

**PENURUNAN EKSPRESI IL-1 β SETELAH
PEMBERIAN LAKTOFERIN PADA PROSES
PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR**

SKRIPSI



Oleh:

PUTRI MARFINDAYANTI
NIM : 021811133097

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENURUNAN EKSPRESI IL-1 β SETELAH
PEMBERIAN LAKTOFERIN PADA PROSES
PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR**

SKRIPSI



Oleh:

PUTRI MARFINDAYANTI
NIM : 021811133097

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENURUNAN EKSPRESI IL-1 β SETELAH
PEMBERIAN LAKTOFERIN PADA PROSES
PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR**

SKRIPSI

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

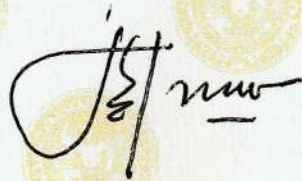
Oleh :

PUTRI MARFINDAYANTI
NIM : 021811133097

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu,
drg., M.Kes
NIP: 195911141986032002



Prof. Dr. Theresia Indah Budhy
S. drg., M.Kes
NIP: 196106071987032005

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada 21 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Sisca Meida Wati, drg., M.Kes., PhD (Ketua Penguji)**
- 2. Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes (Pembimbing
Utama/Anggota Penguji)**
- 3. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S. drg., M.Kes (Pembimbing
Serta/Anggota Penguji)**
- 4. Bambang Sumaryono, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**
- 5. Astari Puteri, drg (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Putri Marfindayanti

NIM : 021811133097

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

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

PENURUNAN EKSPRESI IL-1 β SETELAH PEMBERIAN LAKTOFERIN

PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 27 Januari 2022



PUTRI MARFINDAYANTI
NIM. 021811133097

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Penurunan Ekspresi IL-1 β Setelah Pemberian Laktoferin pada Proses Penyembuhan Luka Sayat Tikus Wistar”** sebagai salah satu syarat kelulusan Program Studi Pendidikan Kedokteran Gigi Strata 1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya. Skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, dan bimbingan berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan drg., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes selaku ketua Departemen Patologi Mulut dan Maksilofasial yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes selaku sebagai pembimbing utama yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi dan senantiasa memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi selama penyusunan proposal skripsi.
4. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy S. drg., M.Kes. selaku pembimbing serta yang selalu sabar dan meluangkan waktu untuk memberikan saran, bimbingan, arahan dan motivasi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

5. Sisca Meida Wati drg.,M.Kes, selaku ketua penguji skripsi yang telah memberikan saran serta arahan yang membangun dan sangat berarti untuk kesempurnaan skripsi ini.
6. Bambang Sumaryono, drg., dan Astari Puteri, drg selaku anggota penguji skripsi yang telah memberi saran serta arahan yang membangun dan sangat berarti untuk kesempurnaan skripsi ini.
7. Seluruh dosen dan staf Departemen Patologi Mulut dan Maksilofasial yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan kritik yang membangun dalam menyusun skripsi ini.
8. Bapak Wibi Riawan, S.Si selaku laboran di Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yang telah banyak membantu menyelesaikan penelitian ini.
9. Kedua orang tua tercinta, Bapak Supriyanto dan Ibu Purwati, serta adik Agil yang selalu memberikan semangat, doa, dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Aksa Yudistira yang selalu memberikan dukungan, doa dan cintanya serta motivasi dalam menyelesaikan skripsi.
11. Nadila Restu dan Fata Ariestia selaku sahabat saya yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat untuk saya dalam menyelesaikan skripsi.
12. Ng Cheeling, Salma Kamila dan Nabilla Rizqi selaku teman seperjuangan skripsi Patologi Mulut yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat untuk saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

13. Teman-teman PBL B3 dan rekan-rekan skripsi di Departemen Patologi Mulut, yang selalu memberikan semangat dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi.
14. Ellrica, Mediyana, Dieah Ayu dan Nadia yang turut serta membantu dan senantiasa memberikan motivasi untuk saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman-teman Kementrian Keuangan BEM Universitas Airlangga yang selalu memberikan semangat, motivasi serta doa untuk saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
16. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun akan selalu penulis harapkan. Semoga skripsi ini memberikan manfaat dan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan, masyarakat, bangsa dan negara.

Surabaya, Januari 2022

Penulis

ABSTRACT

**UPREGULATION OF IL-1 β EXPRESSION AFTER GIVING
LACTOFERRIN IN THE HEALING PROCESS OF INCISION WOUND IN
WISTAR RATS**

Background : Wounds can be defined as tissue damage in the body or the damage from normal skin structures that can cause loss of conjunctions in body tissues and occur because of a factor that interferes with the body's protective system. When an injury occurs, the body will provide a physiological response in the form of a wound healing process. The wound healing process consists of 3 stages, the inflammatory phase, the proliferative phase and the remodeling phase. Lactoferrin is a multifunctional iron-binding glycoprotein which belongs to the transferrin group and has functions as anti-inflammatory, anti microbial, immunomodulatory, anti oxidant and anti-cancer. The binding between lactoferrin and RAGE results in decreased phosphorylation and activation of NF κ B, resulting in a decrease in proinflammatory cytokine expression, and an increase in VEGF expression and greater FGF-2 expression can accelerate the healing process. **Aim:** To prove that lactoferrin can reduce the expression of IL-1 β in the incision wound healing process in wistar rats. **Method :** Experimental laboratory research with a post test only control group research design. The sample consisted of 24 Wistar rats divided into 4 groups, namely the control group (K), and the treatment group with 50% concentration of Lactoferrin (A1) for 3 days, the treatment group with 70% concentration of Lactoferrin (A2) for 3 days and the Lactoferrin treatment group. concentration of 90% (A3) for 3 days. The results obtained from histopathological examination, namely IHC staining to observe the expression of IL-1 β from the macrophage cells that express the IL-1 β cytokine and stained brown in the cytoplasm and examined under a microscope with 1000 X magnification in 8 fields of view. **Results :** There was a significant decrease in IL-1 β expression in the 70% (A2) group given lactoferrin concentration. **Conclusion:** The administration of lactoferrin at 70% concentration has the potential to reduce the expression of IL-1 β cytokines in the incision wound in Wistar rats.

Keywords: Incision wound, Lactoferrin, IL-1 β Cytokine

ABSTRAK

**PENURUNAN EKSPRESI IL-1 β SETELAH PEMBERIAN LAKTOFERIN
PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR**

Latar Belakang : Luka merupakan rusaknya jaringan pada tubuh atau adanya kerusakan pada struktur kulit yang normal yang dapat menyebabkan hilangnya konjungsi pada jaringan tubuh dan terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Ketika terjadi luka, tubuh akan memberikan respons fisiologis berupa proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka terdiri dari 3 fase yaitu, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodelling*. Laktoferin merupakan suatu glikoprotein multifungsi pengikat besi yang termasuk dalam golongan transferrin dan memiliki fungsi sebagai anti inflamasi, anti microbial, immunomodulatory, anti oxidant dan anti kanker. Ikatan antara laktoferin dan RAGE mengakibatkan penurunan fosforilasi dan aktivasi NFkB sehingga terjadi penurunan ekspresi sitokin pro inflamasi, dan peningkatan ekspresi VEGF dan ekspresi FGF-2 yang lebih besar dapat mempercepat proses penyembuhan. **Tujuan :** Membuktikan pemberian laktoferin dapat menurunkan ekspresi IL-1 β pada proses penyembuhan luka sayat pada tikus wistar. **Metode :** Merupakan jenis penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only control grup*. Sampel terdiri dari 24 ekor tikus Wistar yang dibagi kedalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K), dan kelompok perlakuan Lactoferrin konsentrasi 50% (A1) selama 3 hari, kelompok perlakuan Lactoferrin konsentrasi 70% (A2) selama 3 hari dan kelompok perlakuan Lactoferrin konsentrasi 90% (A3) selama 3 hari. Hasil penelitian didapatkan dari pemeriksaan histopatologi, yaitu pewarnaan IHC untuk mengamati ekspresi IL-1 β adalah sel makrofag yang mengekspresikan sitokin IL-1 β berwarna coklat pada sitoplasma dan diperiksa di bawah mikroskop dengan pembesaran 1000 X pada 8 lapang pandang. **Hasil :** Terdapat penurunan signifikan ekspresi IL-1 β pada kelompok pemberian laktoferin konsentrasi 70% (A2). **Simpulan :** Pemberian laktoferin konsentrasi 70% berpotensi dalam menurunkan ekspresi sitokin IL-1 β pada luka sayat tikus Wistar.

Kata Kunci : Luka sayat, Laktoferin, Sitokin IL-1 β

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL BELAKANG	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iv
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Kulit	5
2.1.1 Definisi kulit	5
2.1.2 Anatomi Kulit	5
2.1.3 Histologi Kulit.....	7
2.2 Luka	9
2.2.1 Definisi Luka.....	9

2.2.2 Klasifikasi Luka	10
2.2.3 Penyembuhan Luka	12
2.2.4 Fase Penyembuhan Luka	13
2.3 Faktor-Faktor Pertumbuhan (<i>Growth Factor</i>) pada Penyembuhan Luka	18
2.3.1 <i>Epidermal Growth Factor</i> (EGF)	18
2.3.2 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)	19
2.3.3 <i>Platelet Derived Growth Factor</i> (PDGF)	19
2.3.4 <i>Fibroblast Growth Factor</i> (FGF)	20
2.3.5 <i>Nerve Growth Factor</i> (NGF)	20
2.3.6 <i>Hepatocyte Growth Factor</i> (HGF)	20
2.4 Neutrofil	21
2.5 Makrofag	22
2.5.1 M1 Makrofag	23
2.5.2 M2 Makrofag	24
2.6 <i>Nuclear Factor Kappa B</i> (NF- κ B)	25
2.7 Sitokin	26
2.7.1 Sitokin IL-1 β	27
2.8 Laktoferin	28
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	 30
3.1 Narasi Kerangka Konseptual	31
3.2 Hipotesis Penelitian	32
 BAB 4 METODE PENELITIAN	 33
4.1 Jenis Penelitian	33
4.2 Rancangan Penelitian	33
4.3 Populasi	34
4.4 Sampel dan Besar Sampel Penelitian	34
4.4.1 Sampel Penelitian	34
4.4.2 Besar Sampel	34
4.5 Variabel Penelitian	35
4.5.1 Variabel Bebas	35
4.5.2 Variabel Terikat	35
4.5.3 Variabel Terkendali	35
4.6 Definisi Operasional Variabel	36
4.7 Instrumen Penelitian	36
4.7.1 Alat	36
4.7.2 Bahan	37
4.8 Lokasi dan Waktu Penelitian	38
4.8.1 Lokasi Penelitian	38
4.8.2 Waktu Penelitian	39
4.9 Cara Kerja	39
4.9.1 Pengenceran Laktoferin	39
4.9.2 Persiapan Hewan Coba	40
4.9.3 Pemberian Sayatan pada Punggung Tikus	41

4.9.4 Pemberian Laktoferin pada Luka Sayat	41
4.9.5 Pembuatan Preparat Histopatologis	41
4.9.6 Pewarnaan IHC untuk Pemeriksaan Ekspresi IL-1 β	43
4.10 Analisis Data	44
4.11 Alur Penelitian	45
 BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	 46
5.1 Hasil Penelitian	46
5.1.1 Ekspresi IL-1 β	46
5.2 Analisis Data Penelitian	49
 BAB 6 PEMBAHASAN	 51
 BAB 7 PENUTUP	 54
7.1 Kesimpulan	54
7.2 Saran.....	54
 DAFTAR PUSTAKA	 55
 LAMPIRAN	 59

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Nilai Rerata dan Standar Deviasi Ekspresi IL-1 β	47
Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas <i>Kolmogorov Smirnov</i>	49
Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas <i>Levene Test</i>	49
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>One Way Anova</i>	50
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>Tukey HSD</i>	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Kulit	5
Gambar 2.2 Histologi Kulit	7
Gambar 2.3 Fase Penyembuhan Luka Beserta Waktu Penyembuhan Luka	13
Gambar 5.1 Grafik Rerata dan Standar Deviasi Ekspresi IL-1 β	47
Gambar 5.2 Imunohistokimia Ekspresi IL-1 β	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Laik Etik Penelitian	59
Lampiran 2 Hasil Uji Statistika.....	60

DAFTAR SINGKATAN

bLF	: Bovine Laktoferin
CD 14	: Clusters of differentiation 14
DAB	: Diaminobenzidine tetrahydrochloride
DMSO	: Dimethyl Sulfoxide
DNA	: Deoxyribonucleic acid
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
Fe ³⁺	: Ferric ion
FGF	: Fibroblas Growth Factor
FGF-2	: Basic Fibroblast Growth Factor 2
GM-CSF	: Granulocyte/ macrophage colony -stimulating factor
GRAS	: Generally Recognized as Safe
HB-EGF	: Heparin-Binding Epidermal Growth Factor
IFN- α	: Interferon Alpha
IFN- β	: Interferon Beta
IFN- γ	: Interferon Gamma
IHC	: Immunohistochemistry
IKK/IKKB	: Inhibitory Kappa β Kinase
IL-1	: Interleukin 1
IL-1 β	: Interleukin 1Beta
IL-4	: Interleukin 4
IL-6	: Interleukin 6
IL-10	: Interleukin 10
IL-12	: Interleukin 12
IL-13	: Interleukin 13
IL-18	: Interleukin 18
IL-23	: Interleukin 23
IRF3	: Interferon Regulatory Factor

IRAK-4	: <i>IL-1 receptor-associated kinase 4</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
M1	: <i>Proinflammatory macrophage</i>
M2	: <i>Anti-inflammatory macrophage</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Factor 88</i>
NBF	: <i>Netral Buffer Formalin</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
One-way ANOVA	: <i>One-way Analysis of Variance</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PDGFB	: <i>Platelet-Derived Growth Factor Subunit B</i>
RAGE	: <i>Receptors for Advanced Glycation End Products</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT1	: <i>signal transducer and activator of transcription 1</i>
STAT3	: <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
STAT6	: <i>signal transducer and activator of transcription 6</i>
TAMs	: <i>Tumor-Associated Macrophages</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor Alpha</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Th	: <i>Helper T cell</i>
Th1	: <i>Helper T cell type 1</i>
Th2	: <i>Helper T cell type 2</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4 ligand</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>

TNF- β	: <i>Tumor Necrosis Factor Beta</i>
TRAF-6	: <i>TNF receptor associated factor 6</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR-1	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1</i>