

**PENGARUH EKSTRAK DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis)
TERHADAP EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR- α* (TNF- α)
PADA ULKUS MULUT (Penelitian *In Vivo*)**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Oleh

Indah Setia Ningrum

31101700042

Kepada

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2021



KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH EKSTRAK DAUN BINAHONG (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis)
TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)
PADA ULKUS MULUT (Penelitian *In Vivo*)**

Yang diperstapkan dan disusun oleh :

Indah Setia Ningrum

31101700042

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 1 September 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Ketua Tim Penguji

Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM

Anggota Tim Penguji I

drg. Rochman Muhyanto, Sp.PM

Anggota Tim Penguji II

drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp.BM

Semarang, 21 DEC 2021
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM

NIK.210100058

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indah Setia Ningrum

NIM : 31101700042

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“Pengaruh Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Ekspresi *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF- α) Pada Ulkus Mulut (Penelitian *In Vivo*)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 12 Desember 2021



(Indah Setia Ningrum)

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indah Setia Ningrum

NIM : 31101700042

Program Studi : Kedokteran Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Alamat Asal : Desa Sumber Mulyo RT 01 RW 08 Kecamatan Buay
Madang Timur Kabupaten OKU Timur, Sumatera Selatan

No Hp/ Email : 085368865652/indahsetianingrum@std.unissula.ac.id

Dengan ini menyerahkan karya tulis ilmiah berupa ~~Tugas Akhir/~~ Skripsi/ ~~Tesis/~~
~~Disertasi~~ dengan judul :

**“Pengaruh Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis)
Terhadap Ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) Pada Ulkus Mulut
(Penelitian *In Vivo*)”**

Kemudian menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialih mendiarkan, dikelola dalam pankalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencerminkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/ Plagiarism dalam karya tulis ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 12 Desember 2021

Yang menyatakan,

(Indah Setia Ningrum)

*Coret yang tidak perlu

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO

“Trying To Make High Goals But Accept However The Result Is”

PERSEMBAHAN

Karya Tulis Ini Dipersembahkan Kepada

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

Dosen Pembimbing Dan Penguji

Kedua Orang Tua, Kakak Dan Adik

Teman-teman FKG UNISSULA Angkatan 2017

Semua Pihak Yang Membantu Dalam Pembuatan Karya Tulis Ilmiah Ini



PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkah, rahmat, hidayah, dan inayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan karya tulis ilmiah. Shalawat serta salam semoga senantiasa terlimpahkan kepada baginda Muhammad SAW yang selalu penulis harapkan syafaatnya karenanya penulis mampu menyelesaikan tugas karya tulis ilmiah.

Untuk keluarga, para sahabat, orang terdekat, dan semua yang mengenal penulis, terima kasih atas kontribusi dalam segala hal yang telah diberikan dengan ikhlas. Penulis merasa bahwa karya tulis ilmiah dengan judul **“Pengaruh Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) *Steenis*) Terhadap Ekspresi *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF- α) Pada Ulkus Mulut (Penelitian *In Vivo*)”** ini bukan merupakan hasil karya tulis penulis seorang, akan tetapi juga merupakan hasil bimbingan dari berbagai pihak.

Penulis juga merasa bahwa dalam karya tulis ilmiah yang telah disusun terdapat banyak kekurangan. Selanjutnya penulis sampaikan banyak terimakasih kepada semua pihak atas segala bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sehingga tugas karya tulis ilmiah penulis dapat terselesaikan. Sebagai rasa syukur, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dan

memberikan izin dalam proses pengambilan data hingga karya tulis ilmiah dapat berjalan lancar,

2. drg. Suryono, S.H., M.M., Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang pada masa bakti tahun 2014 - 2021,
3. drg. Rochman Mujayanto, Sp.PM selaku dosen pembimbing I yang telah membimbing, mengarahkan serta memberikan waktunya untuk menyumbangkan gagasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian,
4. drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp.BM selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing dan membantu menyusun dalam mengarahkan penulisan serta memberi arahan penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian,
5. Dr. drg. Yayun Siti Rochmah, Sp.BM selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan, nasihat, motivasi, kritik dan saran yang membangun dalam penulisan karya tulis ilmiah ini,
6. dr Fikar Arsyad Hakim, Sp.PA, Ibu lilik selaku analis Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS yang telah banyak membantu dan membimbing berjalannya penelitian,
7. Seluruh dosen dan staf karyawan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mendidik, membimbing, dan membantu selama menuntut ilmu di masa pendidikan sarjana kedokteran gigi,

8. Ayah tersayang Drs. Mahfud dan Ibu tercinta Katinem, Am.Keb Selaku orang tua yang selalu memberikan do'a terbaik, kasih sayang, motivasi dalam mendampingi penulis dari awal kuliah hingga tahap penyelesaian karya tulis ilmiah ini. Penulis haturkan banyak terimakasih dan semoga kelak penulis menjadi kebanggan Ayah dan Ibu,
9. drg. Rian Abdul Aziz dan Khafid Abror Al-Madani. Selaku kakak dan adik kandung yang selalu memberikaan do'a, dukungan, membantu dan menjadi motivasi penulis untuk segera menyelesaikan karya tulis ilmiah,
10. Teman-teman seperjuangan FKG UNISSULA 2017 Bunga Clarissa S, Feny Nursyaputri, Tantri Salavia R yang selalu siap membantu dan selalu memberi semangat dan berkenan penulis repotkan. Sahabat-sahabat tercinta Popy Pratiwi, Aura Afifah yang telah menjadi tempat berkeluh kesah. Serta kawan bimbingan saya Aufa Nazila dan Deby Harfiani yang selalu menjadi pendorong dalam penulisan karya tulis ilmiah ini,
11. Teman-teman Xalvudenta FKG yang selalu memberi bantuan semangat dan pengetahuan selama proses belajar di FKG UNISSULA,
12. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, penulis mengucapkan banyak terimakasih.

Akhir kata, penulis memiliki harapan semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kedokteran gigi.

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 12 Desember 2021

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PERSETUJUAN..... | ii |
| SURAT PERNYATAAN KEASLIAN | iii |
| PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH | iv |
| MOTTO DAN PERSEMBAHAN | v |
| PRAKATA..... | vi |
| DAFTAR TABEL..... | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 5 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 5 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 6 |
| 1.5. Orisinalitas penelitian..... | 7 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 9 |
| 2.1. Tinjauan Pustaka | 9 |
| 2.2 Kerangka Teori..... | 26 |
| 2.3 Kerangka Konsep..... | 27 |
| 2.4 Hipotesis..... | 27 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN..... | 28 |
| 3.1. Jenis Penelitian | 28 |
| 3.2. Rancangan Penelitian | 28 |
| 3.3. Variabel | 29 |
| 3.4. Definisi Operasional..... | 29 |
| 3.5. Populasi Penelitian | 30 |
| 3.6. Instrumen, Alat dan Bahan Penelitian | 31 |
| 3.7. Cara Penelitian | 32 |
| 3.1. Tempat dan Waktu Penelitian | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2. Analisis Data dan Hasil | 35 |
| 3.3. Alur Penelitian..... | 36 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 37 |
| 4.1. Hasil..... | 38 |
| 4.2. Pembahasan | 41 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 46 |
| 5.1. Kesimpulan..... | 46 |
| 5.2. Saran..... | 46 |
| DAFTAR PUSTAKA | 47 |
| LAMPIRAN..... | 53 |



DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------|---|----|
| Gambar 2. 1 | Gambaran Klinis Ulkus Traumatikus..... | 11 |
| Gambar 2. 2 | Gambaran Klinis <i>Recurrent Aphthous Stomatitis</i> Jenis Minor | 12 |
| Gambar 2. 3 | Gambaran Klinis <i>Recurrent Aphthous Stomatitis</i> Jenis Mayor..... | 13 |
| Gambar 2. 4 | Gambaran Klinis <i>Recurrent Aphthous Stomatitis</i> Jenis herpetiform 14 | |
| Gambar 2. 5 | Gambaran <i>ANUG</i> | 15 |
| Gambar 2. 6 | Ilustrasi Tahapan dalam Proses Perbaikan Jaringan | 17 |
| Gambar 2. 7 | Tanaman Binahong | 22 |
| Gambar 2. 8 | Kerangka Teori..... | 26 |
| Gambar 2. 9 | Kerangka Konsep | 27 |
| Gambar 3. 1 | Rancangan Penelitian | 28 |
| Gambar 3. 2 | Alur Penelitian..... | 36 |
| Gambar 4. 1 | Gambaran histologi kelompok kontrol negatif..... | 37 |
| Gambar 4. 2 | Gambaran histologi kelompok perlakuan. | 38 |
| Gambar 4. 3 | Gambaran histologi kelompok kontrol positif. | 38 |



DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian | 7 |
| Tabel 4. 1 Rata-Rata Ekspresi <i>TNF-α</i> | 39 |
| Tabel 4. 2 Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas | 40 |
| Tabel 4. 3 Hasil Uji One Way ANOVA | 40 |
| Tabel 4. 4 Hasil <i>Post Hoc Least Significant Difference</i> | 41 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1 Ethical Clearence untuk Prosedur Pewarnaan Immunohistokimia.... | 53 |
| Lampiran 2 Ethical Clearence untuk Prosedur Pembuatan Preparat | 54 |
| Lampiran 3 Surat Izin Penelitian..... | 55 |
| Lampiran 4 Surat Keterangan Selesai Penelitian | 56 |
| Lampiran 5 Hasil Analisis Data Penelitian | 57 |
| Lampiran 6 Dokumentasi | 62 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------|--|
| <i>TGF</i> | : <i>Transforming Growth Factor</i> |
| <i>IL</i> | : <i>Interleukin</i> |
| <i>TNF</i> | : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| <i>IFN</i> | : <i>Interferon</i> |
| <i>ECM</i> | : <i>Extracellular Matrix</i> |
| <i>RAS</i> | : <i>Recurrent Aphthous Stomatitis</i> |
| <i>ANUG</i> | : <i>Acute Necrotising Ulcerative Gingivitis</i> |
| <i>ROS</i> | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| <i>CMC</i> | : <i>Carboxy Methyl Cellulose Sodium</i> |
| <i>VEGF</i> | : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| <i>FGF</i> | : <i>Fibroblast Growth Factor</i> |
| <i>PDGF</i> | : <i>Platelet Derived Growth Factor</i> |
| <i>PBS</i> | : <i>Phosphate Buffer Saline</i> |
| <i>BSA</i> | : <i>Bovine Serum Albumin</i> |



ABSTRAK

Ulkus mulut dapat dialami berbagai jenis kalangan tanpa memandang usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan lokasi tempat tinggal. Rasa tidak nyaman dan sakit yang diakibatkan ulkus dapat diatasi dengan obat antiinflamasi. Gel ekstrak daun binahong memiliki kandungan flavonoid dan saponin yang berperan sebagai antiinflamasi sehingga dapat menyeimbangkan ekspresi *TNF- α* sebagai agen proinflamasi yang kemudian fase inflamasi dapat cepat terlewati. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) 40% terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada penyembuhan ulkus mulut.

Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories post test only*, terdiri dari 6 kelompok yaitu gel ekstrak daun binahong 40%, gel *CMC-Na* dan gel *hyaluronic acid* pada hari ke-3 dan hari ke-5. Sampel penelitian menggunakan blok parafin. Penelitian ini menggunakan uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* dengan hasil data normal dan uji homogenitas dengan uji *Levene Statistic* dengan hasil data homogen dengan nilai $p = 0,179$ ($p > 0,05$).

Data penelitian dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan hasil ekspresi *TNF- α* menunjukkan perbedaan yang signifikan, dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Pada uji antar kelompok dengan *post hoc Least Significant Difference*., diketahui terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok gel ekstrak daun binahong 40% dan kelompok gel *hyaluronic acid* hari ke-5 $p = 0,048$ ($p < 0,05$) dan terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok gel ekstrak daun binahong 40% hari ke-5 dan kelompok gel *CMC-Na* hari ke-5 $p = 0,401$ ($p > 0,05$).

Hasil analisis data menunjukkan pemberian gel ekstrak daun binahong mampu menurunkan ekspresi *TNF- α* , dengan rata-rata pada kelompok gel *CMC-Na* lebih tinggi (41,65) dibandingkan kelompok gel ekstrak daun binahong 40% (36,96). Kesimpulan dari penelitian ini adalah gel ekstrak daun binahong memiliki efek antiinflamasi dan mempercepat penyembuhan ulkus mulut.

Kata Kunci : Gel ekstrak daun binahong, *TNF- α* , Proses Inflamasi

ABSTRACT

*Mouth ulcers can occur in various groups of people regardless of age, gender, occupation, and location of residence. Discomfort and pain caused by ulcers can be treated with anti-inflammatory drugs. Binahong leaf extract gel contains flavonoids and saponins that has a role as anti-inflammatory so that it can balance the expression of TNF- α as a pro-inflammatory agent which then the inflammatory phase can be quickly passed. The purpose of this study is to analyze the extract of binahong leaf (*Anredera cordifolia*) 40% towards the expression of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) for mouth ulcers healing.*

The research design is true experimental laboratories post test only, consists of 6 groups of binahong leaf extract 40% gel, the CMC-Na gel and hyaluronic acid gel day 3 and 5 treatment. The sample of this research used paraffin block. The research used the normality test using Shapiro Wilk with normal data results and homogeneity test using Levene Statistic with homogeneous data results with the value $p = 0,179$ ($p > 0,05$).

The research data analyzed by using One Way ANOVA with the result of expression TNF- α showed significant difference, with the value $p = 0,000$ ($p < 0,05$). In post hoc Least Significant Difference test among groups, there was significance different between extract gel of binahong leaf 40% and hyaluronic acid gel extract day 5 group $p = 0,048$ ($p < 0,05$) and there was no significant difference between extract gel of binahong leaf 40% and CMC-Na gel day 5 $p = 0,401$ ($p > 0,05$).

The results of data analysis showed that binahong leaf extract 40% gel can reduce the TNF- α expression, with mean of CMC-Na gel group was higher (41.65) than the 40% binahong leaf extract gel group (36.96). The conclusion of this research is the binahong leaf extract gel has anti-inflammation effect and boost mouth ulcers healing.

Keywords : *Binahong leaf extract gel, TNF- α , Inflammation Process*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masalah yang sering dijumpai dalam bidang kesehatan gigi dan mulut adalah ulkus. Ulkus merupakan suatu kondisi yang sering terjadi dimasyarakat Indonesia dari berbagai kalangan usia maupun jenis kelamin (Amtha, Marcia and Aninda, 2017). Prevalensi ulkus mulut di Indonesia sekitar 46,3% dari penduduk (Risikesdas, 2018).

Ulkus ditandai dengan hilangnya lapisan epitel dengan terbukanya jaringan ikat dibawahnya yaitu membran basalis maupun sampai lamina propia (Gigi *et al.*, 2019). Ulkus dapat terjadi karena adanya kontak mukosa mulut dengan trauma (Prarono, Adiwirno and Mayasari, 2017). Kondisi trauma yang menyebabkan terbentuknya ulkus yaitu trauma mekanik, termal atau iritasi kimia pada mukosa mulut (Jinbu and Demitsu, 2014).

Proses penyembuhan ulkus melibatkan 3 fase penyembuhan yaitu inflamasi, proliferasi dan maturasi/remodeling (Gonzalez *et al.*, 2016). Keberadaan ulkus pada mukosa mulut akan menyebabkan rasa sakit yang menimbulkan ketidaknyaman penderita dalam melakukan aktivitas, sehingga diharapkan proses penyembuhan ulkus dapat terjadi dalam kurun waktu yang singkat (Myers and Curran, 2014). Rasa sakit dan nyeri terjadi jika ulkus disentuh baik saat makan, berbicara maupun menelan (Khairiati, Martalinda and Bakar, 2018).

Proses penyembuhan ulkus dapat dipercepat dengan adanya pengobatan. Pengobatan yang sering digunakan yaitu dengan mengaplikasikan *triamcinolone acetonide topical* yang merupakan salah satu obat golongan antiinflamasi steroid. *Triamcinolone acetonide topical* berfungsi sebagai agen antiinflamasi dan sudah biasa digunakan (Gani *et al.*, 2015). *Triamcinolone acetonide* mempunyai kelebihan dibandingkan dengan jenis steroid lain karena mempunyai komponen *acetonide* sehingga memudahkan masuknya bahan kedalam jaringan dan menguntungkan bila dipakai secara topikal, namun dalam aplikasi secara topikal juga memiliki beberapa kekurangan (Ferdian and Budiono, 2014). Efek samping yang ditimbulkan dari aplikasi *triamcinolone acetonide* secara topikal pada rongga mulut yaitu rasa gatal, kering dan terbakar pada daerah yang diobati serta terlihat kemerahan dan bengkak (Asmara, 2018).

Proses penyembuhan melibatkan peran penting dari sel-sel inflamasi serta memfasilitasi pembentukan sel baru. Proses inflamasi akan mengaktifasi makrofag dan infiltrasi monosit darah (Bornado *et al.*, 2015). Stimulasi makrofag kemudian akan mengeluarkan sitokin proinflamasi diantaranya adalah *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*). *TNF- α* merupakan mediator proinflamasi yang bermanfaat untuk merangsang sel-sel inflamasi, fibroblast dan sel epitel (Rachmawati, 2017).

TNF- α merupakan mediator proinflamasi yang bermanfaat untuk merangsang sel-sel inflamasi, fibroblast dan sel epitel (Rachmawati, 2017). Kadar *TNF- α* yang tinggi pada ulkus merupakan tanda bahwa

proses inflamasi sedang berlangsung (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019). Turunnya kadar *TNF- α* pada ulkus menandakan bahwa luka semakin membaik sehingga proses inflamasi dapat dengan cepat terlewati (Rachmawati, 2017).

Pemanfaatan tanaman herbal masih sering digunakan sebagai alternatif di Asia terutama Indonesia sekitar 70-80% penduduk (Ardlina, Ismail A.K and Susilowati, 2015). Kondisi Indonesia yang merupakan negara tropis menunjang kekayaan alam sehingga berbagai jenis tanaman dapat tumbuh, salah satunya yaitu tanaman binahong (Sulistiyarsi and Pribadi, 2018). Tanaman binahong dapat menjadi alternatif karena mengandung antiinflamasi, memiliki efek samping yang rendah, lebih ekonomis, tergolong aman dan belum adanya produk daun binahong untuk mendeteksi *TNF- α* (Astuti and Handajani, 2019).

Tanaman binahong sering tumbuh menjalar di pekarangan rumah sebagai tanaman hias (Gusnimar, Veri and Mutiah, 2020). Tanaman binahong mudah untuk ditanam dan didapat di Indonesia yang merupakan daerah tropis, baik di dataran rendah maupun dataran tinggi (Taek, 2018). Perkembangan dan pemanfaatan tanaman binahong layak untuk dijadikan sebagai tanaman obat untuk penyembuhan ulkus karena mudahnya ditanam dan sebagai penggunaan alternatif (Pebri, Rinidar and Amiruddin, 2017).

Pemberian daun binahong dalam bentuk ekstrak etanol pada luka punggung memiliki aktivitas penyembuhan luka (Samirana *et al.*, 2016).

Kemampuan daun binahong dalam penyembuhan luka tidak terlepas dari senyawa aktif yang terdapat pada daun binahong (Pebri, Rinidar and Amiruddin, 2017). Kandungan antiinflamasi yang terdapat didalam daun binahong diantaranya yaitu senyawa saponin dan flavonoid (Utami, Hastuti and Hastuti, 2015).

Saponin memiliki peran dalam proses hemostasis dikarenakan pengaruhnya yang kuat dalam menginduksi agregasi platelet darah (Hasbullah, 2016). Kandungan flavonoid pada daun binahong memiliki kemampuan antiinflamasi dengan mekanisme kerja mencegah adanya penumpukan neutrofil yang berlebihan sehingga proses inflamasi akan ditekan agar pembersihan bakteri dan debris pada area luka tidak berlangsung secara terus menerus (Pariyana *et al.*, 2016). Bentuk sediaan gel ekstrak daun binahong menghasilkan sediaan yang lebih stabil (Ningsi, Leboe and Armaya, 2016).

Peneliti menggunakan kontrol positif dan kontrol negatif. Kontrol positif yang dipilih yaitu *hyaluronic acid*. Pemilihan *hyaluronic acid* sebagai kontrol positif didasari dari seringnya pemakaian *hyaluronic acid* sebagai obat topikal untuk mengurangi rasa nyeri yang diakibatkan ulkus. *Hyaluronic acid* tidak memiliki efek samping, mudah diaplikasikan dan aman (Koray *et al.*, 2016). Pemilihan *CMC-Na* sebagai kontrol negatif dikarenakan *CMC-Na* merupakan basis dari sediaan gel yang mudah diperoleh. *CMC-Na* memiliki kelebihan yaitu tahan terhadap kerusakan akibat faktor fisik, kimiawi dan mikroorganisme sehingga memiliki umur

simpan yang lebih panjang (Widyaningrum, Novitasari and Puspitasary, 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik ingin mengetahui pengaruh gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada proses penyembuhan ulkus mulut pada tikus galur wistar.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) berpengaruh terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada penyembuhan ulkus mulut?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis efek ekstrak gel daun binahong (*Anredera cordifolia*) pada ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) terhadap penyembuhan ulkus mulut.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis efek gel ekstrak daun binahong 40% terhadap ekspresi *TNF- α* pada penyembuhan ulkus mulut tikus wistar jantan.
2. Menganalisis efek gel *hyaluronic acid* dan gel *CMC-Na* terhadap ekspresi *TNF- α* pada penyembuhan ulkus mulut tikus wistar jantan.

3. Menganalisis perbedaan efek gel daun binahong konsentrasi 40% dengan gel *hyaluronic acid* sebagai kontrol positif dan gel *CMC-Na* sebagai kontrol negatif terhadap ekspresi *TNF- α* pada penyembuhan ulkus mulut tikus wistar jantan.

1.4. Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, maka penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat. Adapun manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dibidang kedokteran gigi dan dibidang farmasi tentang gel ekstrak daun binahong. Selanjutnya penelitian ini diharapkan dapat diteruskan untuk pengobatan pada manusia.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi semua pihak, yaitu:

- a. Diharapkan agar masyarakat memiliki opsi pengobatan untuk penyembuhan ulkus pada mukosa mulut.
- b. Bagi penulis, dapat menambah informasi tentang manfaat ekstrak gel daun binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) terhadap penyembuhan ulkus mulut.

1.5. Orisinalitas penelitian

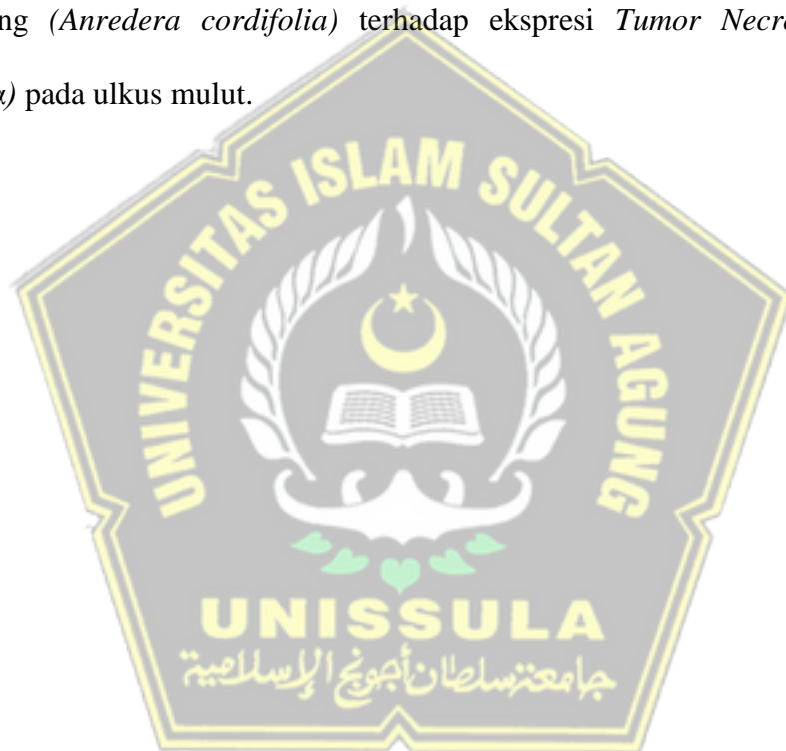
Orisinalitas penelitian berfungsi untuk memastikan bahwa penelitian berasal dari pemikiran peneliti itu sendiri. Berikut dilampirkan tabel orisinalitas penelitian berisi penelitian terdahulu dan perbedaan yang akan dilakukan pada penelitian saat ini:

Tabel 1.1 Perbedaan pengaruh ekstrak daun binahong terhadap ekspresi *TNF α* pada ulkus mulut dengan penelitian terdahulu

| Peneliti | Judul Penelitian | Perbedaan |
|--------------------------------------|---|---|
| (Utami, Hastuti and Hastuti, 2015) | Kualitas Daun Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>) pada Suhu Pengeringan Berbeda | Penelitian ini meneliti tentang kualitas dari daun binahong dan kandungan flavonoid pada daun binahong jika dilakukan pengeringan pada suhu yang berbeda. |
| (Pariyana <i>et al.</i> , 2016) | Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Binahong <i>Anredera cordifolia</i> Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jarak Tepi Luka pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) | Penelitian ini meneliti tentang pengaruh pemberian ekstrak daun binahong dengan kandungan saponin dan flavonoid sebagai antiinflamasi terhadap ketebalan jaringan granulasi dan jarak tepi luka pada penyembuhan ulkus. |
| (Hasbullah, 2016) | Kandungan Senyawa Saponin pada Daun, Batang dan Umbi Tanaman Binahong (<i>Anredera cordifolia</i> (Ten) Steenis) | Peneliti ini meneliti tentang banyaknya kandungan senyawa saponin secara kualitatif dan kuantitatif pada bagian daun, batang dan umbi tanaman binahong yang masih muda dan tua |
| (Pebri, Rinidar and Amiruddin, 2017) | Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi (<i>Vulnus Incisivum</i>) pada Mencit (<i>Mus Musculus</i>) | Penelitian ini meneliti tentang pemberian ekstrak daun binahong dengan konsentrasi yang berbeda terhadap mencit yang diberi perlakuan berupa luka pada punggung dnegan melihat dari pengecilan ukuran luka. |

Perbedaan pengaruh ekstrak daun binahong terhadap ekspresi *TNF- α* pada ulkus mulut dan penelitian terdahulu dijelaskan dalam table yang tertera. Penelitian (Utami, Hastuti and Hastuti, 2015) melihat dari kualitas daun binahong dan kandungan flavonoid jika dilakukan pengeringan pada suhu yang berbeda. Penelitian (Pariyana *et al.*, 2016) mengamati ketebalan jaringan granulai dan jarak tepi luka pada penyembuhan luka setelah diberi ekstrak daun binahong.

Penelitian (Hasbullah, 2016) mengamati kandungan senyawa saponin pada bagian daun, batang dan umbi tanaman binahong ketika masih muda dan saat sudah tua. Penelitian (Pebri, Rinidar and Amiruddin, 2017) melihat dari perubahan ukuran luka pada punggung mencit setelah dilakukan pemberian ekstrak daun binahong. Studi pustaka yang telah dilakukan peneliti terdahulu, diketahui belum ada penelitian mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada ulkus mulut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Kerusakan Jaringan Lunak

a. Luka

Luka merupakan suatu bentuk dari hilangnya kontinuitas epitel dengan atau tanpa adanya kehilangan jaringan ikat dibawahnya (Pandey and Mittal, 2017). Luka akan menyebabkan perubahan berupa gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh (Purnama, Sriwidodo and Ratnawulan, 2016). Luka dapat dikategorikan menjadi luka akut dan kronis berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya (Chhabra *et al.*, 2017).

Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan minimalnya bekas luka (Pandey and Mittal, 2017). Rentang waktu terjadinya luka akut hingga sembuh berlangsung sekitar 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut yaitu faktor eksternal seperti sayatan bedah, terpapar sinar radiasi, tersengat listrik, serta terkena sumber panas (Purnama, Sriwidodo and Ratnawulan, 2016).

Luka kronis merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat dikarenakan gagalnya proses penyembuhan luka berlangsung dalam waktu normal. Waktu penyembuhan luka kronis terjadi lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat

meninggalkan bekas cacat (Chhabra *et al.*, 2017). Salah satu penyebab terjadinya luka kronis adalah kegagalan pemulihan karena kondisi sistemik seperti diabetes melitus (Lei *et al.*, 2019).

b. Ulkus

Ulkus ditandai dengan hilangnya jaringan yang memengaruhi baik epitel maupun jaringan ikat (lamina propia) (Mortazavi *et al.*, 2016). Keberadaan ulkus menimbulkan rasa nyeri yang dapat mengganggu kenyamanan dalam beraktivitas (Myers and Curran, 2014). Tepi ulkus sedikit meningkat dan kemerahan, dengan pseudomembran nekrotik putih (Wardani, Kholifa and Yuletnawati, 2017).

a. Jenis-Jenis Ulkus

1) Ulkus Traumatikus

Ulkus traumatikus disebabkan karena adanya kontak antara mukosa dengan penyebab trauma seperti trauma mekanik, kimia, termal dan elektrik pada mukosa oral (Jinbu and Demitsu, 2014). Trauma mekanik yang paling umum menyebabkan ulkus yaitu mukosa oral tidak sengaja tergigit selama makan, tepi mahkota gigi tajam, dan gigi tiruan yang tidak sesuai (Robinson *et al.*, 2018). Gambaran ulkus traumatikus yang disebabkan oleh faktor mekanik dapat bervariasi sesuai dengan intensitas dan ukuran agen

penyebabnya. Trauma kimia terjadi secara tidak sengaja atau iatrogenik. Agen kausatik dalam kedokteran gigi yang dapat menyebabkan ulkus yaitu etsa, hipoklorit dan *silver nitrate*. Agen kausatik ini dapat menyebabkan ulkus walaupun kontak dengan mukosa dalam waktu yang singkat (Odell, 2017).

Ulserasi akibat trauma termal misalnya dari menelan makanan atau minuman yang sangat panas, dapat terjadi pada bagian mana pun dari mukosa mulut tetapi paling sering mengenai palatal rongga mulut (Robinson *et al.*, 2018). Ulkus traumatikus dapat sembuh dalam beberapa hari setelah dilakukan eliminasi penyebab munculnya ulkus. Jika ulkus belum hilang lebih dari 10 hari tanpa pengurangan ukuran, gejala maupun penyebab lainnya dapat dilakukan biopsi karena kemungkinan adanya penyebab lain yang mempengaruhi (Odell, 2017).



Gambar 2. 1 Gambaran Klinis Ulkus Traumatikus (Robinson *et al.*, 2018)

2) *Recurrent Aphthous Stomatitis*

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) adalah salah satu ulkus oral yang paling umum terjadi di mukosa. Prevalensi

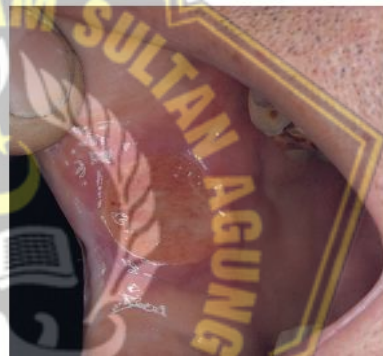
RAS dilaporkan hingga 60% dari populasi (Robinson *et al.*, 2018). *RAS* memiliki tiga bentuk klinis utama yaitu minor, mayor, dan herpetiform (Nurhasanah *et al.*, 2016).

RAS minor terjadi pada 80% atau lebih kasus *RAS*. Kondisi ini ditandai dengan terjadinya ulkus satu sampai lima, dangkal, bulat, atau oval pada area mukosa mulut yang tidak berkeratin (Robinson *et al.*, 2018). Ulkus berdiameter kurang dari 10 mm (umumnya berdiameter sekitar 3-6 mm), dan memiliki dasar abu-abu atau kuning dengan tepi eritematosa (Gambar 2.2). *RAS* minor yang muncul di sepanjang lipatan mukobukal sering tampak lebih panjang. Gejala awal *RAS* minor yaitu rasa terbakar diikuti dengan nyeri hebat dan berlangsung selama beberapa hari. *RAS* minor terkadang terlihat adanya nyeri nodus limfatik submandibula, servikal anterior dan parotis terutama jika ulkus mengalami infeksi sekunder. *RAS* minor biasanya sembuh dalam waktu sekitar 10 hari (Edgar, Saleh and Miller, 2017).



Gambar 2. 2 Gambaran Klinis *Recurrent Aphthous Stomatitis* Jenis Minor (Odell, 2017)

RAS mayor biasanya lebih besar berdimensi lebih dari 10 mm. *RAS* mayor paling umum terjadi di bibir, palatum molle, daerah tonsil, dan orofaring (Robinson *et al.*, 2018). Ciri khasnya berupa ulkus berbentuk seperti kawah, asimetris dan unilateral (Odell, 2017). Gambaran paling mencolok dari *RAS* mayor adalah ukurannya yang besar dan bagian tengahnya yang nekrotik serta cekung dengan tepi yang meradang berwarna merah (Gambar 2.3) (Robinson *et al.*, 2018).



Gambar 2. 3 Gambaran Klinis *Recurrent Aphthous Stomatitis* Jenis Mayor (Odell, 2017)

Jumlah ulkus bervariasi dan memerlukan waktu 4-6 minggu untuk sembuh tergantung pada ukuran ulkus, pengaruh traumatik dan infeksi sekunder. *RAS* mayor biasanya berkembang pada mukosa berkeratin (Odell, 2017). *RAS* mayor mungkin sembuh dengan jaringan parut jika ulkus menimbulkan erosi yang dalam sampai ke jaringan ikat (Tarakji *et al.*, 2015). Penggunaan steroid seperti topikal, intralesi, atau sistemik dapat mempercepat penyembuhan dan

mengurangi jaringan parut yang ditimbulkan (Robinson *et al.*, 2018).

Bentuk yang paling jarang adalah *RAS* herpetiform, yang ditandai dengan ulkus berukuran 1-2 mm multiple (Edgar, Saleh and Miller, 2017). Gambaran khasnya berupa erosi putih abu-abu dengan jumlah yang banyak dengan ukuran seujung kepala jarum yang membesar dan bergabung menjadi satu (Gambar 2.4) (Robinson *et al.*, 2018).



Gambar 2. 4 Gambaran Klinis *Recurrent Aphthous Stomatitis* Jenis herpetiform (Odell, 2017)

Kumpulan beberapa ulkus dapat menghasilkan area ulserasi yang lebih luas dengan garis luar yang tidak teratur. Ulkus jenis ini biasanya sembuh dalam 2-3 minggu (Robinson *et al.*, 2018). Pengobatan *RAS* herpetiform dapat dilakukan dengan pemberian tetrasiklin, baik secara topikal maupun sistemik. Kondisi *RAS* herpetiform sering kali menghilang secara spontan setelah beberapa tahun (Odell, 2017).

3) *Acute Necrotising Ulcerative Gingivitis (ANUG)*

Acute Necrotising Ulcerative Gingivitis (ANUG) merupakan inflamasi akut yang terjadi pada gingiva ditandai dengan pembengkakan yang menimbulkan rasa sakit, pembentukan ulkus dan pengelupasan jaringan nekrotis (Greenwood and Corbett, 2013). Gambaran umum *ANUG* terlihat ulser pada papilla interdental dan menjadi sumber awal timbulnya nyeri, gingiva mudah berdarah dan mulut cenderung bau (Gambar 2.5) (Dios *et al.*, 2017). *ANUG* bisa menimbulkan nyeri yang sangat kuat dan sering dikaitkan dengan demam (Greenwood and Corbett, 2013). Organisme yang biasanya terlibat adalah *Prevotella intermedia*, *Alphahaemolytic streptococci*, spesies *Actinomyces* dan *Spirochaetes* (Aaron and DeBlois, 2021).



Gambar 2. 5 Gambaran *ANUG* ditandai dengan Ulser di Papilla Interdental (Dios *et al.*, 2017)

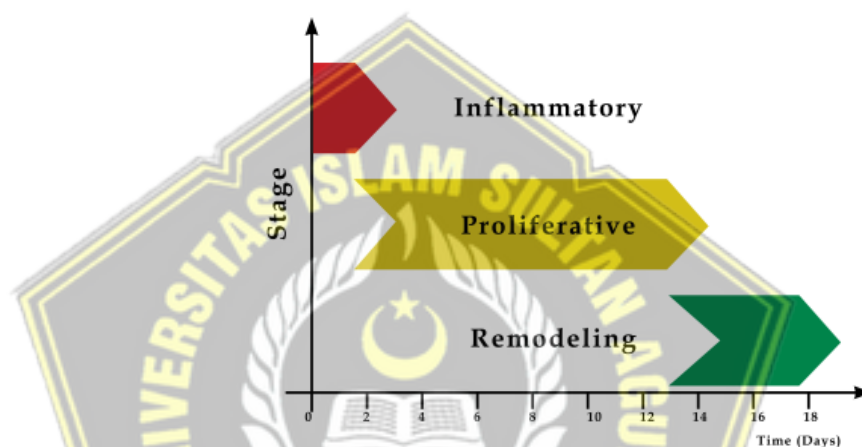
ANUG dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang parah, kehilangan perlekatan dan dapat berkembang menjadi nekrosis periodontitis jika tidak dikontrol dengan baik sejak

dini (Patil, 2017). *ANUG* dapat dimanajemen dengan diagnosis yang adekuat dan fase pengobatan secara berurutan (Syam and Maheswari, 2019). Fase pertama adalah pengobatan akut, tujuannya untuk mencegah perkembangan dari kehilangan jaringan oleh infeksi dan untuk mencegah rasa sakit. Selama kunjungan pertama, debridement superfisial harus dilakukan untuk menghilangkan deposit lunak dan termineralisasi, direkomendasikan penggunaan *ultrasonic scaler (USS)* dengan tekanan minimal (Kwon *et al.*, 2016). Manajemen lainnya dapat dilakukan pemberian antibiotik sistemik karena adanya gejala demam dan malaise yang biasanya menyertai (Aaron and DeBlois, 2021).

Perawatan kebersihan mulut secara mekanis harus dibatasi, seperti menyikat gigi karena dapat menunda penyembuhan dan menyebabkan rasa sakit (Syam and Maheswari, 2019). Alternatif yang dapat dilakukan yaitu kontrol plak secara kimia dengan menggunakan obat kumur berbasis klorheksidin 0,12% hingga 0,2% atau obat kumur dari air hangat yang dicampur dengan dengan 3% larutan hidrogen peroksida (Kwon *et al.*, 2016).

2.1.2. Proses Penyembuhan Jaringan Lunak

Penyembuhan jaringan lunak merupakan suatu proses yang menunjukkan respon seluler dan melibatkan interaksi beberapa sel, *growth factor* dan sitokin (Tottoli *et al.*, 2020). Proses penyembuhan jaringan lunak memiliki 3 fase yang tumpang tindih dari waktu ke waktu yaitu inflamasi, proliferasi dan *remodeling* (Gonzalez *et al.*, 2016).



Gambar 2. 6 Ilustrasi Tahapan dalam Proses Perbaikan Jaringan (Gonzalez *et al.*, 2016)

a. Fase Inflamasi

Fase inflamasi melibatkan hemostasis dan inflamasi dimulai saat jaringan terluka dan berlanjut 4-6 hari (Politis *et al.*, 2016). Respon vaskular yang dihasilkan berupa perdarahan akibat pembuluh darah yang terputus. Perdarahan yang terjadi akan mengaktifkan faktor koagulasi (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019). Koagulasi terdiri dari agregasi dari trombosit dan platelet di jaringan fibrin. Jaringan fibrin akan membangun kembali hemostasis dan membentuk pertahanan terhadap invasi mikroorganisme serta mengatur matriks sementara yang diperlukan untuk migrasi sel (Gonzalez *et al.*, 2016).

Agregasi fibrin akan memicu vasokonstriksi yang bertujuan untuk mengurangi kehilangan darah, namun reaksi ini berlangsung untuk sementara mengurangi perdarahan. Reaksi selanjutnya akan menyebabkan hipoksia, peningkatan dan perubahan pH pada luka yang mengakibatkan relaksasi otot pasif dan menyebabkan perdarahan berlanjut yang kemudian terjadi vasodilatasi (Rodrigues *et al.*, 2019). Pembuluh darah akan melebar diikuti migrasi dari trombosit dan leukosit ke tempat sementara matriks. Degranulasi trombosit akan mengaktifkan komplemen kaskade yang merangsang sel-sel inflamasi dan melisiskan bakteri (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

Jaringan yang mati akan dieliminasi pada tahap inflamasi akhir. Sel radang akut dan neutrofil selanjutnya akan menghancurkan debris dan bakteri yang sudah lisis. Migrasi neutrofil akan menyebabkan peradangan ditandai dengan gejala kalor, tumor, dolor, rubor, dan functio laesa (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019). Sejumlah neutrofil pindah melalui sel-sel endotel yang diaktivasi oleh sitokin proinflamasi seperti *IL-1 β* , *TNF- α* dan *IFN- γ* (Gonzalez *et al.*, 2016).

Makrofag akan menggantikan peran neutrofil yang sudah selesai menjalankan tugasnya (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019). Makrofag kemudian akan berubah menjadi makrofag efferositosis (M2). Makrofag efferositosis (M2) akan mensekresi sitokin antiinflamasi seperti *IL-4*, *IL-10* dan *IL-13* (Rodrigues *et al.*, 2019). Makrofag akan menghasilkan *growth factor* yang menstimulasi proliferasi fibroblast,

produksi kolagen, pembentukan pembuluh darah baru dan proses penyembuhan lainnya (Gonzalez *et al.*, 2016).

b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi bertujuan untuk mengembalikan jaringan pembuluh darah, membentuk jaringan granulasi dan reepitelisasi. Proses proliferasi dimulai dari 48 jam pertama hingga hari ke-14 setelah timbulnya lesi (Gonzalez *et al.*, 2016). Pembentukan pembuluh darah baru untuk menggantikan pembuluh darah yang rusak disebut angiogenesis. Pembuluh darah baru terbentuk dari kapiler-kapiler kecil disekitar pembuluh darah kecil. Kapiler terdiri dari sel endotel yang berperan untuk memproduksi berbagai macam sitokin, misalnya *TGF- β* . *Growth factor* seperti *TGF- β* akan bermigrasi dan membentuk matriks ekstraseluler (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019).

Matriks luka sementara yang terjadi pada fase inflamasi akan digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi terdiri dari sejumlah besar fibroblast, granulosit, makrofag yang bertugas untuk memulihkan struktur dan fungsi yang terluka. Migrasi keratinosit nantinya akan berikatan dengan kolagen tipe 1. Sel keratinosit yang berdiferensiasi menjadi sel epitel akan bergerak menuju tengah luka sehingga migrasi sel akan berhenti dan mulainya pembentukan membran basalis (Landen, Li and Stahle, 2016).

c. Fase *Remodeling*

Fase *remodeling* merupakan tahap akhir dalam penyembuhan luka. Fase *remodeling* dimulai sekitar tiga minggu setelah munculnya luka dan dapat berlangsung selama lebih dari setahun (Gonzalez *et al.*, 2016). Selama fase ini proses yang diaktifkan pada fase sebelumnya akan mengalami apoptosis dan menyisakan daerah yang kaya akan kolagen dan deposisi protein *ECM*. Kolagen tipe III yang terletak di *ECM* secara bertahap akan diganti 6-12 bulan (Tottoli *et al.*, 2020).

2.1.3. Peran *TNF- α* terhadap Penyembuhan Luka

Pertahanan pertama dalam mempertahankan jaringan mukosa ketika trauma terjadi dengan adanya radang atau inflamasi (Putri, 2018). Proses pertahanan tubuh agar terjadi penyembuhan luka memerlukan peran dari mediator proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019). *TNF- α* memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap patogen, virus, bakteri, jamur dan parasit (Akdis *et al.*, 2016).

TNF- α merupakan sitokin utama yang bereaksi ketika terjadi inflamasi akut (Rachmawati, 2017). *TNF- α* berfungsi untuk merangsang sel inflamasi, fibroblast dan epitel. *TNF- α* dihasilkan oleh makrofag tipe 1 yang dapat dijadikan suatu tanda terjadinya proses inflamasi (Gonzalez *et al.*, 2016). Tingginya kadar *TNF- α* dapat menjadi tanda bahwa proses inflamasi sedang terjadi dengan melaksanakan proses pembersihan pada

luka (Primadina, Basori and Perdanakusuma, 2019). Penurunan kadar *TNF- α* dapat memberikan penyembuhan luka dengan merangsang inflamasi dan meningkatkan *growth factor* sehingga tidak secara terus menerus melakukan pembersihan luka dan dapat menuju fase yang selanjutnya yaitu proliferasi (Larjava, 2012).

2.1.4. Potensi Daun Binahong dalam Penyembuhan Luka

a. Definisi Tanaman Binahong

Tanaman binahong merupakan tanaman yang sudah terkenal dan sebenarnya berasal dari Cina yang kemudian menyebar ke Asia Tenggara (Francisco, 2013). Masyarakat menggunakan ekstrak dari tanaman binahong sebagai obat tradisional untuk penyembuhan luka (Purwasih, Safitri and Rahayu, 2018). Tanaman binahong dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan herbal tradisional dari berbagai bagian yang terdapat pada tanaman binahong seperti umbi, daun, batang dan bunga (Ariani, Loho and Durry, 2013).

Bagian dari tanaman binahong yang paling sering digunakan sebagai obat herbal adalah bagian daunnya (Pebri, Rinidar and Amiruddin, 2017). Daun binahong merupakan tumbuhan merambat yang dimanfaatkan sebagai tanaman rambat hias dengan tangkai yang sangat pendek (sessile), tepinya rata, permukaannya licin dan bisa dikonsumsi (Ginanjari, 2019).

Binahong dapat tumbuh dengan baik di tempat dengan paparan cahaya yang banyak seperti daerah tropis di Indonesia (Wardhani, 2016).



Gambar 2. 7 Tanaman Binahong (Ginanjar, 2019)

b. Taksonomi

Klasifikasi dari taksonomi tanaman binahong (Burgumono, 2013) adalah:

| | |
|-------------|---|
| Kingdom | : Plantae |
| Subkingdom | : Tracheobionta |
| Superdivisi | : Spermatophyta |
| Divisi | : Magnoliophyta |
| Kelas | : Magnoliopsida |
| Subkelas | : Hamamelidae |
| Ordo | : Caryophyllales |
| Famili | : Basellaceae |
| Genus | : Anredera |
| Spesies | : <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis |

c. Manfaat dan Kandungan Daun Binahong

Binahong merupakan tanaman yang memiliki berbagai manfaat karena kandungan senyawa yang ada didalamnya yaitu flavonoid, saponin dan alkaloid (Purwasih, Safitri and Rahayu, 2018). Flavonoid dapat meningkatkan vaskularisasi dan menurunkan edema. Flavonoid mempunyai efek antiinflamasi yang menurunkan aktivitas sel radang pada jejas atau luka sehingga nyeri berkurang dan sebagai antioksidan (Paramita, 2016). Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibiotik dengan cara mengganggu kerja dari mikroorganisme seperti bakteri (Francisco, 2013). Fungsi lain dari senyawa flavonoid adalah sebagai antibakteri dengan mekanisme kerjanya yang menghambat fungsi gyrase bakteri sehingga kemampuan replikasi dan translasi bakteri akan terhambat (Asmara, 2018).

Bagian daun, batang, akar tanaman binahong dapat ditemukan senyawa saponin, namun jumlah saponin paling banyak ditemukan pada bagian daun binahong. Saponin dapat berfungsi sebagai antibaktero, antiviral, antitumor dan sebagai hormone steroid yang berperan sebagai zat analgesik dan antiinflamasi (Paramita, 2016). Saponin sebagai antiinflamasi dapat menstimulasi kolagen I yang merupakan suatu protein yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka (Purwasih, Safitri and Rahayu, 2018).

Tanda bahwa proses penyembuhan luka sedang berlangsung dengan banyaknya muncul sel fibroblast pada area ulkus. Fibroblas bekerja untuk mensintesis *ECM*. *ECM* bertugas untuk mengatur proliferasi sel (Pramono, Adiwirno and Mayasari, 2017). Sumber dari fibroblast merupakan sel-sel mesenkimal lokal terutama yang bersangkutan dengan lapisan adventisia, dengan pertumbuhannya disebabkan oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit (Ariani, Loho and Durry, 2013). Peran Alkaloid pada daun binahong dengan cara mengganggu pembentukan peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga tidak terbentuknya lapisan dinding sel secara sempurna dan menyebabkan kematian sel tersebut (Kartika, Andayani and Soelistyowati, 2016).

d. Potensi Daun Binahong Terhadap Penyembuhan Ulkus

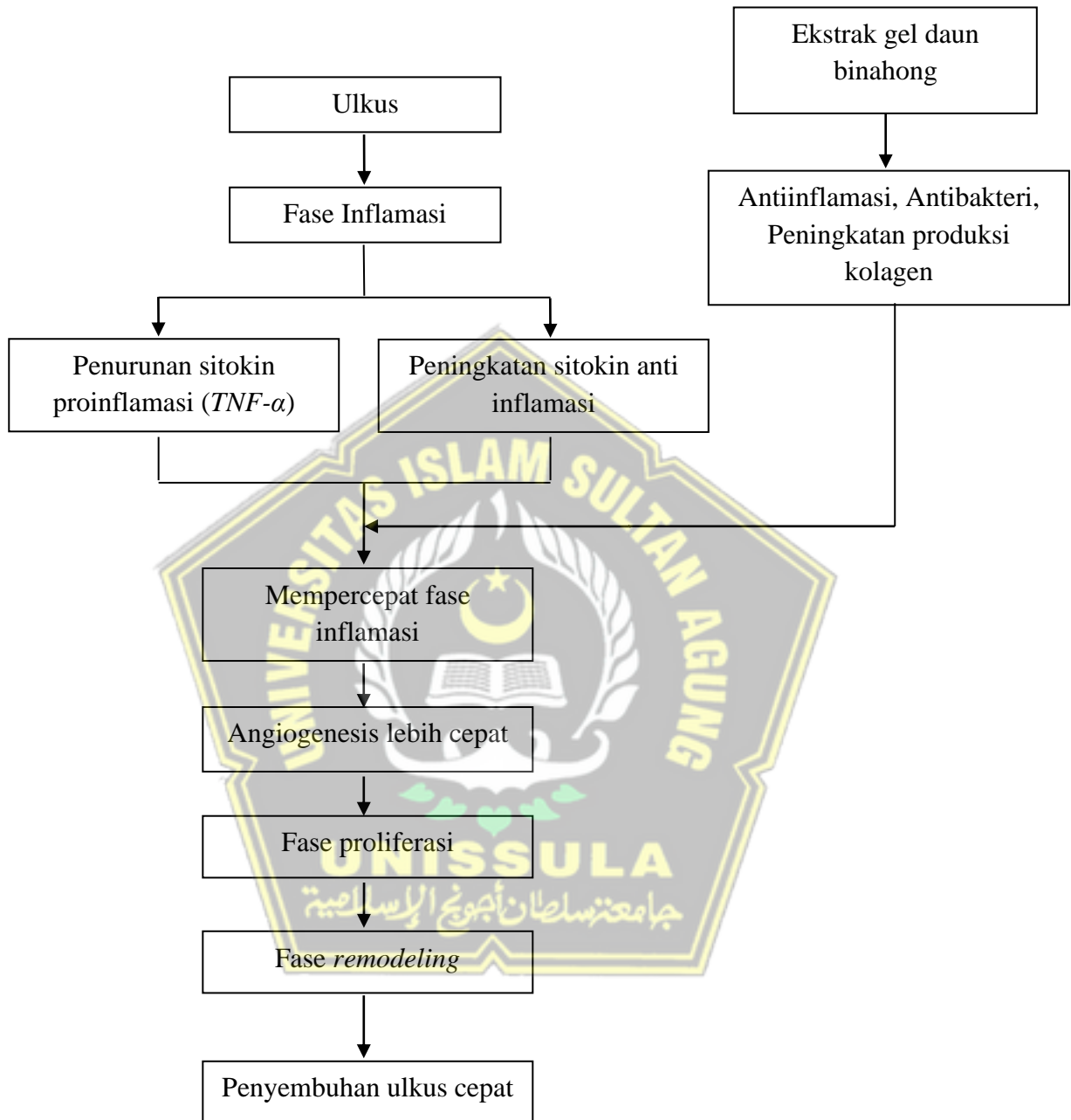
Senyawa flavonoid dalam daun binahong berperan sebagai antiinflamasi dengan menekan proses inflamasi dan dihambatnya produksi leukotrien sehingga mencegah terjadinya penumpukan neutrofil yang tidak diinginkan (Susanti, 2017). Akibat jika leukotrien tersekresi yaitu akan menginduksi *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Aktivitas *ROS* merupakan bagian dari reaksi sistem imun yang dihasilkan oleh neutrofil dan makrofag (Ginanjari, 2019). *ROS* dapat membantu mempercepat pembersihan luka namun munculnya *ROS* yang lain akan

menghambat terjadinya migrasi proliferasi dan ROS dengan kadar yang tinggi dapat merusak jaringan bahkan dapat berubah menjadi neoplasma sehingga proses penyembuhan luka akan terhambat (Pariyana *et al.*, 2016).

Kandungan saponin dalam daun binahong dapat mempercepat penyembuhan ulkus dengan cara meningkatkan produksi kolagen tipe I yang merupakan suatu protein yang penting perannya dalam penyembuhan ulkus (Wardhani, 2016). Peran lain dari saponin yaitu mengatur pergerakan dari sel keratinosit dengan cara meningkatkan produksi *IL-1* dan *TNF* sehingga proses migrasi dan proliferasi sel dapat berjalan dengan cepat. Sel keratinosit merupakan sel yang bertanggung jawab dalam pengecilan ukuran ulkus (Samirana *et al.*, 2016).

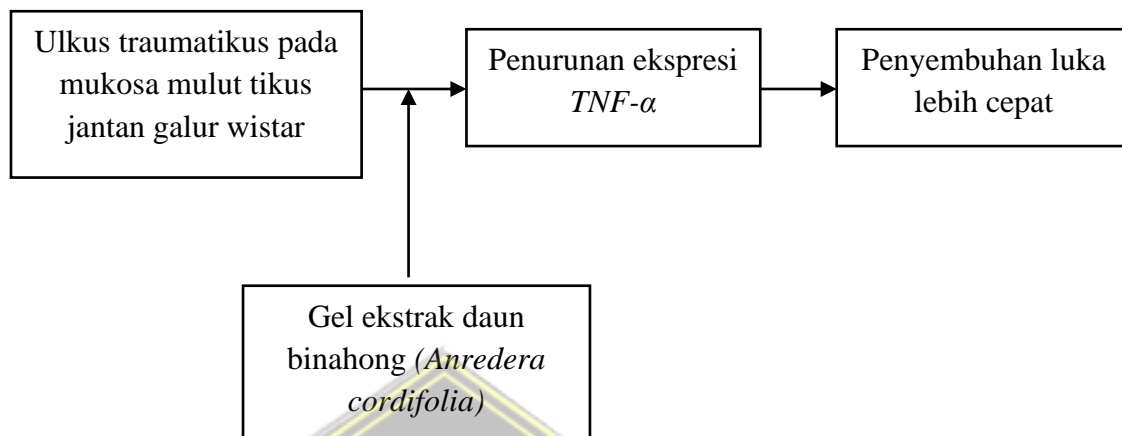
Sorbic acid dan kadar air tinggi juga ditemukan dalam daun binahong. *Sorbic acid* merupakan sumber vitamin C yang melimpah. *Sorbic acid* pada dasarnya dibutuhkan fibroblast untuk memproduksi kolagen sehingga mendukung penyembuhan ulkus menjadi lebih cepat (Khoswanto and Soehardjo, 2018). Fungsi kadar air yang tinggi pada daun binahong akan mendukung proses pertumbuhan jaringan baru atau proses granulasi dan epitelisasi (Pariyana *et al.*, 2016).

2.2 Kerangka Teori



Gambar 2. 8 Kerangka Teori Pengaruh Ekstrak Daun Binahong terhadap Ekspresi *TNF-α* pada Ulkus Mulut

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2. 9 Kerangka Konsep Pengaruh Ekstrak Daun Binahong terhadap Ekspresi *TNF-α* pada Ulkus Mulut

2.4 Hipotesis

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat diambil hipotesis bahwa gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) berpengaruh terhadap ekspresi *TNF-α* pada penyembuhan ulkus traumatikus mukosa mulut tikus jantan galur wistar.

BAB III

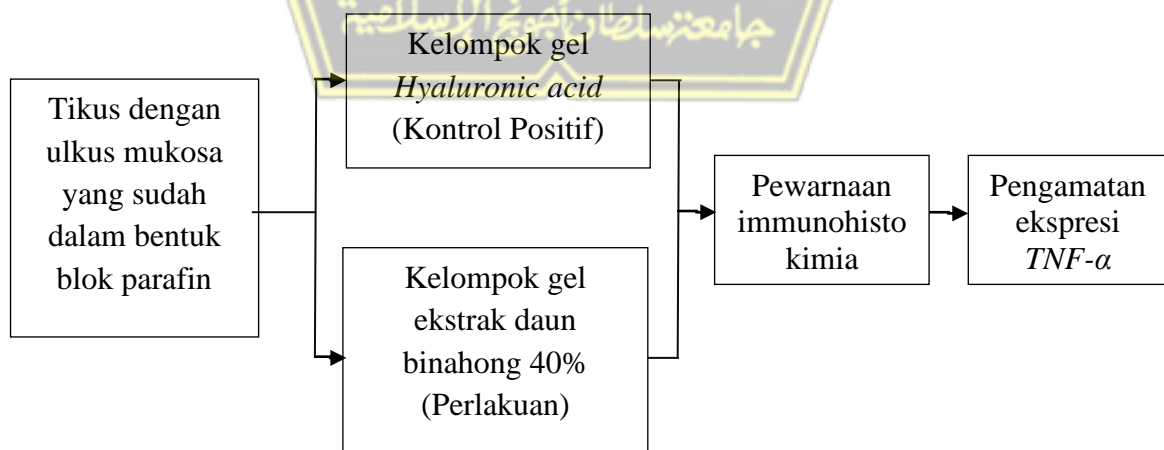
METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik. Penelitian dilakukan untuk mengetahui ekspresi *TNF- α* pada ulkus traumatikus mukosa mulut tikus jantan galur wistar setelah diberi gel ekstrak daun binahong.

3.2. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental laboratories post test only*, dengan tikus galur wistar yang sudah dalam bentuk blok parafin. Pada penelitian ini terbagi menjadi 3 kelompok yaitu satu kelompok blok paraffin gel *hyaluronic acid*[®] (kontrol positif), satu kelompok blok parafin gel *CMC-Na* (kontrol negatif) dan satu kelompok blok parafin dengan perlakuan tikus sebelumnya diberi gel ekstrak daun binahong konsentrasi 40%.



Gambar 3. 1 Rancangan Penelitian Pengaruh Ekstrak Daun Binahong terhadap Ekspresi *TNF- α* pada Ulkus Mulut

3.3. Variabel

3.3.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah suatu bahan regenerasi yang dapat membantu proses penyembuhan luka, yaitu gel ekstrak daun binahong konsentrasi 40%.

3.3.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah ekspresi *TNF- α* .

3.4. Definisi Operasional

3.4.1. Topikal Gel Ekstrak Daun Binahong

Topikal gel ekstrak daun binahong merupakan obat topikal yang kandungannya yaitu ekstrak daun binahong 40% yang dicampur dengan basis gel *CMC-Na*.

3.4.2. Kontrol Positif

Kontrol positif merupakan bahan aktif yang telah diteliti dan diketahui manfaatnya yang digunakan sebagai pembanding pada penelitian ini menggunakan gel *hyaluronic acid*[®].

3.4.3. Kontrol Negatif

Kontrol negatif bisa diartikan sebagai bahan yang digunakan tidak mengandung bahan aktif pada penelitian ini menggunakan gel *CMC-Na*.

3.4.4. Ekspresi *TNF- α* pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus

Penyembuhan ulkus traumatikus adalah proses penyembuhan yang dilihat dari ekspresi *TNF- α* pada sediaan preparat imunohistokimia mukosa

labial tikus setelah pemberian gel ekstrak daun binahong pada hari ketiga dan kelima setelah perlakuan. Pengamatan ekspresi *TNF- α* menggunakan data sekunder berupa blok paraffin dilihat dengan mikroskop *Olympus BX51* dalam skala pembesaran 400x dengan analisis gambar hasil pemotretan 5 bidang pandang preparat, kemudian dianalisis dengan software *image j*. Luas area berwarna coklat pada preparat dihitung dengan *image j* sebagai presentase area (Maulina, 2015).

3.5. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah blok paraffin yang sudah diambil dari sampel tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. Blok paraffin terdiri dari 6 kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah 4 sampel sehingga total sampel terdapat 24 blok paraffin. Adapun 6 kelompok blok paraffin terdiri dari:

K3: Kelompok kontrol negatif 1 (kelompok blok paraffin *CMC-Na* hari ketiga)

K5: Kelompok kontrol negatif 2 (kelompok blok paraffin *CMC-Na* hari kelima)

G3: Kelompok kontrol positif 1 (kelompok blok paraffin *hyaluronic acid*[®] hari ketiga)

G5: Kelompok kontrol positif 2 (kelompok blok paraffin *hyaluronic acid*[®] hari kelima)

B3: Kelompok perlakuan 1 (kelompok blok paraffin ekstrak daun binahong 40% hari ketiga)

B5: Kelompok perlakuan 2 (kelompok blok paraffin ekstrak daun binahong 40% hari kelima)

3.6. Instrumen, Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1. Instrumen Penelitian

Instrumen (alat ukur) penelitian ini adalah ekspresi *TNF- α* pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus wistar yang sudah dalam bentuk blok parafin dengan kelompok gel *hyaluronic acid*[®], gel *CMC-Na* serta gel ekstrak daun binahong 40%.

3.6.2. Alat dan Bahan Penelitian

a. Alat Penelitian

1. Mikrotom
2. Beaker Glass
3. Kapas/Tissue
4. Tissue Casette
5. Poly-L-Lysine Slide
6. Deckglass
7. Mikroskop *Olympus BX51*

b. Bahan Penelitian

1. Formalin Buffer
2. Larutan Xylol
3. Larutan Alkohol Absolut 95%, 80%, 70% , 50%
4. Aquades
5. Blok Parafin
6. *TRIS EDTA* pH 9
7. Metanol H₂O₂

8. Universal Link
9. Hematoxylin
10. Canada Balsam

3.7. Cara Penelitian

3.9.1. Ethical clearance

Pengajuan permohonan izin penelitian kepada Komite Tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang untuk mendapatkan *Ethical Clearance* yang dipergunakan untuk melanjutkan prosedur pewarnaan imunohistokimia dan pembacaan preparat. Adapun lampiran *Ethical Clearance (EC)* No. 285/B.1-KEPK/SA-FKG/VII/2021 (Lampiran 1).

3.9.2. Prosedur pembuatan preparat

Peneliti menggunakan data sekunder berupa blok parafin dengan *Ethical Clearance (EC)* No.244/B.1-KEPK/SA-FKG/XI/2020 (Lampiran 2). Kemudian melakukan pemotongan jaringan pada blok parafin. Proses pemotongan jaringan meliputi pemberian label sesuai nomor spesimen pada gelas obyek. Alat yang digunakan untuk memotong blok parafin yaitu mikrotom.

Waterbath disiapkan pada suhu 40° C. Blok parafin diletakan pada head microtom dan diatur sesuai ketebalan yang dikehendaki. Pemotongan blok parafin dilakukan dengan tebal 4-5 mikron. Sayatan yang didapatkan diletakan pada watherbath agar dapat mengembang dengan baik lalu

tiriskan. Kemudian sayatan diletakkan pada slide *poli-L-lysine* selanjutnya diinkubasi pada suhu 58 °C selama semalam yang bertujuan agar sayatan lebih meerkat pada slide.

Proses penghilangan paraffin disebut dengan deparafinisasi yang bertujuan agar jaringan dapat diberi pewarnaan. Penghilangan paraffin dilakukan dengan cara perendaman dalam larutan Xylol I, II, III, IV masing-masing selama 5 menit dilanjutkan perendaman dalam Alkohol absolut selama 5 menit, Alkohol 95%, 70% dan dicuci dengan aquades selama 5 menit.

3.9.3. Pewarnaan imunohistokimia (Rachmawati, 2017)

- 1) Slide preparat dicuci dengan air mengalir kemudian cuci lagi dengan menggunakan aquades masing-masing selama 5 menit, selanjutnya cuci menggunakan *PBS* pH 7,4 sebanyak 2 kali dan selama 5 menit.
- 2) Retrieval antigen dilakukan pada microwave oven dengan *TRIS EDTA* pH 9 pada suhu 90 °C kemudian dilanjutkan pada suhu rendah hingga menit ke 15.
- 3) Slide yang sudah dingin dicuci menggunakan *PBS* pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 2 kali selanjutnya ditetesi dengan endogenous H₂O₂ 3% selama 20 menit selanjutnya tetesi dengan *blocking serum* selama 10 menit.
- 4) Tiriskan slide kemudian slide preparat diinkubasi dengan antibodi primer merk Bioss *anti rat TNF-α*. Inkubasi pada suhu 4 °C selama

- 18 jam. Cuci dengan *PBS* pH 7,4 2 kali masing-masing selama 5 menit.
- 5) Preparat diinkubasi dengan antibodi sekunder *universal link* selama 1 jam dengan suhu ruang kemudian cuci kembali dengan *PBS* pH 7,4 selama 5 menit sebanyak 2 kali.
 - 6) Slide preparat ditetesi dengan *Strep Avidian Horse Radish Peroxide (SA-HRP)* selama 10 menit kemudian cuci dengan *PBS* pH 7,4 sebanyak 2 kali masing-masing selama 5 menit.
 - 7) Slide preparat ditetesi dengan substrat enzim peroksidase *Diamano Benzidine (DAB)* selama 10 menit kemudian cuci dengan air mengalir selama 10 menit.
 - 8) *Counterstaining* menggunakan *Mayor Hematoxylen* selama 4 menit kemudian cuci dengan air mengalir selama 10 menit kemudian bilas dengan *aquades* dan dikeringkan.
 - 9) Tutup jaringan dengan kaca penutup (*deckglass*) dan lem dengan entelan.

3.9.4. Pembacaan preparat

Pengamatan ekspresi *TNF- α* diketahui dengan analisis gambar hasil pemotretan 5 bidang pandang preparat, kemudian dianalisis dengan *software image j*. Luas area berwarna coklat pada preparat dihitung dengan *image j* sebagai presentase area kemudian diubah menjadi hitam dan putih. Presentase hitam sama dengan luas area coklat atau area positif yang

dibandingkan dengan keseluruhan luas. Area coklat yang luas menunjukkan adanya ekspresi *TNF- α* yang cukup banyak (Rachmawati, 2017).

3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

3.10.1. Tempat penelitian

- a. Prosedur Pembuatan Preparat: Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung
- b. Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia dan Pembacaan Preparat: Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sebelas Maret (UNS)

3.10.2. Waktu Penelitian

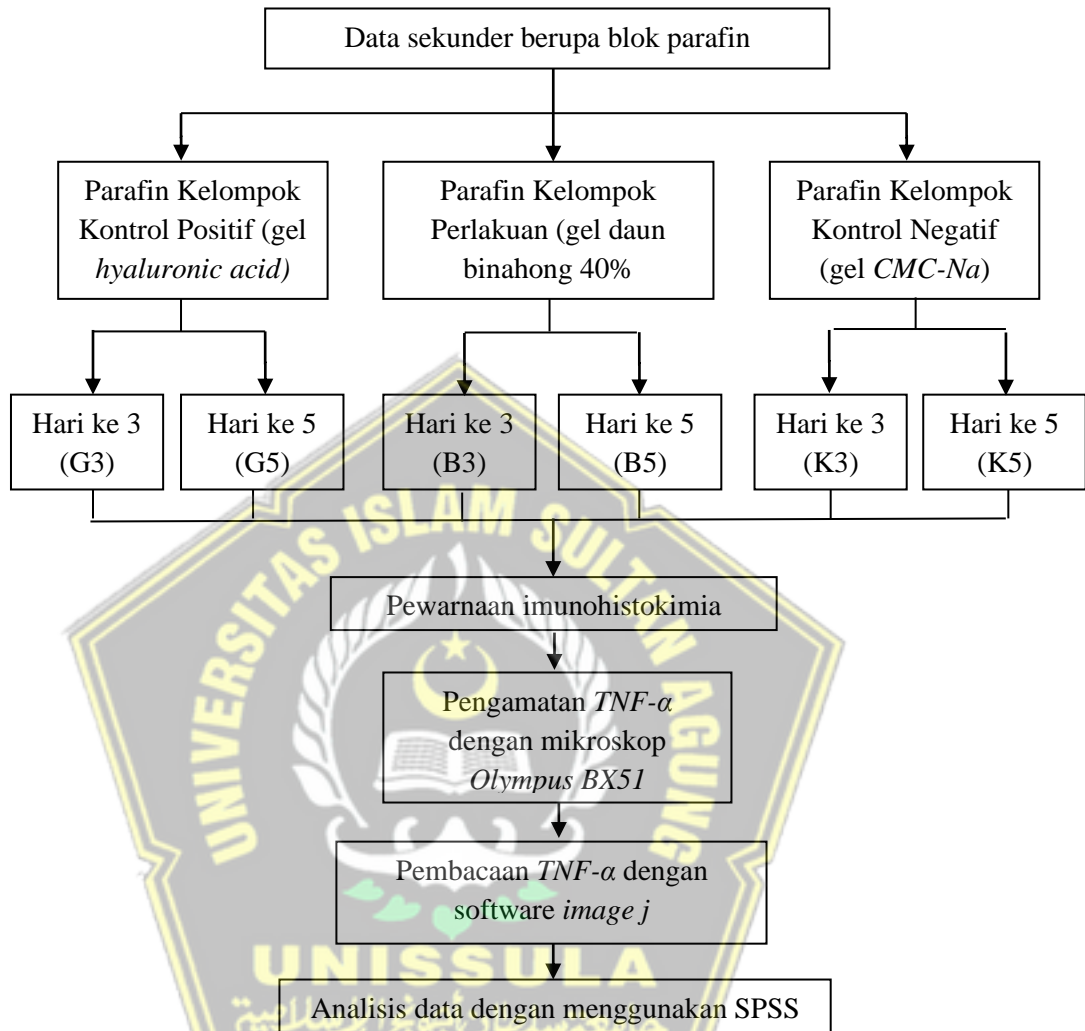
Penelitian dilakukan pada bulan Juni - Juli 2021.

3.2. Analisis Data dan Hasil

Analisis data dilakukan untuk menguji terbuktinya hipotesis yang dibuat berdasarkan hasil penelitian. Data yang ada ditentukan skala pengukurannya, yakni skala kategorik (nominal) untuk variabel bebas dan skala numerik (rasio) untuk variabel terikat. Jenis penelitian berikut ialah penelitian komparatif. Uji normalitas yang digunakan *Shapiro Wilk* (jumlah sampel <50 per kelompok). uji homogenitas dilakukan dengan uji *Levene Statistic*.

Uji normalitas menunjukkan hasil $\text{asympt sig} > 0.05$, berarti data normal serta homogen. Kemudian data dianalisis dengan *One Way Anova*, yang diteruskan menggunakan uji *Post Hoc Least Significant Difference*.

3.3. Alur Penelitian



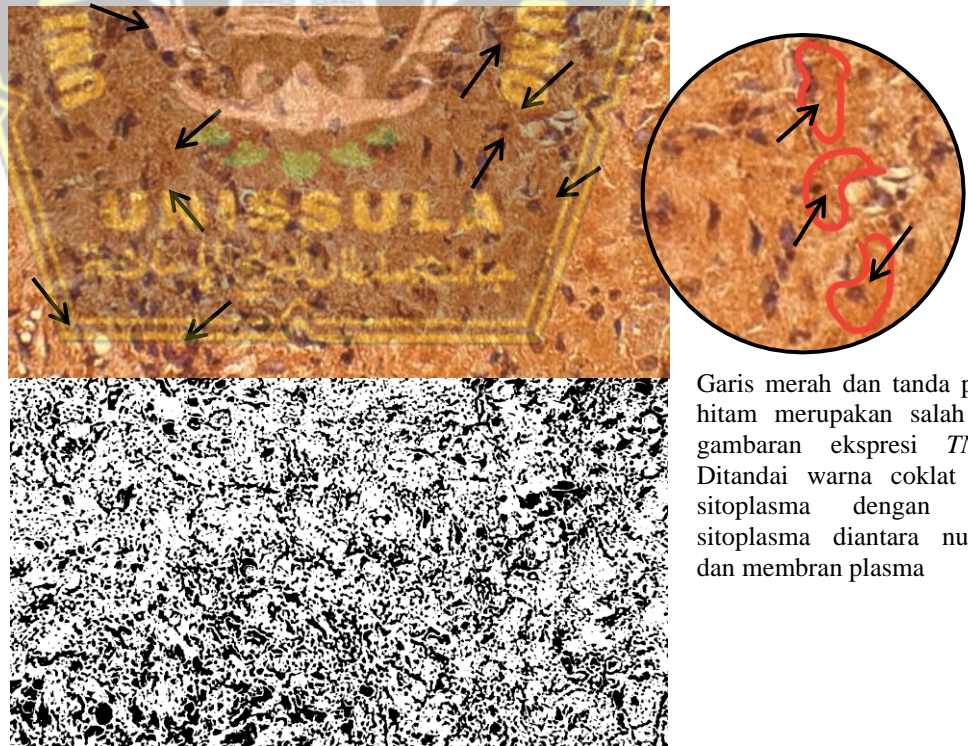
Gambar 3. 2 Alur Penelitian Pengaruh Ekstrak Daun Binahong terhadap Ekspresi $TNF-\alpha$ pada Ulkus Mulut

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

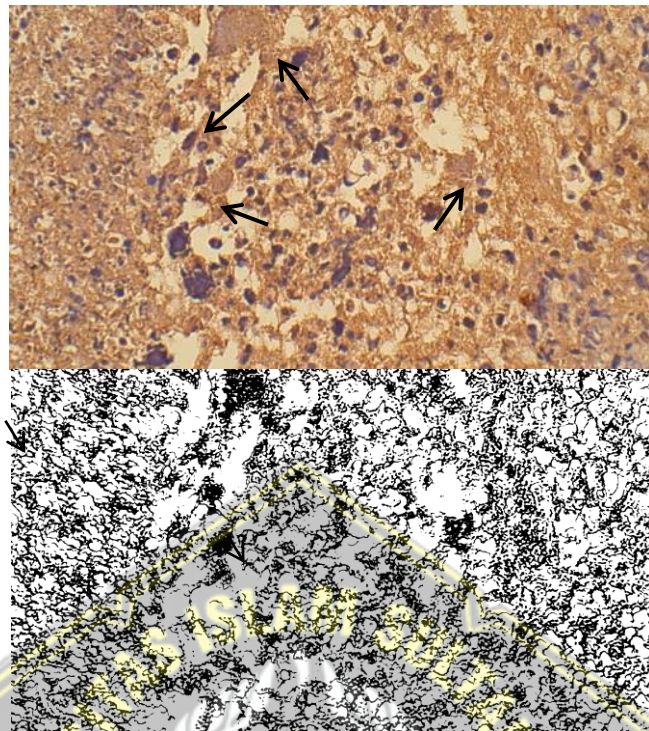
4.1. Hasil

Hasil penelitian terkait pengaruh efek gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) 40% terhadap ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) ulkus mulut pada tikus wistar. Pada penelitian ini data berupa hasil pembacaan ekspresi *TNF- α* pada 5 bidang lapang pandang preparat. Analisis presentase luas area positif atau area coklat dengan menggunakan *software image j*. Luas area positif atau luas area berwarna coklat akan diidentifikasi dengan *software image j* dan diubah menjadi hitam dan putih. Presentase hitam sama dengan luas area coklat atau area positif yang dibandingkan dengan keseluruhan luas. Setelah itu, diambil rata-rata setiap kelompok seperti pada gambar 4.1.

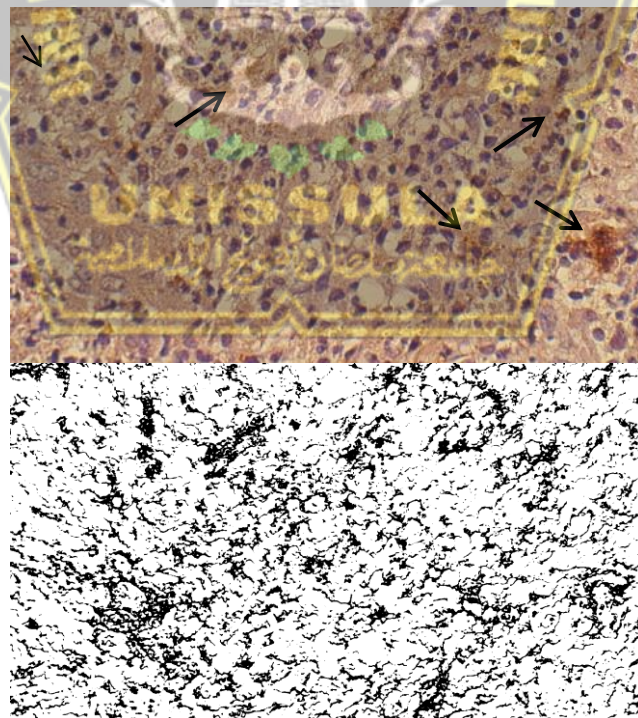


Garis merah dan tanda panah hitam merupakan salah satu gambaran ekspresi *TNF- α* . Ditandai warna coklat pada sitoplasma dengan letak sitoplasma diantara nukleus dan membran plasma

Gambar 4. 1 Gambaran histologi kelompok kontrol negatif *CMC-Na*. Luas Ekspresi *TNF- α* dilihat dari warna coklat pada sitoplasma, tanda panah merupakan gambaran sebagian sel yang terekspresi yaitu *TNF- α*



Gambar 4. 2 Gambaran histologi kelompok perlakuan gel ekstrak daun binahong 40%. Luas Ekspresi *TNF- α* dilihat dari warna coklat pada sitoplasma, tanda panah merupakan gambaran sebagian sel yang terekspresi yaitu *TNF- α* .



Gambar 4. 3 Gambaran histologi kelompok kontrol positif gel *hyaluronic acid*. Luas Ekspresi *TNF- α* dilihat dari warna coklat pada sitoplasma, tanda panah merupakan gambaran sebagian sel yang terekspresi yaitu *TNF- α* .

Hasil penelitian efek gel ekstrak daun binahong terhadap ekspresi *TNF- α* disajikan di tabel 4.1 :

Tabel 4. 1 Rata-rata ekspresi *TNF- α*

| Kelompok | Jumlah sampel | Rata-rata | Standar deviasi |
|---|----------------------|------------------|------------------------|
| Gel CMC-Na hari ke-3 (K3) | 4 | 41,66 | 5,59 |
| Gel CMC-Na hari ke-5 (K5) | 4 | 39,39 | 5,06 |
| Gel ekstrak Daun Binahong 40% hari ke-3 (B3) | 4 | 36,97 | 4,23 |
| Gel ekstrak Daun Binahong 40% hari ke-5 (B5) | 4 | 33,16 | 11,48 |
| Gel hyaluronic acid hari ke-3 (G3) | 4 | 30,77 | 10,49 |
| Gel hyaluronic acid hari ke-5 (G5) | 4 | 29,86 | 17,63 |

Berdasarkan tabel 4.1, dapat diketahui bahwasanya nilai rata-rata ekspresi *TNF- α* pada kelompok yang diberi gel ekstrak daun binahong 40% lebih rendah dibandingkan dengan kelompok CMC-Na sebagai kontrol negatif. Jumlah rata-rata ekspresi *TNF- α* pada kelompok perlakuan hari ketiga adalah 36,97 sedangkan pada kelompok perlakuan hari kelima adalah 33,16. Jumlah rata-rata ekspresi *TNF- α* pada kelompok kontrol negatif hari ketiga adalah 41,66 sedangkan pada kelompok kontrol negatif hari kelima adalah 39,39 dimana nilai ini merupakan rata-rata tertinggi untuk tiap-tiap kelompok. Jumlah rata-rata ekspresi *TNF- α* pada kelompok kontrol positif hari ketiga adalah 30,77 sedangkan pada kelompok kontrol positif hari kelima adalah 29,86 dimana nilai ini merupakan rata-rata terendah untuk tiap-tiap kelompok.

Data hasil penelitian pengaruh ekstrak daun binahong 40% terhadap ekspresi *TNF- α* yang diperoleh kemudian dilakukan analisis statistik. Diawali dengan uji normalitas serta uji homogenitas yang di sajikan di tabel Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas

| | Kelompok | <i>Shapiro-wilk</i> | <i>Levene Test</i> |
|---|---|---------------------|--------------------|
| Ekspresi <i>TNF-α</i> | Gel Ekstrak Daun Binahong 40% hari ke-3 | .434 | .179 |
| | <i>CMC-Na</i> hari ke-3 | .172 | |
| | Gel Hyaluronic acid hari ke-3 | .756 | |
| | Gel Ekstrak Daun Binahong 40% hari ke-5 | .777 | |
| | <i>CMC-Na</i> hari ke-5 | .745 | |
| | Gel Hyaluronic acid hari ke-5 | .340 | |

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk Test* pada seluruh kelompok diperoleh nilai signifikansi ($p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa data berdistribusi normal. Uji homogenitas menggunakan *Levene Test* memperoleh nilai ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan distribusi seluruh data kelompok homogen.

Berdasarkan hasil uji normalitas dan uji homogenitas, penelitian ini dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* sebagai uji komparatif variabel numerik lebih dari dua kelompok.

Tabel 4. 3 Hasil Uji One Way ANOVA

| | Asymp Sig |
|-----------------------|-----------|
| <i>Between Groups</i> | .000 |

Data tabel 4.3 memperlihatkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) sehingga memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan gel ekstrak daun binahong 40% hari ke-3 dan ke-5, kelompok kontrol negatif *CMC-*

Na hari ke-3 dan ke-5, dan kelompok kontrol positif gel *hyaluronic acid* hari ke-3 dan ke-5. Selanjutnya dilakukan uji *post hoc Least Significant Difference* guna mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan Tabel 4.4 :

Tabel 4. 4 Hasil *Post Hoc Least Significant Difference*

| Kelompok Perlakuan | Kelompok Kontrol | Asymp Sig |
|--|---|-----------|
| Gel ekstrak daun binahong 40% hari ke 3 | Gel <i>CMC-Na</i> hari ke 3 (Kontrol negatif) | 0,525 |
| | Gel <i>Hyalutonic acid</i> hari ke 3 (Kontrol positif) | 0,001 |
| Gel ekstrak daun binahong 40% hari ke 5 | Gel <i>CMC-Na</i> hari ke 5 (Kontrol negatif) | 0,401 |
| | Gel <i>Hyaluronic acid</i> hari ke 5 (Kontrol positif) | 0,048 |

Hasil uji *post hoc Least Significant Difference* pada tabel 4.4 memperlihatkan adanya perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok perlakuan gel ekstrak daun binahong 40% dengan kontrol negatif *CMC-Na* pada hari ke-3 dan ke-5. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan gel ekstrak daun binahong 40% dengan kontrol positif gel *hyaluronic acid*.

4.2. Pembahasan

Daun binahong merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki berbagai manfaat dan digunakan pada berbagai tujuan medis salah satunya yaitu pada proses penyembuhan luka (Rohani and Purwoko, 2021). Ketersediaan tumbuhan binahong mudah untuk diperoleh maupun ditanam, binahong dapat tumbuh pada semua jenis tanah mulai dari dataran rendah sampai tinggi. Tanaman binahong tidak memerlukan pengolahan lahan yang spesifik karena dapat tumbuh di halaman atau pekarangan rumah sebagai tanaman hias maupun obat. Tanaman

binahong tumbuh optimal pada suhu berkisar antara 16-27°C, kelembaban 70-100% dan penyinaran matahari 70-100% (BPOM, 2016).

Daun binahong memiliki berbagai macam komponen aktif seperti flavonoid, saponin, alkaloid, fenol, dan terpenoid (Wardhani, 2016). Daun binahong juga memiliki kandungan *sorbic acid* dan kadar air yang tinggi. *Sorbic acid* dalam daun binahong merupakan sumber vitamin C yang melimpah. *Sorbic acid* pada dasarnya dibutuhkan fibroblast untuk memproduksi kolagen sehingga mendukung proses penyembuhan ulkus (Khoswanto and Soehardjo, 2018). Kadar air pada daun binahong dipengaruhi oleh perlakuan suhu pengeringan. Proses pengeringan daun binahong dalam pembuatan ekstrak akan menyebabkan hilangnya kadar air dalam bentuk penguapan, karena pada saat daun dikeringkan air akan menguap berdifusi melalui permukaan daun ke udara (Utami, Hastuti and Hastuti, 2015).

Senyawa aktif yang paling banyak ditemukan pada tanaman binahong adalah saponin. Saponin dapat dijumpai diseluruh bagian tanaman binahong seperti bagian daun, batang, umbi dan akar. Kadar senyawa saponin yang paling tinggi terletak pada bagian daun binahong (Wardhani, 2016). Daun binahong memiliki peran sebagai agen antiinflamasi dengan kandungan senyawa kimia yang dimiliki yaitu saponin, flavonoid dan kadar air yang tinggi (Susanti, 2017). Kadar air yang tinggi dapat menjaga area ulkus dalam keadaan lembab. Keadaan lembab dibutuhkan dalam proses penyembuhan ulkus karena keseimbangan kelembaban luka akan merangsang aktivitas keratinosit. Gel ekstrak daun binahong dapat digunakan sebagai pengobatan topikal yang cocok digunakan pada luka luar seperti penyembuhan ulkus (Wardhani, 2016).

Kandungan saponin dalam daun binahong dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus karena mampu meningkatkan produksi kolagen tipe I. Kolagen tipe I merupakan suatu protein yang berperan dalam proses awal penyembuhan ulkus (Khoswanto & Soehardjo, 2018). Mekanisme kerja dari saponin dengan menghambat kerja enzim siklooksigenase dengan cara mengkatalisis reaksi asam arakidonat menjadi senyawa endoperoksidase. Siklooksigenase berperan dalam pembentukan prostaglandin, karena kerja dari sikooksigenase dihambat maka sintesis prostaglandin akan menurun dan menurunkan ekspresi dari *TNF- α* sehingga reaksi radang akan menjadi lebih singkat dan mempercepat proses penyembuhan (Fajriansyah, 2016).

Proses penyembuhan ulkus di fase inflamasi melibatkan peran leukotriene. Leukotrien yang tersekresi akan menginduksi *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Aktivitas dari *Reactive Oxygen Species (ROS)* merupakan bagian dari sistem imun yang dihasilkan oleh neutrofil dan makrofag (Ginjar, 2019). *Reactive Oxygen Species (ROS)* dapat membantu mempercepat pembersihan luka dari serangan bakteri, namun konsentrasi yang rendah dari *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang lainnya akan menghambat migrasi proliferasi sehingga dapat menghambat penyembuhan luka (Pariyana et al., 2016).

Pemberian daun binahong pada area ulkus akan berperan sebagai antiinflamasi yang merupakan salah satu efek yang diberikan oleh senyawa flavonoid. Flavonoid memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik dan antikarsinogenik didukung dengan kemampuannya untuk memodulasi fungsi enzim seluler utama. Flavonoid juga berperan sebagai inhibitor kuat untuk

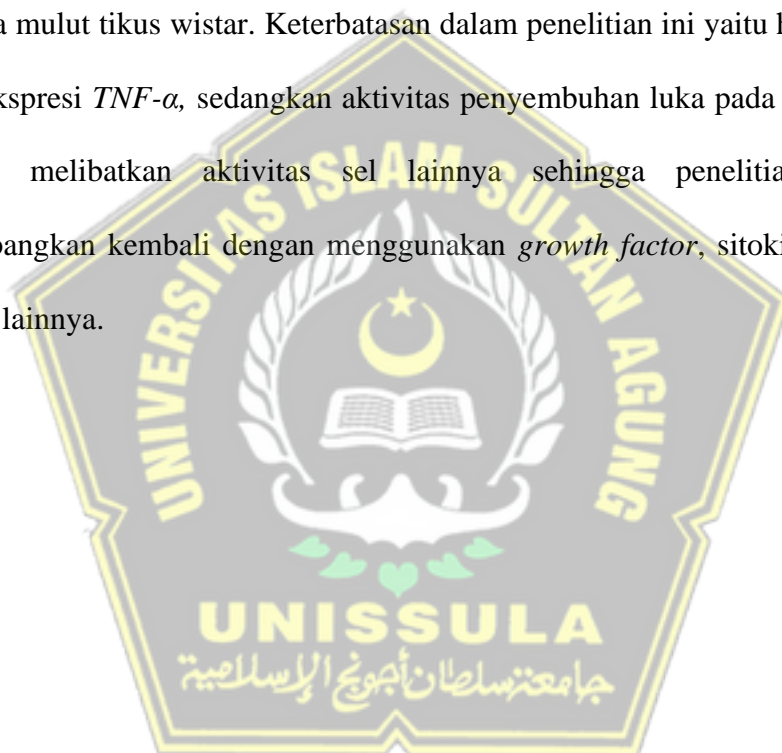
beberapa enzim seperti *xanthine oxidase* (XO), *cyclo-oxygenase* (COX), *lipxygenase* dan *phosphoinositide 3-kinase* (Panche, Diwan and Chandra, 2016). Flavonoid dalam daun binahong berperan sebagai antiinflamasi dengan cara penghambatan pada produksi leukotrien dapat menekan proses inflamasi dengan mencegah penumpukan neutrofil yang berlebihan sehingga terjadi penurunan rata-rata daerah ekspresi *TNF- α* (Ali & Aznam, 2018).

Hasil penelitian berikut menunjukkan gel ekstrak daun binahong 40% mampu menurunkan ekspresi *TNF- α* pada penyembuhan ulkus mulut tikus wistar. Hal tersebut dapat diamati dari rata-rata daerah ekspresi *TNF- α* pada kelompok kontrol negatif lebih tinggi dibanding rata-rata daerah ekspresi *TNF- α* pada kelompok perlakuan. Luas rata-rata ekspresi *TNF- α* kelompok kontrol negatif *CMC-Na* hari ketiga 41,65 dan luas rata-rata ekspresi *TNF- α* pada kelompok perlakuan gel ekstrak daun binahong 40% hari ketiga 36,96. Berdasarkan hasil tersebut, terjadi penurunan ekspresi *TNF- α* setelah diberi perlakuan pemberian gel ekstrak daun binahong 40% jika dilihat dari rata-rata ekspresi *TNF- α* dibandingkan dengan pemberian gel *CMC-Na* sebagai nilai acuan normal penyembuhan ulkus.

Penurunan *TNF- α* terjadi karena ekstrak daun binahong memiliki senyawa kimia flavonoid yang mampu menekan produksi leukotriene sehingga sel radang pada ulkus akan mengalami penurunan (Susanti, 2017). Cara kerjanya dengan menghambat ekspresi *COX-2* dengan mekanisme menghambat aktivasi NF κ B sehingga menghambat sintesis *TNF- α* . Penghambatan sintesis *TNF- α* menyebabkan berkurangnya rangsangan pada fosfolipid membran sel, sehingga

asam arakhidonat tidak dibebaskan dari fosfolipid membran sel oleh aktivasi fosfolipase. Keadaan ini menyebabkan berkurangnya sintesa protein *COX-2* dan biosintesis prostaglandin berkurang sehingga respon inflamasi berkurang (Kusumastuti, Handajani and Susilowati, 2014).

Hasil penelitian ini menunjukkan gel ekstrak daun binahong 40% menurunkan ekspresi *TNF- α* pada fase inflamasi proses penyembuhan ulkus mukosa mulut tikus wistar. Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu hanya terfokus pada ekspresi *TNF- α* , sedangkan aktivitas penyembuhan luka pada fase inflamasi banyak melibatkan aktivitas sel lainnya sehingga penelitian ini dapat dikembangkan kembali dengan menggunakan *growth factor*, sitokin maupun sel radang lainnya.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian berikut, kesimpulan yang didapatkan :

1. Gel ekstrak daun binahong (*Androdera cordifolia*) 40% mempunyai efek guna mengurangi waktu proses inflamasi dengan mengurangi ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) dan sebagai antiinflamasi pada penyembuhan ulkus mulut tikus wistar.
2. Gel *hyaluronic acid* memiliki hasil rata-rata tertinggi dalam mengurangi ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada penyembuhan ulkus mulut tikus wistar.

5.2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait pengaruh ekstrak daun binahong terhadap mediator inflamasi lain pada proses penyembuhan ulkus mulut.
2. Perlunya dijalankan penelitian lanjutan terkait pengaruh ekstrak daun binahong terhadap penyembuhan ulkus mulut dalam berbagai tambahan kondisi penyakit penyerta.
3. Perlunya dijalankan penelitian lanjutan terkait kandungan binahong yang spesifik dapat menurunkan ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*) pada proses penyembuhan ulkus mulut.
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas kandungan gel ekstrak daun binahong 40%.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaron, S. L. and DeBlois, K. W. 2021. Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *StatPearls Publishing*.
- Akdis, M. *et al.* 2016. Interleukins (from IL-1 to IL-38), Interferons, Transforming Growth Factor β , and TNF- α : Receptors, Functions, and Roles in Diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), pp. 984–1010.
- Amtha, R., Marcia, M. and Aninda, A. I. 2017. Plester Sariawan Efektif dalam Mempercepat Penyembuhan Atomatitis Aftosa Rekuren dan Ulkus Traumatikus. 3(2), pp. 69–75.
- Ardlina, N., Ismail A.K, A. and Susilowati, A. 2015. Pengaruh Ekstrak Biji Semangka (*Citrullus Lanatus*) Terhadap Jumlah Fibrolas Pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus. *ODONTO : Dental Journal*, 2(1), p. 58.
- Ariani, S., Loho, L. and Durry, M. F. 2013. Khasiat Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Pembentukan Jaringan Granulasi dan Reepitalisasi Penyembuhan Luka Terbuka Kulit Kelinci. *Jurnal e-Biomedik*, 1(2), pp. 914–919.
- Asmara, S. S. D. 2018. Efek Salep Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.) Konsentrasi 16% Terhadap Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Epitel pada Mukosa Bukal Model Tikus dengan Ulkus Traumatikus. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Astuti, K. E. W. and Handajani, S. R. 2019. Efektifitas Anti Inflamasi Formulasi Kunyit (*Curcuma Longa*), Daun Binahong (*Anredera Cordifolia*) Dan Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Terhadap Luka Sayat Pada Kelinci. *Interest : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 8(1), pp. 211–221.
- Bornado, B. *et al.* 2015. Peran Monosit (Makrofag) Pada Proses Angiogenesis Dan Fibrosis. *Seminar Nasional Cendekiawan*, pp. 254–259.
- BPOM. 2016. *Binahong Anredera cordifolia (Ten.) Steenis Serial The Power Of Obat Asli Tradisional*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Burgumono, H. 2013. 33 Tanaman TOKA. pp. 1–5.
- Chhabra, S. *et al.* 2017. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 16(4), pp. 403–423.
- Dios, P. D. *et al.* 2017. *Oral Medicine and Pathology At a Glance*. 2nd edn, Wiley

Blackwell. 2nd edn. Oxford: John Wiley & Sons.

- Edgar, N. R., Saleh, D. and Miller, R. A. 2017. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 10(3), pp. 26–36.
- Fajriansyah, M. F. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) Terhadap Kepadatan Kolagen pada Luka Bakar Derajat II Tikus Sprague.
- Ferdian, E. and Budiono, U. 2014. Perbandingan Penggunaan Triamcinolone Acetonide dan Lidocaine pada Pipa Endotrakea Terhadap Angka Kejadian Nyeri Tenggorok Pasca Intubasi pada Anestesi Umum. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, VI(3).
- Francisco, A. R. L. 2013. Manfaat Tanaman Binahong untuk Terapi Herbal Pada Penyembuhan Luka. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Gani, B. A. *et al.* 2015. Potential of *Jatropha Multifida* Sap Against Traumatic Ulcer. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 48(3), p. 119.
- Gigi, M. K. *et al.* 2019. The Effects of Topical Application of Red Pomegranate (*Punica granatum* Linn) Extract Gel on the Healing Process of Traumatic Ulcers in Wistar Rats. 90(32), pp. 90–94.
- Ginangjar, T. 2019. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi Daun Binahong (*Anredera cordifolia* Ten. Steenis) Dengan Metode DPPH (2,2-DIFENIL-1-PIKRILHIDRAZIL). Universitas Al-Ghifari.
- Gonzalez, A. C. de O. *et al.* 2016. Wound Healing - A Literature Review. *An Bras Dermatol*, 91 (5)(5), pp. 614–620.
- Greenwood, M. and Corbett, I. 2013. *Dental Emergencies*.
- Gusnimar, R., Veri, N. and Mutiah, C. 2020. Pengaruh Air Rebusan Daun Binahong Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Perineum Masa Nifas. *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan*, 8 (1)(1), pp. 14–21.
- Hasbullah, U. H. A. 2016. Kandungan Senyawa Saponin pada Daun, Batang dan Umbi Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis). *Planta Tropika: Journal of Agro Science*, 4(1), pp. 20–24.
- Jinbu, Y. and Demitsu, T. 2014. Oral Ulcerations Due to Drug Medications. *Japanese Dental Science Review*, 50(2), pp. 40–46.

- Kartika, G. R. A., Andayani, S. and Soelistyowati, S. 2016. Potensi Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Sebagai Penghambat Bakteri *Vibrio harveyi*. *Journal of Marine and Aquatic Sciences*, 2(2), p. 49.
- Khairiati, Martalinda, W. and Bakar, A. 2018. Ulkus Traumatikus Disebabkan Trauma Mekanik dari Sayap Gigi Tiruan Lengkap (Laporan Kasus). *B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 1(2), pp. 112–117.
- Khoswanto, C. and Soehardjo, I. 2018. The effect of Binahong Gel (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) in Accelerating the Escalation Expression of HIF-1 α and FGF-2. *J Int Dent Med Res*.
- Koray, M. *et al.* 2016. The Efficacy of Hyaluronic Acid Gel in Pain Control of Recurrent Aphthous Stomatitis. *International Journal of Dentistry and Oral Science*, 3(6), pp. 273–275.
- Kusumastuti, E., Handajani, J. and Susilowati, H. 2014. Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (studi in vivo pada Tikus Wistar). *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 21(1), p. 13.
- Kwon, E.-Y. *et al.* 2016. Effective Management of Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis with Proper Diagnosis and Immediate Treatment. *Journal of Korean Dental Science*, 9(2), pp. 81–89.
- Landen, N. X., Li, D. and Stahle, M. 2016. Transition from Inflammation to Proliferation : A Critical Step During Wound Healing', *Cell. Mol. Life Sci.*, 73, pp. 3861–3885.
- Larjava, H. 2012. *Oral Wound Healing Cell Biology and Clinical Management*.
- Lei, J. *et al.* 2019. The Wound Dressings and Their Applications in Wound Healing and Management. *Health Science Journal*, 13(4), pp. 1–8.
- Mortazavi, H. *et al.* 2016. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *International Journal of Dentistry*, 2016.
- Myers, S. L. and Curran, A. E. 2014. *General and Oral Pathology for Dental Hygiene Practice*. F.A. Davis Company, Philadelphia. Edited by J. Ajello. T. Quincy McDonald.
- Ningsi, S., Leboe, D. W. and Armaya, S. 2016. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Daun Binahong (*Andredera cordifolia*). *Jf Fik Uinam*, 4(1), pp.

21–27.




- Nurhasanah, S. H. *et al.* 2016. Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) and Exfoliative Cheilitis in Elderly Psoriasis Sufferer. *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 1(1), pp. 63–66.
- Odell, E. W. 2017. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 9th edn, *Oral Pathology and Oral Medicine*. 9th edn. Elsevier Ltd.
- Panche, A. N., Diwan, A. D. and Chandra, S. R. 2016. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5.
- Pandey and Mittal. 2017. A Review on Wound Healing. *Journal of Pharmaceutical Research*, 1(4), pp. 1–2.
- Paramita, A. 2016. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Kepadatan Kolagen Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Mengalami Luka Bakar. Surabaya.
- Pariyana *et al.* 2016. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia*) Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jarak Tepi Luka pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)', *Oktober*, 3(3), pp. 155–165.
- Patil, C. 2017. Case Study: Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *International Journal of Current Research*, 9(09), pp. 57652–57655.
- Pebri, I. G., Rinidar, R. and Amiruddin, A. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi (*Vulnus incisivum*) pada Mencit (*Mus musculus*)', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, 2(1), pp. 1–11.
- Politis, C. *et al.* 2016. Wound Healing Problems in the Mouth', *Frontiers in Physiology*, 7(NOV).
- Pramono, A., Adiwirno, B. and Mayasari, L. O. 2017. Efektifitas Pemberian Ekstrak Gel Belimbing Manis (*Averrhoa carambola* Linn) Terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatikus Studi In Vivo terhadap mukosa Tikus (Strain Wistar). September, pp. 39–44.
- Primadina, N., Basori, A. and Perdanakusuma, D. S. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*, 3(1), p. 31.
- Purnama, H., Sriwidodo and Ratnawulan, S. 2016. Review Sistematis:

- Penyembuhan dan Perawatan Luka. *Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran*, 15 Nomor 2, pp. 251–258.
- Purwasih, R., Safitri, F. A. and Rahayu, W. E. 2018. The Potency of Binahong Leaves (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) to Recovery Process of Wound in The Livestock. 5(Icoh 2017), pp. 211–215.
- Putri, D. D. R. 2018. Angka Kejadian Traumatic Ulcer, Angular Cheilitis, dan Fissure Tongue pada Siswa Retardasi Mental di SLB Kabupaten Sidoarjo.
- Rachmawati, N. 2017. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* mill) Terhadap Pertumbuhan Epidermis dan Ekspresi Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Sebagai Penyembuhan Luka Insisi Pada Hewan Coba Tikus *Rattus novergicus*. *Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Universitas Brawijaya*.
- Riskesdas. 2018. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. *Kementerian Kesehatan RI*, pp. 1–614.
- Robinson, M. *et al.* 2018. *Soames' & Southam's Oral Pathology*. 5th edn. Oxford: Oxford University Press.
- Rodrigues, M. *et al.* 2019. Wound healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), pp. 665–706.
- Rohani, S. and Purwoko, M. 2021. Isolation and Characterization of Wound Healing Compounds from Chloroform Extract of Binahong Leaves (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *MAGNA MEDICA Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 8(1), p. 40.
- Samirana *et al.* 2016. Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.) pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Skripsi*, 5(2), pp. 19–23.
- Sulistiyarsi, A. and Pribadi, N. W. 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) Steenis) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research*, 1(1), p. 26.
- Susanti, G. 2017. Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Topikal terhadap Jumlah PMN Neutrofil pada Tikus Jantan Sprague Dawley. *Jurnal Kesehatan*, 8(3), p. 351.
- Syam, S. and Maheswari, U. 2019. Guidelines for Clinical Management of





- Patients with Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis : A Literature Review. *Research J. Pharm. and Tech*, 12(8), pp. 4027–4030.
- Taek, Y. M. 2018. Uji Aktivitas Antioksidan Infusa Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Dengan Metode DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). pp. 24–25.
- Tarakji, B. *et al.* 2015. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis for Dental Practitioners. *Journal of International Oral Health*, 7(5), pp. 74–80.
- Tottoli, E. M. *et al.* 2020. Skin Wound Healing Process and New emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), pp. 1–30.
- Utami, H. F., Hastuti, R. B. and Hastuti, E. D. 2015. Kualitas Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) pada Suhu Pengeringan Berbeda', *Jurnal Biologi*, 4(2), pp. 1–9.
- Wardani, R. P., Kholifa, M. and Yuletnawati, S. E. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) Terhadap Penyembuhan Ulkus Traumatik Pada Rattus norvegicus Strain Wistar. *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi*, 1(1), pp. 23–27.
- Wardhani, R. P. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) Terhadap Reepitelisasi Kulit Pasca Luka Bakar Derajat II Tikus Sprague dawley. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Widyaningrum, N. R., Novitasari, M. and Puspitasary, K. 2019. Perbedaan Variasi Formula Basis CMC Na Terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak Etanol Kulit Kacang Tanah (*Arachis Hypogaea* L). *Avicenna Journal of Health Research*, 2(2), pp. 121–134.

Lampiran

Lampiran 1 Ethical Clearance untuk Prosedur Pewarnaan Immunohistokimia

|  KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG <small>Sekretariat: Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA Jl. Raya Kaligawe Km.04 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584, Fax 024-6594366</small> | |
|--|---|
| KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL "ETHICAL APPROVAL" No. 285/B.1-KEPK/SA-FKG/VII/2021 | |
| Protokol penelitian yang diusulkan oleh : | |
| <i>The research protocol proposed by</i> | |
| Peneliti utama <i>Principal In Investigator</i> | : INDAH SETIA NINGRUM |
| Pembimbing <i>Supervisor</i> | : 1. drg. Rochman Mujayanto, Sp. PM 2. drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp. BM |
| Nama Institusi <i>Name of the Institution</i> | : FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNISSULA |
| Tempat Penelitian <i>Research Place</i> | : LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI UNIVERSITAS SEBELAS MARET (UNS) (PEWARNAAN IMMUNOHISTOKIMIA) |
| Dengan Judul <i>Title</i> | : PENGARUH EKSTRAK DAUN BINAHONG (<i>Anredera cordifolia</i> (Ten) Steenis) TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR-α (TNF-α) PADA ULKUS MULUT (Penelitian <i>In Vivo</i>) |
| | Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu: 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar. |
| | <i>Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards : 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion /</i> |
| | <i>Guidelines This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.</i> |
| | Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 1 Juni 2021 sampai dengan tanggal 1 Juni 2022. |
| | <i>This declaration of ethics applies during the period June 1, 2021 until June 1, 2022.</i> |
| Mengetahui, Wakil Dekan I | Semarang, 11 Juni 2021 Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA |
|  |  |
| Dr. drg. Yayun Siti Roehmah, Sp. BM NIK. 210100058 | drg. Atina Nurhapsari, Sp.KG NIK. 21010012021 |

Lampiran 2 Ethical Clearence untuk Prosedur Pembuatan Preparat

| | |
|--|--|
|  <p>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Sekretariat: Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA Jl. Raya Kaligawe Km.04 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584, Fax 024-6594366</p> | |
| <p>KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL "ETHICAL APPROVAL" No. 244/B.1-KEPK/SA-FKG/XI/2020</p> | |
| <p>Protokol penelitian yang diusulkan oleh : <i>The research protocol proposed by</i></p> | |
| Peneliti utama <i>Principal In Investigator</i> | : AUFA NAZILA |
| Pembimbing <i>Supervisor</i> | : 1. drg. Rochman Mujayanto, Sp. PM 2. Anggun Feranisa A. S.Si. M.Biotech |
| Nama Institusi <i>Name of the Institution</i> | : FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNISSULA |
| Tempat Penelitian <i>Research Place</i> | : 1. LABORATORIUM KIMIA FAKULTAS KEDOKTERAN UNISSULA 2. LABORATORIUM HEWAN COBA FAKULTAS KEDOKTERAN UNISSULA 3. LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG 4. LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET (UNS) |
| Dengan Judul <i>Title</i> | : PENGARUH EKSTRAK GEL DAUN BINAHONG (<i>Anredera Cordifolia (Ten.) Steenis</i>) 40% TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN I (IL-1) PADA ULKUS MULUT (PENELITIAN IN VIVO) |
| <p>Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu: 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indicator setiap standar.</p> | |
| <p><i>Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards : 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion /</i></p> | |
| <p><i>Guidelines This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.</i></p> | |
| <p>Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 1 November 2020 sampai dengan tanggal 1 November 2021.</p> | |
| <p><i>This declaration of ethics applies during the period November 1, 2020 until November 1, 2021.</i></p> | |
| Mengetahui, Wakil Dekan I | Semarang, 6 November 2020 Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA |
|  |  |
| Dr. drg. Yayun Siti Roehmah, Sp. BM NIK. 210100058 | Dr. Drg. Sandy Christiono, Sp.KGA 1010012 |
| |  |

Lampiran 3 Surat Izin Penelitian

Surat izin penelitian Lab. Patologi Anatomi FK UNS



YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
 Jl. Raya Kaligawe Km.4 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584 (8 Sal) Fax.(024) 6582455
 email : informasi@unissula.ac.id web : www.unissula.ac.id

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

Bismillah Membangun Generasi Khaira Ummah

Nomor : 100/KTI/SA-FKG/VI/2021 Semarang, 21 Juni 2021
 Hal : Ijin Penelitian

Kepada : Kepala Laboratorium Patologi Anatomi
 Universitas Sebelas Maret (UNS)
 Di –
 Tempat

Assalamu 'alaikum wr wb

Dalam rangka Penelitian untuk Karya Tulis Ilmiah (KTI) Mahasiswa S1 Prodi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang :

Nama : Indah Setia Ningrum
 NIM : 31101700042
 Alamat : Desa Sumber Mulyo RT 01 RW 08 Kecamatan Buay Madang Timur Kabupaten OKU Timur, Sumatera Selatan
 Judul Penelitian : Pengaruh Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Pada Ulkus Mulut (Penelitian In Vivo)
 Waktu : 1 Bulan

Bersama ini kami mohon kesediaan untuk dapat memberikan Ijin Penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sebelas Maret (UNS).

Demikian permohonan kami atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum wr wb

Mengetahui,
 Ka Prodi



drg. Musri Amurwaningsih, M.Med.Ed
 NIK. 210100058

Lampiran 4 Surat Keterangan Selesai Penelitian

Surat selesai penelitian Lab. Patologi Anatomi FK UNS



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
BAGIAN PATOLOGI ANATOMI
Jalan Ir. Sutami 36A. Surakarta. Telepon (0271) 632494, Fax. (0271) 632494

SURAT KETERANGAN

Nomor : 67/PA/2021

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Brian Wasita, dr., SpPA., PhD
Jabatan : Kepala Laboratorium Patologi Anatomi

Dengan ini menerangkan bahwa :

Nama : Indah Setia Ningrum
NIM : 31101700042
Judul Penelitian : " Pengaruh Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) terhadap Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) pada Ulkus Mulut (Penelitian In Vivo)"

telah menyelesaikan tugas penelitiannya di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dengan baik dan sesuai prosedur yang berlaku.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Kepala

UNISSULA
جامعة سلطان أبجويج الإسلامية

Brian Wasita, dr., SpPA, PhD
NIP. 197907222005011003

Lampiran 5 Hasil Analisis Data Penelitian

Uji Statistik Deskriptif

Case Processing Summary

| | | Cases | | | | | |
|-------|---------------------------|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
| | | Valid | | Missing | | Total | |
| | | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| | perlakuan | | | | | | |
| hasil | kontrol negatif hari ke 3 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| | kontrol negatif hari ke 5 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| | kontrol positif hari ke 3 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| | kontrol positif hari ke 5 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| | perlakuan hari ke 3 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| | perlakuan hari ke 5 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |

Descriptives

| Perlakuan | | Statistic | Std. Error | |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------|-------|
| hasil | kontrol negatif hari ke 3 | Mean | 41,66125 | |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | | |
| | | Lower Bound | 32,76403 | |
| | | Upper Bound | 50,55847 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 41,88194 | |
| | | Median | 43,64750 | |
| | | Variance | 31,264 | |
| | | Std. Deviation | 5,591434 | |
| | | Minimum | 33,610 | |
| | | Maximum | 45,740 | |
| | | Range | 12,130 | |
| | | Interquartile Range | 9,843 | |
| | | Skewness | -1,571 | 1,014 |
| | | Kurtosis | 2,272 | 2,619 |
| kontrol negatif hari ke 5 | | Mean | 39,39250 | |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | | |
| | | Lower Bound | 31,33509 | |
| | | Upper Bound | 47,44991 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 39,45433 | |
| | | Median | 39,94900 | |
| | Variance | 25,641 | | |

| | | | | |
|---------------------------|----------------------------------|-------------|-----------|----------|
| | Std. Deviation | | 5,063656 | |
| | Minimum | | 33,196 | |
| | Maximum | | 44,476 | |
| | Range | | 11,280 | |
| | Interquartile Range | | 9,688 | |
| | Skewness | | -,442 | 1,014 |
| | Kurtosis | | -2,156 | 2,619 |
| kontrol positif hari ke 3 | Mean | | 30,77825 | 5,249036 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 14,07347 | |
| | | Upper Bound | 47,48303 | |
| | 5% Trimmed Mean | | 30,64261 | |
| | Median | | 29,55750 | |
| | Variance | | 110,210 | |
| | Std. Deviation | | 10,498073 | |
| | Minimum | | 19,294 | |
| | Maximum | | 44,704 | |
| | Range | | 25,410 | |
| | Interquartile Range | | 19,536 | |
| | Skewness | | ,677 | 1,014 |
| | Kurtosis | | 1,601 | 2,619 |
| kontrol positif hari ke 5 | Mean | | 29,86550 | 8,815611 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 3,13329 | |
| | | Upper Bound | 59,24371 | |
| | 5% Trimmed Mean | | 31,77500 | |
| | Median | | 36,46700 | |
| | Variance | | 310,860 | |
| | Std. Deviation | | 17,631221 | |
| | Minimum | | 6,277 | |
| | Maximum | | 45,543 | |
| | Range | | 39,266 | |
| | Interquartile Range | | 31,955 | |
| | Skewness | | -1,388 | 1,014 |
| | Kurtosis | | 1,636 | 2,619 |
| perlakuan hari ke 3 | Mean | | 36,97000 | 2,118201 |
| | 95% Confidence Interval for | Lower Bound | 30,22894 | |

| | | | | |
|---------------------|----------------------------------|-------------|-----------|----------|
| | Mean | Upper Bound | 43,71106 | |
| | 5% Trimmed Mean | | 37,05500 | |
| | Median | | 37,73500 | |
| | Variance | | 17,947 | |
| | Std. Deviation | | 4,236403 | |
| | Minimum | | 31,708 | |
| | Maximum | | 40,702 | |
| | Range | | 8,994 | |
| | Interquartile Range | | 7,921 | |
| | Skewness | | -,591 | 1,014 |
| | Kurtosis | | -2,517 | 2,619 |
| perlakuan hari ke 5 | Mean | | 33,16850 | 5,744214 |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 14,88785 | |
| | | Upper Bound | 51,44915 | |
| | 5% Trimmed Mean | | 33,19583 | |
| | Median | | 33,41450 | |
| | Variance | | 131,984 | |
| | Std. Deviation | | 11,488429 | |
| | Minimum | | 20,185 | |
| | Maximum | | 45,660 | |
| | Range | | 25,475 | |
| | Interquartile Range | | 22,090 | |
| | Skewness | | -,082 | 1,014 |
| | Kurtosis | | -2,913 | 2,619 |

Uji Normalitas dan Homogenitas

| | | Tests of Normality | | | | | |
|-------|---------------------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
| | Perlakuan | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| hasil | kontrol negatif hari ke 3 | ,285 | 4 | . | ,832 | 4 | ,172 |
| | kontrol negatif hari ke 5 | ,224 | 4 | . | ,955 | 4 | ,745 |
| | kontrol positif hari ke 3 | ,260 | 4 | . | ,956 | 4 | ,756 |
| | kontrol positif hari ke 5 | ,256 | 4 | . | ,880 | 4 | ,340 |
| | perlakuan hari ke 3 | ,269 | 4 | . | ,901 | 4 | ,434 |

| | | | | | | |
|---------------------|------|---|---|------|---|------|
| perlakuan hari ke 5 | ,206 | 4 | . | ,960 | 4 | ,777 |
|---------------------|------|---|---|------|---|------|

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

| | Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. | |
|-------|--------------------------------------|-------|-----|-------|------|
| hasil | Based on Mean | 1,731 | 5 | 18 | ,179 |
| | Based on Median | 1,322 | 5 | 18 | ,299 |
| | Based on Median and with adjusted df | 1,322 | 5 | 6,875 | ,356 |
| | Based on trimmed mean | 1,638 | 5 | 18 | ,201 |

Uji One Way ANOVA

ANOVA

hasil

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
| Between Groups | 406,356 | 5 | 81,271 | ,777 | ,000 |
| Within Groups | 1883,716 | 18 | 104,651 | | |
| Total | 2290,072 | 23 | | | |

Uji Pos Hoc LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hasil

LSD

| (I) perlakuan | (J) perlakuan | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| kontrol negatif hari ke 3 | kontrol negatif hari ke 5 | 2,268750 | 7,233633 | ,757 | -12,92855 | 17,46605 |
| | kontrol positif hari ke 3 | 10,883000 | 7,233633 | ,000 | 4,31430 | 26,08030 |
| | kontrol positif hari ke 5 | 10,472750 | 7,233633 | ,000 | 4,72455 | 25,67005 |
| | perlakuan hari ke 3 | 4,691250 | 7,233633 | ,525 | -10,50605 | 19,88855 |
| | perlakuan hari ke 5 | 8,492750 | 7,233633 | ,256 | -6,70455 | 23,69005 |
| kontrol negatif hari ke 5 | kontrol negatif hari ke 3 | -2,268750 | 7,233633 | ,757 | -17,46605 | 12,92855 |
| | kontrol positif hari ke 3 | 8,614250 | 7,233633 | ,003 | 6,58305 | 23,81155 |
| | kontrol positif hari ke 5 | 8,204000 | 7,233633 | ,003 | 6,99330 | 23,40130 |

| | | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|------------|----------|------|-----------|----------|
| | perlakuan hari ke 3 | 2,422500 | 7,233633 | ,742 | -12,77480 | 17,61980 |
| | perlakuan hari ke 5 | 6,224000 | 7,233633 | ,401 | -8,97330 | 21,42130 |
| kontrol positif hari ke 3 | kontrol negatif hari ke 3 | -10,883000 | 7,233633 | ,000 | -26,08030 | 4,31430 |
| | kontrol negatif hari ke 5 | -8,614250 | 7,233633 | ,003 | -23,81155 | 6,58305 |
| | kontrol positif hari ke 5 | -,410250 | 7,233633 | ,955 | -15,60755 | 14,78705 |
| | perlakuan hari ke 3 | -6,191750 | 7,233633 | ,001 | -21,38905 | 9,00555 |
| | perlakuan hari ke 5 | -2,390250 | 7,233633 | ,048 | -17,58755 | 12,80705 |
| kontrol positif hari ke 5 | kontrol negatif hari ke 3 | -10,472750 | 7,233633 | ,000 | -25,67005 | 4,72455 |
| | kontrol negatif hari ke 5 | -8,204000 | 7,233633 | ,001 | -23,40130 | 6,99330 |
| | kontrol positif hari ke 3 | ,410250 | 7,233633 | ,955 | -14,78705 | 15,60755 |
| | perlakuan hari ke 3 | -5,781500 | 7,233633 | ,001 | -20,97880 | 9,41580 |
| | perlakuan hari ke 5 | -1,980000 | 7,233633 | ,048 | -17,17730 | 13,21730 |
| perlakuan hari ke 3 | kontrol negatif hari ke 3 | -4,691250 | 7,233633 | ,525 | -19,88855 | 10,50605 |
| | kontrol negatif hari ke 5 | -2,422500 | 7,233633 | ,742 | -17,61980 | 12,77480 |
| | kontrol positif hari ke 3 | 6,191750 | 7,233633 | ,001 | 9,00555 | 21,38905 |
| | kontrol positif hari ke 5 | 5,781500 | 7,233633 | ,001 | 9,41580 | 20,97880 |
| | perlakuan hari ke 5 | 3,801500 | 7,233633 | ,606 | -11,39580 | 18,99880 |
| perlakuan hari ke 5 | kontrol negatif hari ke 3 | -8,492750 | 7,233633 | ,256 | -23,69005 | 6,70455 |
| | kontrol negatif hari ke 5 | -6,224000 | 7,233633 | ,401 | -21,42130 | 8,97330 |
| | kontrol positif hari ke 3 | 2,390250 | 7,233633 | ,048 | 12,80705 | 17,58755 |
| | kontrol positif hari ke 5 | 1,980000 | 7,233633 | ,048 | 13,21730 | 17,17730 |
| | perlakuan hari ke 3 | -3,801500 | 7,233633 | ,606 | -18,99880 | 11,39580 |

Lampiran 6 Dokumentasi



Daun Binahong



Gel CMC-NA, Gel Ekstrak Daun Binahong dan gel hyaluronic acid



Blok Parafin



Pencucian dengan PBS



Proses Retrievel



Proses Pengecatan tahap H_2O_2 3%

Indah Setia Ningrum-KTI

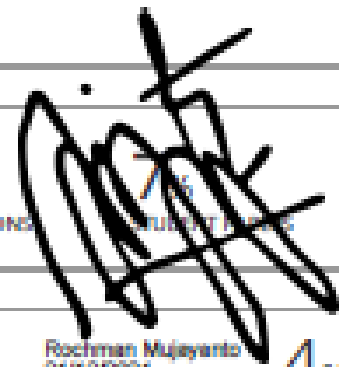
ORIGINALITY REPORT

24%
SIMILARITY INDEX

23%
INTERNET SOURCES

5%
PUBLICATIONS

7%
STUDENT PAPERS



PRIMARY SOURCES

| | | | |
|----------|---|---------------------------------|-----------|
| 1 | repository.ub.ac.id Internet Source | Rochman Mujiyanto 21/12/2021 | 4% |
| 2 | 123dok.com Internet Source | | 2% |
| 3 | www.scribd.com Internet Source | | 2% |
| 4 | repository.unhas.ac.id Internet Source | | 1% |
| 5 | repository.unair.ac.id Internet Source | | 1% |
| 6 | eprints.undip.ac.id Internet Source | | 1% |
| 7 | docplayer.info Internet Source | | 1% |
| 8 | repository.uinjkt.ac.id Internet Source | | 1% |
| 9 | fisioterapipedia.blogspot.com Internet Source | | 1% |

| | | |
|----|---|------|
| 10 | journal.um-surabaya.ac.id Internet Source | <1 % |
| 11 | repository.usd.ac.id Internet Source | <1 % |
| 12 | Submitted to Universitas Sebelas Maret Student Paper | <1 % |
| 13 | repositori.usu.ac.id Internet Source | <1 % |
| 14 | jurnal.unissula.ac.id Internet Source | <1 % |
| 15 | unida.ac.id Internet Source | <1 % |
| 16 | tanaman-herbal.blogspot.com Internet Source | <1 % |
| 17 | text-id.123dok.com Internet Source | <1 % |
| 18 | Submitted to iGroup Student Paper | <1 % |
| 19 | es.scribd.com Internet Source | <1 % |
| 20 | eprints.umm.ac.id Internet Source | <1 % |
| 21 | Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper | <1 % |

| | | |
|----|---|------|
| 22 | docobook.com Internet Source | <1 % |
| 23 | ejournal3.undip.ac.id Internet Source | <1 % |
| 24 | Submitted to fpptijateng Student Paper | <1 % |
| 25 | Submitted to Universitas Diponegoro Student Paper | <1 % |
| 26 | repo.undiksha.ac.id Internet Source | <1 % |
| 27 | Nora Veri. "PERAN TEH HIJAU TERHADAP OVARIUM, ENDOMETRIUM DAN AORTA TIKUS YANG DIPAPAR DEPOMEDROXY PROGESTERONE ACETATE (DMPA)". <i>Jurnal Kebidanan Malahayati</i> , 2021 Publication | <1 % |
| 28 | freepdf.niamz.net Internet Source | <1 % |
| 29 | idoc.pub Internet Source | <1 % |
| 30 | Submitted to Sultan Agung Islamic University Student Paper | <1 % |
| 31 | Submitted to Syiah Kuala University Student Paper | <1 % |

repository.uph.edu

| | | |
|----|---|------|
| 32 | Internet Source | <1 % |
| 33 | Submitted to Udayana University Student Paper | <1 % |
| 34 | jurnal.ugm.ac.id Internet Source | <1 % |
| 35 | edoc.site Internet Source | <1 % |
| 36 | portalgaruda.fti.unissula.ac.id Internet Source | <1 % |
| 37 | repository.unism.ac.id Internet Source | <1 % |
| 38 | Roza Linda, Indah Lestari, Sri Wahyuni Gayatri, Aryanto Bamahry, Raafayanah F. Matto. "Pengaruh Ekstrak Daun Salam (Eugenia polyantha) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit (Mus Musculus)". UMI Medical Journal, 2020 Publication | <1 % |
| 39 | e-journal.hamzanwadi.ac.id Internet Source | <1 % |
| 40 | fitrirosdiana.blogspot.com Internet Source | <1 % |
| 41 | repository.setiabudi.ac.id Internet Source | <1 % |

| | | |
|----|--|------|
| 42 | shoenk-zz.blogspot.com Internet Source | <1 % |
| 43 | www.hse.ie Internet Source | <1 % |
| 44 | jurnal.fkip.unila.ac.id Internet Source | <1 % |
| 45 | manfaat.co.id Internet Source | <1 % |
| 46 | pt.scribd.com Internet Source | <1 % |
| 47 | repo.stikesicme-jbg.ac.id Internet Source | <1 % |
| 48 | repository.radenintan.ac.id Internet Source | <1 % |
| 49 | repository.uhamka.ac.id Internet Source | <1 % |
| 50 | repository.wima.ac.id Internet Source | <1 % |
| 51 | Susanti Arisonya, Gunawan Wibisono, Grahita Aditya. "EFEKTIVITAS EKSTRAK KUNYIT (CURCUMA DOMESTICA) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG DAN DIAMETER PADA LESI ULKUS TRAUMATIKUS (suatu penelitian in vivo pada Tikus putih Jantan (Rattus norvegicus))". | <1 % |

B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas
Baiturrahmah, 2018

Publication

| | | |
|----|--|------|
| 52 | download.garuda.ristekdikti.go.id Internet Source | <1 % |
| 53 | e-sciencecentral.org Internet Source | <1 % |
| 54 | jim.unsyiah.ac.id Internet Source | <1 % |
| 55 | kimia.studentjournal.ub.ac.id Internet Source | <1 % |
| 56 | Syaema Maulida, Yanuarita Tursinawati, Ardhea Jaludamascena. "Pengaruh Hepatokuratif Ekstrak Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>) terhadap Kadar SGPT Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol", <i>Herb-Medicine Journal</i> , 2020 Publication | <1 % |
| 57 | Moh Iqbal Setiawan. "Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>) Mencegah Kerusakan Mukosa Duodenum Tikus Wistar Yang Dipapar Etanol 40%", <i>Herb-Medicine Journal</i> , 2020 Publication | <1 % |
| 58 | qdoc.tips Internet Source | <1 % |

59

www.slideshare.net
Internet Source

<1 %

Exclude quotes

Exclude matches < 5 words

Exclude bibliography

