

LAPORAN PENELITIAN

Pengaruh Pemberian Ekstrak Alga Coklat Jenis *Sargassum Sp.* Terhadap Jumlah Makrofag Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus

(The Effect of Brown Algae Sargassum sp. Extract Towards The Amount of Macrophages in The Healing Process of Traumatic Ulcer)

Annisa Rahmawati*, Agni Febrina Pargaputri**, Isidora Karsini S***

*Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

**Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

***Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: The *Sargassum's sp.* extract contains of several chemical properties such as flavonoid, vitamin A, vitamin C, zinc, and calcium which has benefit as anti-inflammation, so it can be used as an alternative therapy for traumatic ulcer. **Purpose:** To investigate the effectivity of *Sargassum's sp.* extract towards the amount of macrophages in the healing process of traumatic ulcers. **Material and Method:** 32 wistar rats were divided into 4 groups, K1 the negative control group without treatment, K2 the positive control group with the drugs containing 0.2% hyaluronic acid, and the treatment group K3 *Sargassum's sp.* extract concentrations of 50% and K4 *Sargassum's sp.* extract concentrations of 75%. Traumatic ulcer were made in the labial mucosa of rats by using heated amalgam stopper. On the fourth and seventh day, rats were sacrificed and biopsied on lower labial mucosa. The macrophages were observed using a 1000x magnification light microscope with OptiLab viewer. **Result:** The statistical test using One Way ANOVA showed significant difference ($p < 0,05$) of macrophage on fourth day group. The LSD test showed a significant difference ($p < 0,05$) in macrophages at K1 (2.83 ± 1.03) compared to K3 (1.17 ± 0.64), K1 compared to K4 (0.58 ± 0.79), K2 (2.58 ± 0.50) compared to K3, and K2 compared to K4 at the fourth day group, whereas the seventh day group showed no significant differences between each groups. **Conclusion:** The *Sargassum's sp.* extract concentrations of 75% is the most effective in decreasing amount of macrophages in the healing process of traumatic ulcers.

Keywords: traumatic ulcer, inflammation, macrophage, *Sargassum sp.* extract

Correspondence: Agni Febrina Pargaputri, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arief Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone. 031-5912191, Email: agni_febrina@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Ekstrak *Sargassum sp.* mengandung beberapa senyawa kimia seperti flavonoid, vitamin A, vitamin C, zink, dan kalsium yang dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi, sehingga dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk terapi ulkus traumatikus. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Sargassum sp.* terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. **Bahan dan Metode:** 32 tikus wistar dibagi menjadi 4 kelompok, K1 kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan, K2 kelompok kontrol positif dengan obat yang mengandung asam hialuronat 0,2%, dan kelompok perlakuan yaitu K3 ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 50% dan K4 ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 75%. Tikus dibuat ulkus mukosa labial menggunakan amalgam stopper yang telah dipanaskan. Pada hari ke-4 dan ke-7 tikus dikorbankan dan dioperasi mukosa labial bawah, kemudian dibuat preparat histopatologi dengan pengecatan Hematoksin Eosin untuk melihat makrofag yang diamati menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 1000x dengan OptiLab viewer. **Hasil:** Hasil analisis One Way ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) rerata jumlah makrofag pada hari ke-4. Uji LSD menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) rerata jumlah makrofag pada K1 (2.83 ± 1.03) dibanding K3 (1.17 ± 0.64), K1 dibanding K4 (0.58 ± 0.79), K2 (2.58 ± 0.50) dibanding K3, dan K2 dibanding K4 pada biopsi hari ke-4, sedangkan pada kelompok hari ke-7 hasil uji One Way ANOVA dan LSD menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan. **Simpulan:** Ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 75% paling efektif terhadap menurunkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus.

Kata kunci: ulkus traumatikus, inflamasi, makrofag, ekstrak *Sargassum sp.*

Korespondensi: Agni Febrina Pargaputri, Departmen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone. 031-5912191, Email: agni_febrina@yahoo.com

PENDAHULUAN

Ulkus adalah suatu lesi yang sering muncul pada rongga mulut. Ulkus atau ulser merupakan lesi sekunder yang terbentuk karena hilangnya jaringan lapisan epitelium hingga melebihi membran basalis.¹ Prevalensi terjadinya ulkus sebesar 25% dari populasi di dunia.² Ulserasi yang paling sering ditemukan pada beberapa kasus di masyarakat adalah ulkus traumatikus dan SAR (*Stomatitis Aphthosa Recurrent*).³ Ulkus traumatikus disebabkan oleh adanya riwayat trauma, sedangkan SAR dapat timbul dengan sendirinya dan disebabkan oleh banyak faktor serta sifatnya kambuhan. Gambaran klinis ulkus traumatikus berupa ulser yang

berwarna putih kekuningan, terasa nyeri, dan dikelilingi oleh daerah eritematous.¹

Ulkus traumatikus terjadi ketika ada trauma yang melukai mukosa, sehingga menimbulkan luka, yang berlanjut menjadi proses peradangan. Kemudian terjadi proses penyembuhan luka yang melibatkan suatu proses kompleks dengan tahapan yang saling tumpang tindih satu dengan lainnya. Proses penyembuhan luka meliputi empat tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling.⁴ Inflamasi merupakan suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan penyebab awal jejas sel serta membuang sel dan jaringan nekrotik dari luka.⁵ Pada saat proses inflamasi atau peradangan

berlangsung, terjadi infiltrasi sel-sel radang seperti neutrofil, limfosit, dan makrofag.⁶

Makrofag memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka. Makrofag berfungsi sebagai sel pertahanan tubuh dengan cara memfagosit bakteri dan sel yang nekrotik.⁷ Kemampuan fagosit makrofag lebih kuat dibanding neutrofil, makrofag mampu memfagosit lebih dari 100 bakteri.⁸ Makrofag dapat memproduksi sitokin dan mediator proinflamatori seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). Makrofag merupakan sel utama dalam proses penyembuhan luka yang mendorong fase inflamasi memasuki fase proliferasi dengan cara memproduksi growth factor seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF) sehingga proses penyembuhan dapat berlanjut hingga terjadi penyembuhan luka.⁹ Makrofag muncul pertama 48–96 jam setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ketiga sampai keempat. Makrofag berumur lebih panjang dibanding dengan sel PMN dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Pada hari ketujuh setelah terjadi luka, jumlah makrofag mulai menurun karena fase inflamasi sudah berakhir dan memasuki fase proliferasi.^{10,11}

Ulkus traumatikus bukan merupakan penyakit yang berbahaya, akan tetapi keberadaannya dapat mengganggu pada mukosa rongga mulut. Nyeri yang ditimbulkan dapat mengganggu fungsi kunyah, bicara, atau menelan.¹² Ulkus traumatikus dapat sembuh dalam beberapa hari sampai dua minggu dengan menghilangkan

penyebab dan diberikan pengobatan yang bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan.¹³ Saat ini, obat yang dapat digunakan pada ulkus traumatikus adalah obat yang mengandung asam hialuronat 0,2 %. Asam hialuronat mampu merangsang terjadinya proses penyembuhan luka, migrasi, dan mitosis dari fibroblas dan sel epitel, tetapi penggunaan asam hialuronat dapat menyebabkan alergi atau reaksi hipersensitivitas dan harganya masih relatif mahal.¹⁴

Indonesia memiliki sumber biota laut yang melimpah, salah satunya adalah alga coklat.¹⁵ *Sargassum sp.* adalah alga coklat yang dapat dimanfaatkan sebagai terapi alternatif. Penelitian ini menggunakan alga coklat jenis *Sargassum sp.* karena mudah diperoleh dan senyawa yang terkandung dalam *Sargassum sp.* seperti flavonoid, vitamin A, vitamin C, zink, dan kalsium dapat digunakan sebagai bahan anti bakteri dan anti inflamasi.¹⁶

Telah dilakukan penelitian tentang efektifitas khasiat ekstrak *Sargassum sp.* dengan konsentrasi 25%, 50% dan 75% terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatikus, dan didapatkan hasil bahwa ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 25% tidak efektif terhadap kepadatan kolagen pada penyembuhan ulkus traumatikus, sedangkan ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 50% dan 75% efektif terhadap kepadatan kolagen pada penyembuhan ulkus traumatikus.¹⁷ Berdasarkan penelitian terdahulu tentang uji toksisitas akut alga coklat (*Sargassum sp.*) terhadap mencit (*Mus musculus*) menyatakan bahwa ekstrak *Sargassum sp.* dosis 500mg/kgbb sampai dengan 2000mg/kgbb tidak menunjukkan kematian pada hewan

coba.¹⁸ Berdasarkan latar belakang diatas, maka penulis tertarik ingin mengamati pengaruh ekstrak *Sargassum sp.* terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini tergolong jenis penelitian *true experimental laboratories*. Rancangan penelitian ini adalah *randomized subjects post test only control group design*. Besar sampel pada penelitian ini 4 sampel tikus Wistar untuk setiap kelompok sehingga diperoleh sampel keseluruhan adalah 32 sampel tikus Wistar. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hangtuah.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang hewan coba 38x30x11 cm, timbangan analitik, masker, *handscone*, *amalgam stopper*, pinset anatomi, pinset chirugis, *spiritus burner*, *syringe*, spatula semen, cat warna rambut (merah, hitam, biru), *handle dan scalpel*, oven Memmert IN55, tabung tempat gel *Sargassum sp.*, tabung untuk spesimen mukosa labial tikus Wistar, *object glass*, *cover glass*, mikroskop cahaya Olympus CX23 dan OptiLab viewer.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah alga coklat jenis *Sargassum sp.* yang diperoleh dari Nusa Tenggara Barat (NTB), akuades, pakan tikus, asam hialuronat 0.2%, alkohol 70% untuk sterilisasi alat, eter, larutan formalin 10%, etanol 96%, HPMC 5%, PEG400, alkohol 70%-96%, xilol, larutan eosin 1%.

Pelaksanaan penelitian hingga pelaporan hasil penelitian pada bulan

Agustus 2017 – Januari 2018 yang berlokasi di Laboratorium Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya, Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Pembuatan gel ekstrak *Sargassum sp.* dengan cara maserasi, yaitu *Sargassum sp.* segar dikeringkan dengan oven kemudian diblender sehingga menjadi serbuk yang direndam dalam etanol 96% lalu diuapkan di *water bath* hingga menjadi ekstrak kental, kemudian dibuat menjadi sediaan gel ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 50% dan 75% dengan cara mencampurkan hasil ekstraksi *Sargassum sp.* dengan HPMC 5% dan PEG400 sehingga menjadi sediaan gel ekstrak *Sargassum sp.*, kemudian gel dikemas dalam wadah tertutup rapat.^{19,20}

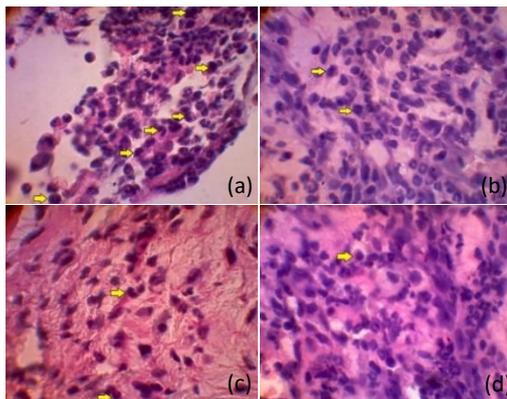
Pada hari pertama setiap tikus Wistar diberi anastesi secara inhalasi dengan menggunakan eter. Mukosa labial bawah tikus dioles dengan *clorhexidine gluconate* 0,12% menggunakan cotton bud steril, kemudian dibuat ulkus dengan *amalgam stopper* dengan diameter 1 mm dan ketebalan 1 mm yang dipanaskan selama 1 menit pada *spiritus burner* dan disentuh selama 1 detik. Pada hari kedua memastikan terbentuknya ulkus traumatikus dan pemberian bahan secara topikal sesuai kelompok perlakuan. K1 hanya diberi pakan standart dan akuades secara peroral. K2 diberi pakan standart dan akuades secara peroral dan diberi obat yang mengandung asam hialuronat 0,2% sebanyak 0,05 g. K3 diberi pakan standart dan akuades secara peroral dan diberi ekstrak gel

Sargassum sp. dengan konsentrasi 50% sebanyak 0,05 g. K4 diberi pakan standart dan akuades secara peroral dan diberi ekstrak gel *Sargassum sp.* dengan konsentrasi 75% sebanyak 0,05 g. Aplikasi obat secara topikal dilakukan 1 kali sehari selama 3 dan 6 hari. Pada hari keempat dan ketujuh, tikus dikorbankan dan mukosa labial bawah dibiopsi eksisi. Selanjutnya dibuatkan preparat histopatologi dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin* untuk melihat sel makrofag.

Perhitungan sel makrofag dengan mikroskop Olympus CX23 pembesaran 1000x dengan program OptiLab pada 3 lapang pandang. Gambaran sel makrofag memiliki inti berbentuk lonjong atau ginjal dengan sitoplasma merah terang dan inti besar berwarna ungu kebiruan.⁵

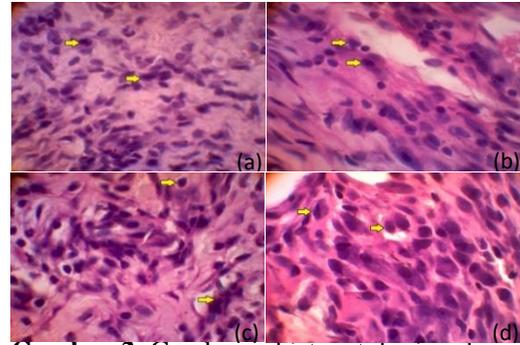
HASIL

Hasil pengamatan dari jumlah makrofag pada hari ke-4 dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologi mukosa labial bawah tikus hari ke-4. (a) K1 Kontrol negatif (b) K2 Kontrol positif (c) K3 *Sargassum sp.* 50% (d) K4 *Sargassum sp.* 75%. Tanda panah kuning menunjukkan sel makrofag dengan mikroskop pembesaran 1000x.

Hasil pengamatan dari jumlah makrofag pada hari ke-7 dapat dilihat pada gambar 2.



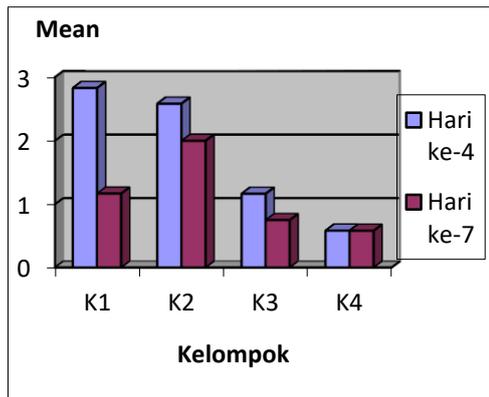
Gambar 2. Gambaran histopatologi mukosa labial bawah tikus hari ke-7. (a) K1 Kontrol negatif (b) K2 Kontrol positif (c) K3 *Sargassum sp.* 50% (d) K4 *Sargassum sp.* 75%. Tanda panah kuning menunjukkan sel makrofag dengan mikroskop pembesaran 1000x.

Data hasil pengamatan jumlah makrofag merupakan data dengan skala rasio, sehingga dilakukan uji hipotesis parameterik *One Way ANOVA* kemudian dilanjutkan dengan uji beda dengan uji LSD. Batas derajat kemaknaan $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Analisis data dilakukan dengan program komputer SPSS 24.

Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan, diperoleh nilai rerata dan simpangan baku jumlah makrofag setiap kelompok perlakuan yang ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata dan Simpang Baku jumlah makrofag setiap kelompok perlakuan

	Kelompok	Rerata± Simpangan Baku (U/mg)
Hari ke-4	K1	2.83±1.03
	K2	2.58±0.50
	K3	1.17±0.64
	K4	0.58±0.79
Hari ke-7	K1	1.17±0.64
	K2	2.00±1.66
	K3	0.75±0.69
	K4	0.58±0.69



Gambar 3. Grafik rerata jumlah makrofag pada setiap kelompok perlakuan.

Hasil uji statistik pada tabel 1 menunjukkan pada kelompok hari ke-4 terdapat penurunan pada K1 (Kontrol negatif) sebesar 2.83, K2 (Kontrol positif) sebesar 2.58, K3 (Ekstrak *Sargassum sp.* 50%) sebesar 1.16, dan K4 (Ekstrak *Sargassum sp.* 75%) sebesar 0.58, sedangkan pada kelompok hari ke-7 didapatkan rerata jumlah makrofag pada K1 (Kontrol negatif) sebesar 1.17, K2 (Kontrol positif) sebesar 2.00, K3 (Ekstrak *Sargassum sp.* 50%) sebesar 0.75, dan K4 (Ekstrak *Sargassum sp.* 75%) sebesar 0.58. Gambar 3 menunjukkan grafik rerata jumlah makrofag pada kelompok hari ke-4 lebih tinggi dibandingkan dengan rerata jumlah makrofag pada kelompok hari ke-7.

Selanjutnya dilakukan Uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* dan Uji homogenitas dengan *Levene Statistic* dan didapatkan hasil bahwa data menunjukkan distribusi normal dan homogen. Kemudian dilakukan uji parametrik *One Way ANOVA* dan dilanjutkan Uji LSD untuk melihat perbedaan antar masing-masing kelompok dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Tabel 2. Hasil Uji *One Way ANOVA*

Kelompok	K1	K2	K3	K4
K1		.653	.010*	.001*
K2			.023*	.003*
K3				.303
K4				

Tabel 2 menunjukkan kelompok hari ke-4 dengan nilai signifikansi sebesar 0,003 ($p < 0,05$), yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan. Pada kelompok hari ke-7 diperoleh nilai signifikansi sebesar 0.249 ($p > 0,05$), yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Tabel 3. Hasil Uji LSD jumlah makrofag hari ke-4

Sumber Keragaman	Hari ke-4	Hari ke-7
	Sig.	
Antar Perlakuan	0,003*	0,249

Tabel 3 menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah makrofag pada kelompok K1 dibandingkan dengan K3, K1 dibandingkan dengan K4, K2 dibandingkan dengan K3, dan K2 dibandingkan dengan K4, sedangkan pada kelompok K1 dibandingkan dengan K2 dan K3 dibandingkan K4 menunjukkan nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna.

Tabel 4. Hasil Uji LSD jumlah makrofag hari ke-7

Kelompok	K1	K2	K3	K4
K1		.267	.571	.430
K2			.106	.071
K3				.819
K4				

Tabel 4 menunjukkan nilai $p > 0,05$ antar tiap kelompok perlakuan. Hal ini berarti bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah makrofag hari ke-7 pada tiap kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Konsentrasi ekstrak alga coklat jenis *Sargassum sp.* yang digunakan pada penelitian ini sebesar 50% dan 75%. Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan dengan berat badan 150-200 gram. Tikus Wistar jantan dipilih sebagai model hewan coba karena secara hormonal tikus putih jantan lebih stabil dibandingkan dengan tikus putih betina karena tikus putih betina mengalami masa esterus dan masa kehamilan.²¹ Tikus Wistar merupakan mamalia yang mempunyai metabolisme mirip dengan manusia dan mempunyai fisiologi dan anatomi yang hampir sama dengan manusia, seperti struktur anatomi gigi, mukosa rongga mulut, dan jaringan periodontal.²² Ekstrak *Sargassum sp.* diberikan pada mukosa rongga mulut tikus wistar yang mengalami ulkus traumatikus selama 3 hari dan 6 hari, kemudian dilakukan biopsi pada hari ke 4 dan hari ke 7.

Hasil penelitian jumlah makrofag pada hari ke-4 (Tabel 1)

menunjukkan kelompok K4 (0.58) memiliki rerata paling kecil dibandingkan dengan jumlah makrofag pada kelompok K1 (2.83), K2 (2.58), dan K3 (1.17). Pemilihan pemotongan hari ke-4 didasarkan bahwa makrofag mulai aktif menuju daerah yang mengalami luka dan melaksanakan fungsinya untuk fagositosis bakteri dan sel nekrotik, serta memproduksi sitokin dan mediator proinflamatori pada 48-96 jam pasca terjadinya luka, namun keberadaan makrofag akan lebih mudah diamati pada fase inflamasi akhir.^{9,23} Penelitian ini menunjukkan jumlah makrofag hari ke-4 pada kelompok perlakuan menurun dibandingkan dengan kelompok kontrol, hal ini dapat disebabkan karena jaringan yang mengalami fase inflamasi tersebut mulai memasuki tahap proliferasi, oleh karena *Sargassum sp.* mengandung bahan yang dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus traumatikus.¹⁶

Hasil penelitian jumlah makrofag hari ke-7 (Tabel 1) menunjukkan kelompok K4 (0.58) memiliki rerata paling kecil dibandingkan dengan kelompok K1 (1.17), K2 (2.00) dan K3 (0.75). Pada kelompok hari ke-7 jumlah makrofag pada seluruh kelompok perlakuan mulai menurun dibandingkan dengan seluruh kelompok perlakuan pada kelompok hari ke-4, hal ini karena jaringan yang mengalami fase inflamasi tersebut mulai memasuki tahap penyembuhan pada hari ke-7. Penurunan proses inflamasi ditandai dengan menurunnya jumlah makrofag, sehingga jaringan mulai memasuki tahap proliferasi. Apabila didapatkan jumlah makrofag yang terlalu tinggi pada jaringan yang mengalami

inflamasi maka dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sehat disekitar keradangan, dan menunjukkan proses inflamasi berlanjut menjadi inflamasi kronis, sedangkan apabila terlalu rendah maka tubuh tidak mampu melawan sumber infeksi.²⁴

Pada fase inflamasi akan terjadi infiltrasi sel radang akut dan kronis, sel radang akut yaitu neutrofil yang berfungsi dalam memfagosit benda asing pada daerah luka kemudian sisa benda asing dan sel yang terfagosit oleh neutrofil akan difagositosis oleh makrofag untuk mengisolasi, menghancurkan, atau mengaktifkan pertahanan, membersihkan debris, dan mempersiapkan proses penyembuhan dan perbaikan.²⁵ Pada kelompok K2 hari ke-7 mengalami peningkatan rerata jumlah makrofag dibandingkan dengan K1. Hal ini dapat disebabkan karena asam hialuronat mampu meningkatkan proses penyembuhan luka dengan mekanisme aktivasi dan modulasi respon inflamasi yaitu memicu proses peningkatan migrasi sel-sel radang serta pemicu proliferasi, migrasi sel fibroblas, dan sel epitel.¹⁴

Hasil uji Post Hoc LSD jumlah makrofag hari ke-4 (Tabel 3) menunjukkan perbedaan yang bermakna rerata jumlah makrofag K1 apabila dibandingkan dengan kelompok K3 dan K4. Jumlah makrofag pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok kontrol, hal ini disebabkan oleh kandungan dari ekstrak *Sargassum sp.* antara lain flavonoid, zinc, kalsium, zat besi, Vitamin A dan Vitamin C yang diketahui dapat mempercepat fase inflamasi.²⁶

Vitamin A dan Vitamin C yang terkandung dalam *Sargassum sp.* dapat berperan dalam meningkatkan migrasi

neutrofil dan makrofag ke daerah luka sehingga aktivasi fagositosis menjadi optimal.²⁷ Kalsium dan zinc yang terkandung dalam *Sargassum sp.* dapat menghambat sitokin dan mediator proinflamatori yaitu IL-1, IL-6, dan TNF α sehingga dapat menghambat migrasi sel radang yang berlebih.²⁸ Penurunan jumlah sel radang menandakan bahwa penyembuhan masuk ke tahap berikutnya, yaitu fase proliferasi sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan.

Kandungan flavonoid yang terdapat dalam ekstrak *Sargassum sp.* dapat menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase pada reaksi kaskade inflamasi sehingga dapat menurunkan produksi prostaglandin dan leukotriene. Penurunan prostaglandin sebagai mediator proinflamasi dapat membatasi sel radang pada daerah luka.²⁹ Penekanan prostaglandin sebagai mediator inflamasi dapat menyebabkan berkurangnya nyeri dan pembengkakan, dan mengurangi vasodilatasi pembuluh darah dan aliran darah lokal, sehingga reaksi inflamasi akan berlangsung lebih singkat kemudian proses proliferasi dapat segera terjadi.³⁰

Vitamin C yang terkandung dalam *Sargassum sp.* berperan meningkatkan migrasi neutrofil dan transformasi limfosit, dan dapat meningkatkan sintesis kolagen. Vitamin A berperan untuk meningkatkan fase inflamasi awal dan membantu diferensiasi sel epitel.^{27,31} Kalsium yang terkandung dalam *Sargassum sp.* dapat mempercepat reepitelisasi dengan cara meningkatkan proliferasi keratinosit. Zat besi yang terkandung dalam *Sargassum sp.* dapat berpengaruh pada proses pertumbuhan sel dan

pemeliharaan jaringan, berfungsi sebagai kofaktor untuk sintesis kolagen. Zinc yang terkandung dalam *Sargassum sp.* juga berperan dalam penyembuhan luka, selain itu juga mampu meningkatkan imunitas.¹⁷

Hasil uji Post Hoc LSD jumlah makrofag hari ke-4 (Tabel 3) menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna rerata jumlah makrofag pada kelompok K3 apabila dibandingkan dengan kelompok K4, namun rerata jumlah makrofag kelompok K4 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K3. Hal ini berarti bahwa ekstrak *Sargassum sp.* konsentrasi 75% lebih efektif dalam menurunkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus.

Hasil uji Post Hoc LSD jumlah makrofag hari ke-7 (Tabel 4) menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar tiap kelompok perlakuan. Hal ini dapat disebabkan karena pada hari ke-7 mukosa rongga mulut yang mengalami ulkus traumatikus sudah mencapai kesembuhan. Hal itu dapat diketahui dari kesembuhan klinis yang dapat dinyatakan dengan hilangnya ulser, perubahan jaringan menjadi daerah yang eritema atau warna dasar ulserasi telah berubah dari putih kekuningan menjadi sama dengan jaringan mukosa mulut disekitarnya. Ulkus traumatikus secara normal pada umumnya dapat sembuh dalam jangka waktu 7-10 hari.³²

SIMPULAN

Pemberian ekstrak *Sargassum sp.* berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. Konsentrasi ekstrak

Sargassum sp. yang paling efektif dalam menurunkan jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus adalah konsentrasi 75%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathologic Clinical Pathologic Correlations, 7th edition. St. Louis: WB Saunders; 2017. p. 22-26.
2. Paleri V, Staines K, Sloan P, Douglas A, Wilson J. Evaluation of Oral Ulceration in Primary Care. *BMJ* 2010; (340): 1234-1239.
3. DeLong L, Burkhart NW. General Oral Pathology for The Dental Hygienist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 295-297.
4. Orsted HL, Keast D, Lalande LF, Megle MF. Basic Principles of Wound Healing. *Wound Care Canada*. 2004; 9(2):12-4.
5. Kumar V, Cotrann RS, Robbins SL. Robbins Buku Ajar Patologi, Edisi 7 Volume 1. Jakarta: EGC; 2012. p. 35-64.
6. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing, *J Dent Res*. 2010; (89): 229-219.
7. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: The role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med* 2013 [cited 30 Maret 2017]. p. 1-12. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596046/>, Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 11. Jakarta: EGC; 2008. p. 546-553.
8. Larjava, Hannu. Oral Wound Healing. Canada: John Willey & Sons Inc; 2012. p. 39-50.
9. Prabakti, Yudhi. Perbedaan Jumlah Fibroblas Di Sekitar Luka Insisi Pada Tikus Yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain Dan Yang Tidak Diberi Levobupivakain. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro; 2005. p. 20-21.
10. Enggardipta RA, Haniastuti T, Handajani J. Efek Eugenol Terhadap Jumlah Sel Inflamasi Pada Pulpa Gigi Molar Tikus Sprague Dawley. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2016; 2(2): 66-73.
11. Apriasari, Maharani Laillyza. The Management of Chronic Traumatic Ulcer in Oral Cavity. *Dental Journal*. 2012; (4): 72-68.
12. Hidayati F, Agusmawanti P, Firdausy MD. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah

- Terhadap Jumlah Sel Makrofag Ulkus Traumatikus Mukosa Mulut Akibat Bahan Kimiawi. *Odonto Dental Journal*. 2015; (2): 57-51.
13. Wulandari DT, Karsini I, Mulawarmanti D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia Alba*) Terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatikus. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2015; 9(1): 100-90.
 14. Suparmi dan Sahri, Achmad. Mengenal Potensi Rumput Laut : Kajian Pemanfaatan Sumber Daya Rumput Laut dari Aspek Industri dan Kesehatan. *Jurnal Sultan Agung*. 2009; 44(118): 116-95.
 15. Hong Dang Diem, Hien Hoang Minh, Anh Hoang Thi Lan. Studies on the analgesic and anti-inflammatory activities of *Sargassum swartzii* (Turner) C. Agardh (Phaeophyta) and *Ulva reticulata* Forsskal (Chlorophyta) in experiment animal models. *African Journal of Biotechnology*. 2011; 10(12): 2314-2308.
 16. Karina A, Revianti S, Karsini I. Khasiat Ekstrak *Sargassum* sp. Terhadap Kepadatan Kolagen pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2014; (8): 46-35.
 17. Asfa, Nur Wahidah. The Toxicity Of Brown Algae (*Sargassum* Sp) Extract To Mice (*Mus Musculus*). *Journal of Dentomaxillofacial Science*. 2016; 1(2): 115-109.
 18. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
 19. Aslani A, Ghannadi A, Najafi H. Design, formulation and evaluation of a mucoadhesive gel from *Quercus brantii* L. and *coriandrum sativum* L. as periodontal drug delivery. *Adv Biomed Res*. 2013; 2(2): 9-1.
 20. Chumaira, Yurista. Efek Pemberian Kombinasi Terapi Hiperbarik dan Gel Teripang Emas (*Stichopus Hermanii*) 3% Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Disertai Periodontitis Terhadap Kepadatan Kolagen Pada Jaringan Periodontal. Skripsi. Surabaya: Universitas Hang Tuah; 2017. p.79.
 21. Leong NL, Hurng JM, Djomehri SI, Gansky SA, Ryder MI, Ho SP. Age-Related Adaptation of Bone-PDL-Tooth Complex: *Rattus-Norvegicus* as a Model System. *Plos One*. 2012; 7(4): 14-1.
 22. Kusumo, Agus Setiawan. Pengaruh Pemberian Echinace Topikal Terhadap Jumlah Sel Fibroblas dan Makrofag pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Marmut. Skripsi. Surabaya: Universitas Airlangga; 2007. p. 37-40.
 23. Soepribadi, Istiati. Regenerasi dan Penyembuhan. Jakarta: EGC; 2013. p. 12.
 24. Sherwood, Lauralee. *Fisiologi Manusia Edisi 6*. Jakarta: EGC; 2011. p. 450.
 25. Nasmia N, Syahir R, Eka YZR. Toxicity of liquid extract of seaweed *Sargassum* sp. on the growth of microalgae *Skeletonema costatum*. *AACL Bioflux*. 2017; (10): 247-253.
 26. MacKay DJ, Miller AL. Nutrition Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review*. 2003; 8(4): 377-359.
 27. Prasad, Ananda S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Experimental Gerontology*. 2008; 43:377-370.
 28. Sabir, Ardo. Pemanfaatan Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. *Majalah Kedokteran Gigi (Dental Journal)*. 2003; (36): 87-81.
 29. Dwitanandi C, Nahzi MYI, Raharja SD. Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) Terhadap Jumlah Makrofag Pada Inflamasi Pulpa. *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*. 2016; 1(2): 156-151.
 30. Wild Thomas, Rahbarnia Arastoo, Kellner Martina, Sobotka Lubos, Eberlein Thomas. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition*. 2010; (26): 866-862.
 31. Hardiono, Imas Kusumastati. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ganggang Coklat (Phaeophyceae) Jenis *Sargassum* Sp. Terhadap Jumlah Limfosit Pada Ulkus Traumatikus. Skripsi. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Hang Tuah; 2012. p. 1-4.