

**PERBEDAAN EKSPRESI IL-6 SESUDAH PEMBERIAN
PROBIOTIK *Lactobacillus casei* Shirota SECARA TOPIKAL PADA
PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR
(*Rattus novergicus*)**

SKRIPSI



Oleh:

NURATIKA

NIM 021811133062

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**PERBEDAAN EKSPRESI IL-6 SESUDAH PEMBERIAN
PROBIOTIK *Lactobacillus casei* Shirota SECARA TOPIKAL
PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS TIKUS
WISTAR (*Rattus novergicus*)**

SKRIPSI



Oleh:

NURATIKA

NIM 021811133062

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN
**PERBEDAAN EKSPRESI IL-6 SESUDAH PEMBERIAN
PROBIOTIK *Lactobacillus casei Shirota* SECARA TOPIKAL PADA
PENYEMBUHAN TIKUS ULKUS TRAUMATIKUS TIKUS
WISTAR (*Rattus novergicus*)**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Airlangga Surabaya**

Oleh:

NUR ATIKA

NIM. 021811133062

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes

Prof. Dr. Indah Listiana Kriswandini, drg.,

M.Kes

NIP. 1967030061996011001

NIP. 196310301989022001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2021

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada 30 desember 2021

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes. (Ketua Penguji)**
- 2. Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes. (Pembimbing Utama)**
- 3. Prof. Dr. Indah Listiana Kriswandini, drg., M.Kes. (Pembimbing Serta)**
- 4. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes. (Anggota Penguji)**
- 5. Dr. Hendrik Setia Budi, drg., M.Kes. (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Nur Atika

NIM 021811133062

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

PERBEDAAN EKSPRESI IL-6 SESUDAH PEMBERIAN PROBIOTIK *Lactobacillus casei* Shirota SECARA TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR (*Rattus novergicus*)

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 30 Desember 2021



NUR ATIKA

021811133062

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena kasih dan karunianya, skripsi saya yang berjudul “Perbedaan Ekspresi IL-6 Dan Sesudah Pemberian Probiotik *Lactobacillus casei Shirota* Secara Topikal Pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus novogigicus*)” ini dapat terselesaikan. Penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya bagi semua pihak yang telah memberikan bantuan baik langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai, terutama kepada yang saya hormati :

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2020-2025 yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh Pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
2. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. selaku Ketua Departemen Biologi Oral yang telah memberi izin pembuatan skripsi di departemen Biologi Oral.
3. Dr. M. Luthfi, drg., M.Kes, selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan saran dan nasihat serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
4. Prof. Dr. Indah Listiana Kriswandini, drg., M.Kes, selaku pembimbing serta yang telah banyak memberikan saran dan nasihat serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
5. (Almh) Prof. Dr. Tuti Kusumaningsih, drg., M.Kes beserta keluarga yang telah banyak memberikan saran dan nasihat serta bantuannya selama proses penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
6. Dr. Hendrik Setia Budi, drg., M.Kes, Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes, Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes, selaku penguji yang telah memberikan saran, arahan, nasihat, dan kritik dalam penyusunan skripsi ini.
7. Abah Jamaludin Basyah, Mama Amira, abang daus, abang ryan serta adik intan alifa yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan pengorbanannya baik dari segi moril maupun materi kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini.
8. Naila Mufidah sebagai sahabat sekaligus teman satu penelitian yang telah banyak membantu dan memberikan saran serta motivasi selama pengerjaan skripsi ini.
9. Sarah amelia dan Rindu Damayanti selaku kakak tingkat yang selalu memberikan saran mengenai penelitian ini dari awal hingga akhir penulisan skripsi.

10. Teman-teman PBL B1 dan teman-teman Odontoblast 2018 yang telah memberikan motivasi selama menempuh perkuliahan dan dalam menyelesaikan skripsi ini
11. Amalia Mashita, Desy Dharma, Putri Suhaena, Ayu Lestari, Desy Novitasari, Putri Wijayanti, Nabila Zen Maulida, selaku sahabat-sahabat kecil yang telah memberikan motivasi selama menempuh perkuliahan dan dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi pihak yang memerlukan.

Surabaya, Desember 2021

penulis

ABSTRACT**DIFFERENCES IN INCREASED EXPRESSION INTERLEUKIN-6 (IL-6) DUE TO TOPICAL APPLICATION OF *Lactobacillus casei* Shirota PROBIOTICS IN HEALING WISTAR RAT (*RATTUS NOVERGICUS*) TRAUMATIC ULCER**

Background: Traumatic ulcer is one of the most common mucosal diseases. Injury to a lesion involving the soft tissues of the oral cavity usually results in the formation of an ulcerated surface. Injuries can occur because of events such as accidentally biting yourself (biting) while talking or while sleeping. **Purpose:** To prove the difference in IL-6 expression before topical administration of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on wound healing in Wistar rats. **Methods:** This experimental laboratory study used 24 healthy male Wistar rats, 2-3 months old, 150-175 grams body weight. Traumatic ulcer is made in labial region of inferior incisive fornix using the tip of a hot round burnisher. There were 6 sample groups (n=6). Control group 3 days and 7 days with administration of 20 μ L / 20 g body weight distilled water, topical group 3 days and 7 days with topical administration of 10.9×10^7 cells/kg body weight probiotics. The expression of IL-6 was examined by immunohistochemical research. **Results:** Based on the Post Hoc test, there was a significant difference in IL-6 expression between the 3-day topical group and the 3-day control group ($p=0.000$). there was a significant difference in IL-6 expression between the 7-day topical group and the 7-day control group ($p=0.000$). **Conclusion:** Topical administration of probiotics was effective in reducing IL-6 expression compared to controls and accelerated the inflammatory phase in the healing process of traumatic ulcers in Wistar rats (*Rattus novergicus*).

Keywords: Traumatic ulcer, *Lactobacillus casei* Shirota, topical.

ABSTRAK

**PERBEDAAN EKSPRESI IL-6 SESUDAH PEMBERIAN PROBIOTIK
Lactobacillus casei Shirota SECARA TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN ULKUS
TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR (*Rattus novergicus*)**

Latar Belakang : Ulkus traumatikus adalah salah satu penyakit mukosa yang paling umum terjadi. Cedera lesi yang melibatkan jaringan lunak rongga mulut biasanya dapat menyebabkan pembentukan permukaan ulserasi. Cedera dapat terjadi akibat peristiwa seperti secara tidak sengaja menggigit diri sendiri (tergigit) saat berbicara maupun saat tidur. **Tujuan:** Membuktikan adanya perbedaan ekspresi IL-6 sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris menggunakan 24 ekor tikus Wistar jantan sehat, umur 2-3 bulan, berat badan 175-250 gram. Ulkus traumatikus dibuat pada regio *labial fornix incisive inferior* menggunakan ujung *burnisher* bulat panas. Terdapat 6 kelompok sampel (n=6). Kelompok kontrol 3 hari dan 7 hari dengan pemberian aquades sebanyak 20 µL/20 gr berat badan, kelompok topikal 3 hari dan 7 hari dengan pemberian probiotik secara topikal sebanyak $10,9 \times 10^7$ sel/kg berat badan pada ulkus traumatikus. Ekspresi IL-6 diamati dengan pemeriksaan Imunohistokimia. **Hasil:** Berdasarkan uji *Post Hoc* terdapat perbedaan signifikan ekspresi IL-6 antara kelompok topikal 3 hari dengan kontrol 3 hari ($p=0.000$). terdapat perbedaan signifikan ekspresi IL-6 antara kelompok topikal 7 hari dan kontrol 7 hari ($p=0.000$). **kesimpulan:** Pemberian probiotik secara topikal efektif dalam menurunkan ekspresi IL-6 dibanding kontrol dan mempercepat fase inflamasi pada proses penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar (*Rattus novergicus*).

Kata Kunci : Ulkus traumatikus, *Lactobacillus casei Shirota*, topikal.

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan.....	i
Penetapan Panitia Penguji Skripsi	ii
Surat Pernyataan Tentang Orisinalitas.....	iii
Ucapan Terima Kasih	iv
<i>Abstract</i>	vi
Abstrak.....	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	6
1.3. Tujuan penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum.....	6
1.3.2. Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat penelitian	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
 BAB 2	 7
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Probiotik	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Mekanisme Kerja	7
2.1.3. Jenis Probiotik.....	13
2.1.4. Manfaat Probiotik Pada Rongga Mulut	14

2.1.5. Pemberian Probiotik Secara Topikal.....	15
2.2. <i>Lactobacillus casei Shirota</i> (LcS)	16
2.3. <i>Toll-Like Receptor</i>	17
2.3.1. <i>Toll-Like Receptor 2</i>	18
2.4. <i>Interleukin-6</i> (IL-6).....	19
2.4.1. Peran Probiotik Pada IL-6.....	20
2.5. Ulkus Traumatikus.....	21
2.5.1. Definisi Ulkus Traumatikus	21
2.5.2. Etiologi Ulkus Traumatikus	21
2.5.3. Gambaran Klinis Ulkus Traumatikus	23
2.5.4. Patogenesis Ulkus Traumatikus	24
2.5.5. Penatalaksanaan Ulkus Traumatikus	24
2.5.6. Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus.....	25
2.5.6.1. Fase Inflamasi	27
2.5.6.2. Fase Proliferasi	28
 BAB 3	 30
KERANGKA KONSEPTUAL dan HIPOTESIS PENELITIAN.....	30
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian.....	30
3.2. Penjelasan Kerangka Konseptual	31
3.3. Hipotesis Penelitian	32
 BAB 4	 33
METODOLOGI PENELITIAN	33
4.1. Jenis Penelitian	33
4.2. Rancangan Penelitian.....	33
4.3. Sampel Penelitian	34
4.3.1. Kriteria Sampel	34
4.3.2. Besar Sampel Peneliiian.....	34
4.3.3. Kelompok Sampel Penelitian	35
4.4. Variabel Penelitian.....	36
4.5. Definisi Operasional Variabel	36
4.6. Instrumen Penelitian	37
4.7. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	37
4.7.1. Lokasi Penelitian.....	37

4.7.2. Waktu Penelitian.....	38
4.8. Alat dan Bahan	38
4.8.1. Alat.....	38
4.8.2. Bahan	38
4.9. Cara Kerja.....	38
4.9.1. Persiapan Probiotik	38
4.9.2. Persiapan Hewan Coba	39
4.9.3. Pembuatan Ulkus Traumatikus Pada Hewan Coba.....	39
4.9.4. Pengaplikasian Probiotik secara topikal	40
4.9.5. Pengambilan Jaringan	40
4.9.6. Prosedur pembuatan preparat.....	41
4.9.6.1. Pembuatan Blok Parafin.....	41
4.9.6.1.1. Pemotongan Blok Parafin.....	42
4.9.6.1.2. Prosedur pembuatan preparat histologi	43
4.10. Prosedur Pengambilan Data.....	44
4.11. Pengolahan dan Analisis Data	44
4.12 Alur Penelitian.....	45
 BAB 5.....	 46
HASIL PENELITIAN	46
5.1. Data Penelitian.....	46
5.1.1. Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia	46
5.2. Analisis Hasil Penelitian.....	49
5.2.1. Uji Asumsi	49
5.2.2. Uji Beda Keseluruhan Ekspresi IL-6	49
 BAB 6.....	 51
PEMBAHASAN.....	51
 BAB 7	 59
KESIMPULAN DAN SARAN	59
7.1. Kesimpulan.....	59
 7.2. Saran	 59

DAFTAR PUSTAKA	60
----------------------	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Struktur mekanisme probiotik.....	8
Gambar 2. 2. IL-6 dalam respon inflamasi	20
Gambar 2. 3. Lesi ulkus traumatikus pada lateral lidah (A) dan bukal (B)	24
Gambar 2. 4. Fase inflamasi dan Fase proliferasi.....	29
Gambar 5. 1. Ekspresi IL-6 pada kelompok kontrol 3 hari dan ekspresi IL-6 pada kelompok topikal 3 hari	46
Gambar 5. 2. Ekspresi IL-6 pada kelompok kontrol 7 hari dan ekspresi IL-6 pada kelompoktopikal 7 hari	47
Gambar 5. 3. Perbandingan Rerata Ekspresi IL-6 Pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Jenis-jenis probiotik.....	13
Tabel 5. 1. Rerata & Standar Deviasi Ekspresi IL-6 pada masing-masing kelompok perlakuan	47
Tabel 5. 2. Uji Normalitas Dan Uji Homogenitas	49
Tabel 5. 3. Uji Beda Keseluruhan Menggunakan <i>One Way Anova Test</i>	49
Tabel 5. 4. Uji Beda keseluruhan Menggunakan <i>Post Hoc Test</i>	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Laik Etik	66
Lampiran 2. Proses pembuatan ulkus traumatikus dan pemberian probiotik <i>Lactobacillus casei</i> Shirota secara topikal	67
Lampiran 3. Proses pembuatan ulkus traumatikus dan pemberian probiotik <i>Lactobacillus casei</i> Shirota secara topikal	68
Lampiran 4. Alat dan bahan.....	69
Lampiran 5. Hasil penghitungan ekspresi IL-6	70
Lampiran 6. Tabel deskriptif ekspresi IL-6	71
Lampiran 7. Uji Shapiro-Wilk ekspresi IL-6 dan Levene test.....	72
Lampiran 8. Uji Post Hoc	73

DAFTAR SINGKATAN

AMPs	: Antimicrobial Peptides
APC	: Antigen-presenting cell
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Factor
CFU	: Colony-Forming Unit
CRP	: C-reactive protein
DAMPs	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
ECM	: Extracellular Matrix
FGF	: Fibroblast Growth Factor
IFN- γ	: Interferon- γ
IgA	: Immunoglobulin A
IKB	: Inhibitor Kappa-B
IKK	: Ikb Kinase
IL-1	: Interleukin -1
IL-8	: Interleukin -8
IRAK	: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase
LAB	: Lactic Acid Bacteria
LcS	: Lactobacillus casei Shirota
LTA	: Lipoteichoic Acid
M1	: Macrophage Phenotype - 1
M2	: Macrophage Phenotype - 2
MALT	: Mucosal-Associated Lymphoid Tissue
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MMP	: Matrix Metalloproteinases
MyD88	: Myeloid Differentiation Primary Response Gen88
NF-kB	: Nuclear Factor-Kb
PAMPs	: Pathogen Associated Molecule Pattern
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PMN	: Polymorphonuclear Neutrophils

PPs : Peyer's Patches
RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa-B
TGF- β : Transforming Growth Factor beta
TGF- α : Transforming Growth Factor alpha
Th1 : T-Helper 1
Th2 : T-Helper 2
TLR2 : Toll-Like Receptor 2
TLR4 : Toll-Like Receptor 4
TNF- α : Tumor Necrosis - A
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor