

**PENINGKATAN EKSPRESI *Interleukin-10* (IL-10)
SESUDAH PEMBERIAN PROBIOTIK *Lactobacillus casei*
Shirota SECARA TOPIKAL DAN SISTEMIK
TERHADAP PENYEMBUHAN ULKUS
TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI



Oleh:

NAILA MUFIDAH

NIM: 021811133061

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**PENINGKATAN EKSPRESI *Interleukin-10* (IL-10)
SESUDAH PEMBERIAN PROBIOTIK *Lactobacillus casei*
Shirota SECARA TOPIKAL DAN SISTEMIK
TERHADAP PENYEMBUHAN ULKUS
TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI



Oleh:

NAILA MUFIDAH

NIM: 021811133061

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENINGKATAN EKSPRESI *Interleukin-10* (IL-10)
SESUDAH PEMBERIAN PROBIOTIK *Lactobacillus casei*
Shirota SECARA TOPIKAL DAN SISTEMIK
TERHADAP PENYEMBUHAN ULKUS
TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

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

Oleh:

NAILA MUFIDAH
NIM. 021811133061

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes
NIP. 1976504151999031002

Pembimbing Serta

Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si.
NIP. 195911121987012001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA
2021**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada 23 Desember 2021

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Sidarningsih, drg., M.Kes. (Ketua Penguji)**
- 2. Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes (Pembimbing Utama)**
- 3. Prof.Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si (Pembimbing Serta)**
- 4. Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS. (Anggota Penguji)**
- 5. Dr. Ira Arundina, drg., M.Si. (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Naila Mufidah

NIM : 021811133061

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

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

Peningkatan Ekspresi *Interleukin-10* (IL-10) Sesudah Pemberian Probiotik

***Lactobacillus Casei Shirota* Secara Topikal dan Sistemik Terhadap**

Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)

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, 23 Desember 2021



NAILA MUFIDAH

NIM. 021811133061

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena kasih dan karunia-nya, skripsi yang berjudul "Peningkatan Ekspresi *Interleukin-10* (Il-10) Sesudah Pemberian Probiotik *Lactobacillus Casei Shirota* Secara Topikal dan Sistemik Terhadap Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)" ini dapat terselesaikan. Penulis mengucapkan 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. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., CMA, atas kesempatan yang telah diberikan untuk penulis menjadi bagian dari Universitas Airlangga.
2. 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.
3. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. selaku Ketua Departemen Biologi Oral yang telah memberi ijin pembuatan skripsi di Departemen Biologi Oral.
4. Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes selaku dosen pembimbing utama, yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan arahan, saran, bantuan, serta ilmu-ilmunya kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini.
5. Prof. Dr. Retno Indrawati R, drg., M.Si selaku pembimbing serta yang selalu memberi tambahan ilmu, bantuan, evaluasi dalam penyusunan skripsi ini.

6. Prof. Dr. Tuti Kusumaningsih, drg., M.Kes (Alm) selaku dosen pembimbing utama sebelumnya, yang membimbing dan mengarahkan dalam pengerjaan skripsi, serta memberi nasihat terhadap penulis selaku anak bimbing.
7. Sidarningsih, drg., M.Kes. selaku ketua penguji dan koordinator skripsi yang telah membantu mengkoordinasikan skripsi penulis yang mengalami pergantian judul secara garis besar. Juga telah memberikan nasihat, saran, dan masukan selama pengerjaan skripsi ini.
8. Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS dan Dr. Ira Arundina, drg., M.Si. selaku anggota penguji, yang telah memberikan saran serta evaluasi selama pengerjaan skripsi ini.
9. Ayah Mochammad Helmi, Mama Sakinah, dan kakak Rumman yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan pengorbanannya baik dari segi moril maupun materi kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini.
10. Sahabat-sahabat “Ceqemim” dan Nur Atika selaku teman penelitian saya, yang telah memberi motivasi dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. 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 kata sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun selalu penulis harapkan. Penulis berharap semoga skripsi ini memberikan manfaat dan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan, masyarakat, bangsa dan negara.

Surabaya, Desember 2021

Penulis

ABSTRACT

Increased Expression of Interleukin-10 (IL-10) Due To Topical and Systemic Application of *Lactobacillus casei Shirota* Probiotics In Healing Wistar Rat (*Rattus norvegicus*) Traumatic Ulcers

Background: Antibiotics, steroids, and anti-inflammatory therapy for traumatic ulcers can cause resistance and side effects. In addition, its use is limited to some general conditions of the patient, causing the need for alternative natural treatments using probiotics. Giving probiotic *Lactobacillus casei Shirota* can affect the increase in IL-10 expression on the wound healing process. **Objective:** To prove an increase in IL-10 expression after topical and systemic administration of the probiotic *Lactobacillus casei Shirota* on healing traumatic ulcers in Wistar rats. **Methods:** Laboratory experimental research 36 healthy male Wistar rats, 2-3 months old, bodyweight 175-250 grams were divided into six groups. In all groups, traumatic ulcers were made in the labial region of the inferior incisive fornix using a heated round burnisher tip. The control group was three and seven days with 20 L/20 grams of aquadest, topical treatment group there and seven days with topical probiotic administration of 10.9×10^7 cells/kg body weight, systemic group three and seven days with the administration of probiotics systemically as much as 10.9×10^7 cells/kg body weight in traumatic ulcers. The amount of IL-10 expression was observed by IHC examination followed by the *one-way ANOVA* test. **Results:** There was a significant difference between the 4-day topical treatment group and the 4-day systemic treatment group ($p=0.000$) and between the 8-day topical treatment group and the 8-day systemic treatment group ($p=0.005$). In the topical treatment group 4 days with seven days, there was an increase in the mean amount of IL-10 with a significant difference ($p=0.000$). **Conclusion:** there was an increase in the expression of IL-10 after application of probiotic *Lactobacillus casei Shirota* in the treatment group topically rather than the control group and systemic treatment on healing traumatic ulcers in Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords: Expression of IL-10, *Lactobacillus casei Shirota*, traumatic ulcer, topical, systemic.

ABSTRAK

PENINGKATAN EKSPRESI *Interleukin-10* (IL-10) SESUDAH PEMBERIAN PROBIOTIK *Lactobacillus casei Shirota* SECARA TOPIKAL DAN SISTEMIK TERHADAP PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Latar Belakang: Penggunaan antibiotik, steroid, serta anti inflamasi sebagai terapi dari ulkus traumatikus dapat menimbulkan resistensi serta efek samping. Selain itu penggunaannya yang terbatas pada beberapa kondisi umum penderita menyebabkan pengobatan alternatif berbahan alami menggunakan probiotik diperlukan. Pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* dapat mempengaruhi peningkatan ekspresi IL-10 dalam proses penyembuhan luka. **Tujuan:** Membuktikan adanya peningkatan ekspresi IL-10 sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* secara topikal dan sistemik terhadap penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratoris 36 ekor tikus Wistar jantan sehat, umur 2-3 bulan, berat badan 175-250gram dibagi menjadi 6 kelompok. Pada seluruh kelompok dibuat ulkus traumatikus pada regio *labial fornix incisive inferior* menggunakan ujung burniser bulat yang dipanaskan. Kelompok kontrol dengan pemberian aquadest serta kelompok perlakuan topikal dan sistemik dengan pemberian probiotik, dengan dosis $10,9 \times 10^7$ sel/kg berat badan setiap hari selama 4 dan 8 hari pada ulkus traumatikus. Jumlah ekspresi IL-10 diamati dengan pemeriksaan IHC dilanjutkan dengan uji *one-way ANOVA*. **Hasil:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan topikal 4 hari dengan kelompok perlakuan sistemik 4 hari ($p=0,000$) dan antara kelompok perlakuan topikal 8 hari dengan kelompok perlakuan sistemik 8 hari ($p=0,005$). Pada kelompok perlakuan topikal 4 dan 8 hari terjadi peningkatan rerata jumlah IL-10 dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,000$). **Kesimpulan:** ada peningkatan ekspresi IL-10 setelah pemberian probiotik *Lactobacillus casei Shirota* pada kelompok perlakuan secara topikal daripada kelompok kontrol dan perlakuan sistemik pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). **Kata kunci:** Ekspresi IL-10, *Lactobacillus casei Shirota*, ulkus traumatikus, topikal, sistemik.

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
<i>ABSTRACT</i>	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Probiotik.....	6
2.1.1 Definisi Probiotik	6
2.1.2 Mekanisme Kerja Probiotik	7
2.1.3 Jenis Probiotik	9
2.1.4 Manfaat Probiotik pada Rongga Mulut.....	11
2.1.5 Pemberian Probiotik Secara Topikal dan Sistemik.....	13
2.2 Metode Intraoral <i>Dropping</i>	16
2.3 <i>Lactobacillus casei</i> Shirota	17
2.4 Toll-like Receptor	20
2.4.1 Toll-like Receptor 2	23

2.5	Interleukin-10 (IL-10)	24
2.6	Peran Probiotik Terhadap Ekspresi IL-10	25
2.7	Ulkus Traumatikus	27
2.7.1	Definisi Ulkus Traumatikus	27
2.7.2	Etiologi Ulkus Traumatikus	28
2.7.3	Proses Perkembangan Ulkus Traumatikus.....	30
2.7.4	Penatalaksanaan Ulkus Traumatikus.....	30
2.7.5	Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus.....	31
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN		37
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian.....	37
3.2	Keterangan Kerangka Konsep Penelitian	36
3.3	Hipotesis.....	37
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN		38
4.1	Jenis Penelitian	38
4.2	Rancangan Penelitian	38
4.3	Sampel Penelitian.....	39
4.3.1	Kriteria Sampel	39
4.3.2	Besar Sampel Penelitian.....	39
4.3.3	Kelompok Sampel Penelitian.....	40
4.4	Variabel Penelitian.....	41
4.5	Definisi Operasional Variabel.....	41
4.6	Instrumen Penelitian	43
4.7	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	43
4.7.1	Lokasi Penelitian.....	43
4.7.2	Waktu Penelitian	43
4.8	Alat dan Bahan	43
4.8.1	Alat.....	43
4.8.2	Bahan.....	44
4.9	Cara Kerja	44
4.9.1	Persiapan Probiotik	44
4.9.2	Persiapan Hewan Coba	45
4.9.3	Pembuatan Ulkus Traumatikus pada Hewan Coba.....	45
4.9.4	Evaluasi Klinis Ulkus Traumatikus	46

4.9.5 Pengaplikasian Probiotik Secara Topikal dan Sistemik.....	46
4.9.6 Pengambilan Jaringan	47
4.9.7 Prosedur Pembuatan Preparat	47
4.9.8 Prosedur Pengambilan Data	50
4.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	50
4.11 Alur Penelitian	51
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	51
5.1 Data Penelitian.....	51
5.2 Analisis Hasil Penelitian	53
5.2.1 Uji Asumsi	54
5.2.1 Uji Beda Keseluruhan Kelompok Ekspresi IL-10	55
5.2.3 Uji Beda Antar Kelompok Perlakuan	55
5.3 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia.....	57
BAB 6 PEMBAHASAN	60
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	67
7.1 Simpulan.....	68
7.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Mekanisme kerja probiotik.....	9
Gambar 2. 2 Metode intraoral <i>dropping</i>	17
Gambar 2. 3 Mekanisme aksi spesifik <i>Lactobacillus</i> menghasilkan efek yang menguntungkan.....	19
Gambar 2. 4 Interaksi Probiotik MAMP-PRR dan pensinyalan yang terjadi.....	22
Gambar 2. 5 Mekanisme imunomodulasi dan regulasi sistem imun probiotik.....	26
Gambar 2. 6 Ulkus traumatik dilapisi dengan pseudomembran dan dikelilingi oleh inflamasi.....	28
Gambar 2. 7 Fase penyembuhan luka yang meliputi fase homeostasis	32
Gambar 5. 1 Perbandingan Rerata Ekspresi IL-10 pada masing-masing kelompok perlakuan.....	53
Gambar 5. 2 Perbandingan Rerata Ekspresi IL-10 pada kelompok perlakuan sistemik.	583
Gambar 5. 3 Menunjukkan IL-10 pada kelompok kontrol 4 hari (A), kelompok perlakuan sistemik 4 hari (B), kelompok perlakuan topikal 4 hari (C).....	57
Gambar 5. 4 Menunjukkan IL-10 pada kelompok kontrol 7 hari (A), kelompok perlakuan sistemik 7 hari (B), kelompok perlakuan topikal 7 hari (C).....	58

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Jenis probiotik beserta manfaatnya.....	92
Tabel 5. 1 Rerata dan Standar Deviasi Jumlah IL-10 pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan.....	51
Tabel 5. 2 Perbandingan Rerata Ekspresi IL-10 pada masing-masing kelompok perlakuan	53
Tabel 5. 3 Uji Asumsi	54
Tabel 5. 4 Uji beda keseluruhan kelompok menggunakan uji One Way ANOVA	55
Tabel 5. 5 Uji Beda Antar Kelompok Perlakuan Menggunakan Uji Post Hoc Scheffe.....	55

DAFTAR SINGKATAN

APCs: *Antigen Presenting Cells*

CFU: *Colony Forming Unit*

CKs: *Chemokines*

CRP: *C-Reactive Protein*

CSF: *Colony-stimulating Factor*

Del-1: *Endotel-1*

DNA: *Deoxyribonucleic acid*

GF: *Growth Factor*

IFN: *Interferon*

IFN- γ : *Interferon- γ*

IKB: *inhibitor kappa – B*

IKK: *Ikb Kinase*

IL: *Interleukins*

IL-1 β : *Interleukin-1 β*

IL-10: *Interleukin-10*

IL-6: *Interleukin-6*

IL-7: *Interleukin-7*

IL-8: *Interleukin-8*

IRAK: *interleukin-1 receptor-associated Kinase*

LCG: *Lactobacillus casei group*

L.casei : *Lactobacillus casei*

LcS : *Lactobacillus casei Shirota*

LTA: *Lipoteichoic acid*

M-1: Makrofag-1

M-2: Makrofag-2

MAMP: *Microbial Associated Molecular Patterns*

MAPKs: *Mitogen-Activated Protein Kinases*

MIP-1 α : *Macrophage Inflammatory Protein-1 α*

MMPs: *Matriks Metalloproteinase*

MyD88: *Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88*

NF- κ B: *Nuclear Factor- κ B*

NIK: *NF- κ B -inducing kinase*

NK: *Natural Killer*

PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

PBS: *Phosphate Buffered Saline*

PDGF: *Platelet-Derived Growth factor*

PGE2: *prostaglandin E2*

PPD: *Probing Pocket Depth*

RANKL: *Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand*

ROS: *Reactive Oxygen Species*

sel Treg: *sel T Regulator*

TGF- β : *Transforming Growth Factor- β*

Th1: *T-Helper 1*

Th2: *T-Helper 2*

TLR: *Toll-like Receptors*

TLR-2: *Toll-like Receptor-2*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TNFR: *Tumor Necrosis Factor Receptor*

TNFR 1: *Tumor Necrosis Factor Receptor 1*

TNFR 2: *Tumor Necrosis Factor Receptor 2*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- α*