

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan Karya Tulis Akhir.....	ii
Penetapan Panitia Penguji Karya Tulis Akhir.....	iii
Ucapan Terimakasih.....	iv
Abstract.....	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	xiv
Daftar Gambar.....	xvi
Daftar Singkatan.....	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	7
1.4.2 Manfaat Praktis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Ulcer.....	8
2.1.1 Definisi <i>Traumatic Ulcer</i>	8

2.1.2 Prevalensi <i>Traumatic Ulcer</i>	8
2.1.3 Etiologi <i>Traumatic Ulcer</i>	9
2.1.4 Gambaran Klinis <i>Traumatic Ulcer</i>	10
2.2 <i>Diabetes Mellitus</i>	11
2.2.1 Definisi <i>Diabetes Mellitus</i>	11
2.2.2 Epidemiologi <i>Diabetes Mellitus</i>	12
2.2.3 Etiologi <i>Diabetes Mellitus</i>	12
2.2.4 Klasifikasi <i>Diabetes Mellitus</i>	13
2.2.5 Patogenesis <i>Diabetes Mellitus</i>	14
2.2.5.1 Patogenesis <i>Diabetes Mellitus</i> tipe 1.....	14
2.2.5.2 Patogenesis <i>Diabetes Mellitus</i> tipe 2.....	15
2.2.6 Gejala Klinis <i>Diabetes Mellitus</i>	16
2.2.7 Diagnosis <i>Diabetes Mellitus</i>	17
2.2.8 Komplikasi <i>Diabetes Mellitus</i>	17
2.3 Proses Penyembuhan Luka	19
2.3.1 Proses Penyembuhan Luka pada Kondisi Normal.....	19
2.3.1.1 Hemostasis dan Inflamasi.....	19
2.3.1.2 Proliferasi.....	21
2.3.1.3 Remodeling.....	22
2.3.2 Proses Penyembuhan Luka pada <i>Diabetes Mellitus</i>	24
2.4 <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β).....	25
2.5 Fibronektin.....	26
2.6 Pengobatan Herbal.....	27
2.6.1 Definisi Pengobatan Herbal.....	27

2.6.2 WHO dan Pengobatan Herbal.....	28
2.6.3 Penyebab Pengobatan Herbal.....	28
2.7 Propolis.....	29
2.7.1 Definisi Propolis.....	29
2.7.2 Penghasil Propolis.....	30
2.7.3 Kandungan Propolis.....	31
2.7.4 Penelitian Propolis.....	32
2.7.5 Peran Propolis pada Penyembuhan Luka.....	34
2.8 Gel dan HPMC.....	36
2.9 Nipagin dan Propylen Glikol.....	37
2.10 Tikus Wistar.....	38
2.10.1 Klinis.....	38
2.10.2 Pemantauan Keselamatan Tikus di Laboratorium.....	39
2.10.3 Penelitian Tikus Diabetes.....	40
2.11 Streptozotocin (STZ).....	40
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
PENELITIAN.....	42
3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	42
3.2 Uraian Kerangka konseptual.....	43
3.3 Hipotesis Penelitian.....	45
BAB IV METODE PENELITIAN.....	46
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	46
4.2 Sampel.....	47
4.2.1 Besar Sampel.....	47

4.2.2 Kriteria Sampel.....	48
4.2.2.1 Kriteria Inklusi.....	48
4.2.2.2 Kriteria Eksklusi.....	48
4.2.2.3 Randomisasi.....	49
4.2.2.4 Unit Analisis.....	49
4.3 Variabel Penelitian.....	49
4.3.1 Variabel Bebas.....	49
4.3.2 Variabel Tergantung.....	49
4.3.3 Variabel Terkendali.....	50
4.4 Definisi Operasional.....	50
4.4.1 Kontrol Negatif (Hewan Model Normal).....	50
4.4.2 Kontrol Positif (Hewan Model Diabetik).....	50
4.4.3 Perlakuan (Hewan Model Diabetik dan Diberikan Terapi Gel Ekstrak Propolis).....	51
4.4.4 Gel Ekstrak Propolis.....	51
4.4.5 Ekspresi <i>Transforming Growth Factor</i> (TGF β).....	52
4.4.6 Ekspresi Fibronektin.....	52
4.4.7 <i>Traumatic Ulcer</i>	52
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	53
4.5.1 Alat Penelitian.....	53
4.5.2 Bahan Penelitian.....	53
4.6 Cara Kerja.....	53
4.6.1 Prosedur Pembuatan Gel Ekstrak Propolis.....	54
4.6.1.1 Prosedur Ekstraksi Propolis.....	54

4.6.1.2 Pembuatan Gel Ekstrak Propolis.....	55
4.6.2 Prosedur Perlakuan pada Hewan Coba Tikus.....	55
4.6.2.1 Prosedur Membuat Kondisi Diabetes Mellitus pada Tikus.....	56
4.6.2.2 Pengukuran Kadar Glukosa Darah.....	56
4.6.2.3 Pembuatan <i>Traumatic Ulcer</i>	57
4.6.2.4 Aplikasi Gel Propolis pada <i>Ulcer</i> Tikus.....	58
4.6.3 Pembuatan Sediaan Parafin Blok Mukosa Labial Tikus.....	59
4.6.4 Pemeriksaan Ekspresi TGF β dan Fibronektin dengan Imunohistokimia.....	60
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	61
4.7.1 Lokasi Penelitian.....	61
4.7.2 Waktu Penelitian.....	61
4.8 Pengolahan Data dan Analisa Data.....	62
4.9 Pertimbangan Etik Penelitian.....	62
4.10 Kerangka Penelitian.....	63
BAB V HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN.....	64
5.1 Data Penelitian.....	64
5.2 Hasil Penelitian.....	64
5.2.1 Transforming Growth Factor (TGF) β	64
5.2.1.1 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TGF- β	64
5.2.1.2 Deskripsi Data Hasil Penelitian Ekspresi TGF- β	68
5.2.1.3 Uji Beda Variabel Antar Kelompok Penelitian Ekspresi TGF- β	70
5.2.2 Fibronektin.....	72
5.2.2.1 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Fibronektin.....	72

5.2.2.2 Deskripsi Data Hasil Penelitian Ekspresi Fibronektin.....	76
5.2.2.3 Uji Beda Variabel Antar Kelompok Penelitian Ekspresi Fibronektin.....	78
BAB VI PEMBAHASAN.....	81
6.1 Analisis Variabel Penelitian Ekspresi TGF β pada Spesimen <i>Ulcer</i> <i>Mukosa Labial</i> Bawah Tikus.....	83
6.2 Analisis Variabel Penelitian Fibronektin pada Spesimen <i>Ulcer</i> Mukosa <i>Labial</i> Bawah Tikus.....	87
BAB VII PENUTUP.....	91
7.1 Simpulan.....	91
7.2 Saran.....	91
DAFTAR PUSTAKA.....	92
LAMPIRAN.....	101

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Menurut WHO 1999.....	14
Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Menurut ADA 2018.....	17
Tabel 5.1 Deskripsi data Variabel Ekspresi TGF- β hari ke-3 pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (B), dan perlakuan.....	68
Tabel 5.2 Deskripsi data Variabel Ekspresi TGF- β hari ke-5 pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (B), dan perlakuan.....	68
Tabel 5.3 Deskripsi data Variabel Ekspresi TGF- β hari ke-7 pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (B), dan perlakuan.....	69
Tabel 5.4 Deskripsi rerata, simpang baku (SD), dan uji beda antar kelompok ekspresi TGF- β pada kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok kontrol positif (B).....	70
Tabel 5.5 Deskripsi rerata, simpang baku (SD), dan uji beda antar kelompok ekspresi TGF- β pada kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok perlakuan (A).....	71
Tabel 5.6 Deskripsi rerata, simpang baku (SD), dan uji beda antar kelompok ekspresi TGF β pada kelompok kontrol positif (B) dan kelompok perlakuan (A).....	72

Tabel 5.7 Deskripsi data Variabel Ekspresi Fibronektin hari ke-3 pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (B), dan perlakuan.....76

Tabel 5.8 Deskripsi data Variabel Ekspresi Fibronektin hari ke-5 pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (B), dan perlakuan.....76

Tabel 5.9 Deskripsi data Variabel Ekspresi Fibronektin hari ke-7 pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (B), dan perlakuan.....77

Tabel 5.10 Deskripsi rerata, simpang baku (SD), dan uji beda antar kelompok ekspresi Fibronektin pada kelompok kontrol negatif (KN) dan kelompok kontrol positif (B) (A).....78

Tabel 5.11 Deskripsi rerata, simpang baku (SD), dan uji beda antar kelompok ekspresi Fibronektin pada kelompok negatif (KN) dan kelompok perlakuan (A).....79

Tabel 5.12 Deskripsi rerata, simpang baku (SD), dan uji beda antar kelompok ekspresi Fibronektin pada kelompok kontrol positif (B) dan kelompok perlakuan (A).....80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Ulcer Akut</i>	10
Gambar 2.2 <i>Ulcer Kronis</i>	10
Gambar 2.3 Patogenesis <i>Diabetes Mellitus</i> Tipe 1	14
Gambar 2.4 Patogenesis <i>Diabetes Mellitus</i> Tipe 2	15
Gambar 2.5 Komplikasi Jangka Panjang <i>Diabetes Mellitus</i>	18
Gambar 2.6 Skema Penyembuhan Luka.....	22
Gambar 2.7 Proses Penyembuhan Luka.....	23
Gambar 2.8 Penyembuhan Luka Normal.....	23
Gambar 2.9 Penyembuhan Luka pada <i>Diabetes Mellitus</i>	25
Gambar 2.10 Propolis.....	30
Gambar 2.11 Apis Mellifera.....	31
Gambar 2.12 Mekanisme Aktifitas Molekul Propolis Pada Penyembuhan Luka.....	34
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	42
Gambar 4.1. Skema Rancangan Penelitian.....	46
Gambar 4.11 Skema Alur Penelitian	63
Gambar 5.1 Gambar Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TGF β pada Hari ke-3.....	65
Gambar 5.2 Gambar Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TGF β pada Hari ke-5.....	66
Gambar 5.3 Gambar Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TGF β pada Hari ke-7.....	67

Gambar 5.4	Gambar diagram batang rerata ekspresi TGF- β pada kondisi normal, pada kondisi diabetes dengan pemberian HPMC 5%, dan pada kondisi diabetes dengan pemberian gel ekstrak propolis.....	69
Gambar 5.5	Gambar Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Fibronektin pada Hari ke-3.....	73
Gambar 5.6	Gambar Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Fibronektin pada Hari ke-5.....	74
Gambar 5.7	Gambar Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Fibronektin pada Hari ke-7.....	75
Gambar 5.8	Gambar diagram batang rerata ekspresi Fibronektin pada kondisi normal, pada kondisi diabetes dengan pemberian HPMC 5%, dan pada kondisi diabetes dengan pemberian gel ekstrak propolis.....	77

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced Glycosylation End-Products</i>
BMPs	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
CAPE	<i>Caffeic Acid Phenetyl Ester</i>
CCL2	<i>C-C Motif Chemokin Ligand 2</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
CXCL12	<i>C-X-C Motif Chemokin Ligand 12</i>
DKA	<i>Diabetes Ketoacidosis</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECM	<i>Extra Cellular Matrix</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FPG	<i>Fasting Plasma Glucose</i>
GDFs	<i>Growth and Differentiation factors</i>
GF	<i>Growth factor</i>
HE	<i>Hematoxillin Eosin</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
HHS	<i>Hyperglycemic Hyperosmolar State</i>
HPMC	<i>Hydroxy Propyl Methyl Cellulose</i>
IDDM	<i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IKK	<i>I kappa B kinase</i>
iNOS	<i>inducible Nitrit Oxide Synthase</i>
LD50	<i>Lethaldosage 50</i>
LOX	<i>Lipooksigenase</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
MIF	<i>Müllerian Inhibitory Factor</i>
MMP	<i>Matrix Metalloproreinase</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic acid</i>
MYD88	<i>Myeloid Differentiation primary response 88</i>
NBF	<i>Neutral Buffer Saline</i>
NIDDM	<i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
NO	<i>Nitric Acid</i>
NF-kB	<i>Nuclear Transcription Factor Kappa B</i>
OECD	

OGTT	<i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
PBS	<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PDGF	<i>Phosphat Buffer Saline</i>
PERKENDI	<i>Platelet Derivat Growth Factor</i>
PG	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PGE2	<i>Propylen Gycol</i>
PMN	<i>Prostaglandin E2</i>
RAGE	Polymorphonuclear <i>Reseptor Advanced Glycation Products</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
STZ	<i>Steptozotocin</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TGF-BRI	<i>Transforming Growth Factor Receptor I</i>
TGF-βRII	<i>Transforming Growth Factor Receptor II</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrotic Factor</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>