP 1% menunjukkan hasil yang secara statistik sangat berbeda dibandingkan kelompok konsentrasi rendah Emugel MKP 0,25% dan kelompok kontrol, dengan nilai p masing-masing 0,001 dan $<0,001$. Konsentrasi menengah Emugel MKP 0,5% juga memberikan efek yang signifikan terhadap kelompok kontrol ($p=0,019$) dan Emugel MKP 1% ($p=0,021$). Pada kelompok asam hialuronat 0,2% yang menunjukkan efektivitas setara dengan Emugel



, namun tetap berbeda signifikan dengan kelompok Emugel MKP i secara jelas menunjukkan adanya hubungan dosis dan respons, konsentrasi Emugel MKP berhubungan linier dengan peningkatan ngan konsentrasi 1% memberikan hasil optimal.

Tabel 3.3.6 Perbandingan Ekspresi VEGF-A Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-7

Kelompok Perlakuan	N	Rerata(%)	SD	p-value
Emugel MKP 0,25%	3	183,69	42,72	0,001*
Emugel MKP 0,5%	3	246,68	20,85	
Emugel MKP 1%	3	321,50	11,91	
Asam hialuronat 0,2%	3	258,93	28,59	
Tanpa Perlakuan	3	172,66	45,24	

*Signifikan dg uji one way anova ($p < 0,05$)

Berdasarkan analisis statistik one-way ANOVA ($p=0,001$), diperoleh perbedaan yang signifikan dalam ekspresi VEGF-A antar kelompok perlakuan setelah 7 hari intervensi. Kelompok Emugel MKP 1% menunjukkan ekspresi VEGF-A tertinggi ($321,50 \pm 11,91$), diikuti secara berurutan oleh: asam hialuronat 0,2% ($258,93 \pm 28,59$), Emugel MKP 0,5% ($246,68 \pm 20,85$), Emugel MKP 0,25% ($183,69 \pm 42,72$), dan kelompok kontrol ($172,66 \pm 45,24$).

Tabel 3.3.7 Hasil Uji *Post Hoc* LSD Kelompok Perlakuan pada Hari Ke-7

	Emugel MKP 0,25%	Emugel MKP 0,5%	Emugel MKP 1%	Asam hialuronat 0,2%	Tanpa perlakuan
Emugel MKP 0,25%		0,039*	0,000*	0,018*	0,686
Emugel MKP 0,5%			0,018*	0,654	0,019*
Emugel MKP 1%				0,040*	0,000*
Asam hialuronat 0,2%					0,009*

*signifikan dg uji *post hoc* LSD ($p < 0,05$)

Analisis statistik menunjukkan bahwa Emugel MKP 1% secara signifikan lebih efektif dalam meningkatkan ekspresi VEGF-A dibandingkan kelompok dosis rendah ($p=0,000$) maupun kontrol negatif ($p=0,000$). Kelompok MKP 0,5% juga menunjukkan keunggulan dibanding MKP 0,25% ($p=0,039$) dan kontrol ($p=0,019$), tetapi memiliki efek yang setara dengan asam hialuronat 0,2% ($p=0,654$). Asam hialuronat terbukti lebih baik daripada kontrol ($p=0,009$) dan MKP 0,25% ($p=0,018$), meskipun tidak seefektif MKP 1%. Peningkatan konsentrasi Emugel MKP memberikan efek yang semakin kuat, dengan dosis 1% sebagai pilihan paling efektif untuk terapi.

