

## Pengaruh Patch Ekstrak Buah Delima Merah Terhadap Percepatan Penyembuhan Traumatik Ulser pada Tikus Wistar

(The Effect of Red Pomegranate Extract in Patch on the Accelerated Healing of Traumatic Ulcer in Wistar Rats)

Gardenisti Putri Maheswari<sup>1</sup>, Sri Hernawati<sup>2</sup>, Pujiana Endah Lestari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

<sup>3</sup> Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

### Abstrak

Traumatik ulser merupakan salah satu kelainan rongga mulut yang dapat disebabkan oleh rangsangan mekanik, termal, dan kimiawi. Salah satu sediaan yang mulai dikembangkan saat ini ialah dengan sediaan *patch*, namun sediaan *patch* yang tersedia saat ini masih kurang ekonomis dan dapat memberikan efek samping. Oleh karena itu, penggunaan bahan alami merupakan pengobatan alternatif, seperti buah delima. Buah delima diketahui mengandung unsur bioaktif yang dapat berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan, sehingga diharapkan dapat mempercepat penyembuhan traumatik ulser. Tujuan Penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh *patch* ekstrak buah delima terhadap percepatan penyembuhan ulser. Sampel pada penelitian ini ialah 25 ekor tikus putih dengan traumatik ulser, yang dibagi dalam 5 kelompok. Yaitu *patch* ekstrak buah delima konsentrasi 12,5%; 25%; 50%, control positif (*patch taisho*), dan control negative (placebo). Waktu penyembuhan pada sediaan *patch* konsentrasi 12,5%, 25%, dan 50% menunjukkan rata-rata 7,8 hari, 6,4 hari, dan 5,4 hari secara berturut-turut. Kelompok control positif memiliki rata-rata waktu percepatan penyembuhan selama 4,6 hari, sedangkan rata-rata penyembuhan kelompok control negative selama 8,6 hari. Hasil uji Kruskal wallis menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). *Patch* ekstrak buah delima berpengaruh terhadap percepatan waktu penyembuhan ulser, dengan penyembuhan yang paling cepat terjadi pada sediaan dengan konsentrasi 50%, pada penelitian ini.

**Kata kunci:** delima merah, *patch*, traumatik ulser,

### Abstract

Traumatic ulcer is one of the disorders of the oral cavity that can be caused by mechanical, thermal, and chemical. Patch one of traumatic ulcer treatment choice are being developed, but the available patch is uneconomic and have side effects. Therefore, the use of natural ingredients is an alternative treatment, such as pomegranate. Pomegranate is known to contain bioactive elements, that can act as anti-inflammatory and antioxidant, that it can accelerate the healing of traumatic ulcers. The aim of this research is to determine the effect of the pomegranate extract patch on the acceleration of ulcer healing. Sample in this research were 25 traumatic ulcered wistar rats which were divided into 5 groups. All groups were condensed the pomegranate extract patch with a concentration of 12.5%; 25%; 50%, positive control (*taisho patch*), and negative control (placebo). The red pomegranate extract patch can accelerate the healing of traumatic ulcers. There was a significant difference in healing time between all groups ( $p<0.05$ ), except between the positive control group with a concentration of 50%. pomegranate extract patch affected the acceleration of ulcer healing, with a concentration of 50% pomegranate extract patch was the fastest.

**Keywords:** patch, red pomegranate, traumatic ulcer.

**Korespondensi (Correspondence)** : Pujiana Endah Lestari, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Jl. Kalimantan No.37, Tegalboto, Jember 68121, Indonesia. Email: [el\\_pujiana.fkg@unej.ac.id](mailto:el_pujiana.fkg@unej.ac.id)

Ulser merupakan kelainan pada rongga mulut yang sering ditemukan yang ditandai dengan rusaknya lapisan epitelium yang melebihi membran basalis.<sup>1,2</sup> Ulser yang disebabkan oleh trauma misalnya trauma mekanik, termal, dan kimiawi disebut dengan traumatik ulser. Paling sering terjadi pada mukosa bukal, mukosa labial, dan lidah dengan gambaran klinis terdapat pseudomembran berwarna putih kekuning-kuningan yang dikelilingi oleh eritema halo, dengan ukurang yang bervariasi yaitu <1cm hingga >1cm.<sup>3</sup>

Traumatik ulser umumnya dapat sembuh dalam waktu 7-14 hari. Secara umum, penatalaksanaan traumatik ulser ialah mencegah bertambah parah dan mempercepat penyembuhan dengan pemberian obat topikal seperti gel *triamcinolone acetonide* 0,1% atau gel asam hialuronat (AH).<sup>4</sup> Namun, pemberian gel sangat mudah sekali terbilas oleh saliva. Saat ini mulai dikembangkan sediaan dalam bentuk *patch* mukoadhesif yang dapat berperan sebagai *full covering agent*. *Patch* mukoadhesif yang tersedia saat ini, tersedia dengan kandungan zat

aktif ekstrak akar Gromwell (*Lithospermum erythrorhizon*) dan asam glisirizinat yang berpotensi sebagai antiinflamasi dan antibakteri, sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulser.<sup>5,6</sup> Namun, sediaan tersebut masih kurang ekonomis dan dapat memberikan efek samping berupa *skin rash* dan *itching*. Oleh karena itu, perlu dikembangkan sediaan *patch* dengan bahan alami lain.

Salah satu bahan alami yang telah banyak diteliti potensinya sebagai terapi ulser ialah buah delima merah (*Punica granatum Linn*). Buah delima merah memiliki kandungan senyawa polifenol seperti EA dan antosianidin yang diketahui dapat berpotensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang kuat.<sup>7,8,9,10</sup> Pemberian ekstrak buah delima dengan kandungan beberapa zat aktif diketahui akan lebih efektif daripada pemberian satu zat aktif saja.

Penelitian mengenai penggunaan ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 75%, 50%, 25%, dan 12,5% dalam sediaan gel telah dilakukan, dan menunjukkan dapat berpengaruh terhadap penyembuhan traumatic ulser. Oleh

karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *patch* ekstrak buah delima merah terhadap penyembuhan traumatik ulser.

**METODE PENELITIAN**

Jenis penelitian ini ialah penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*, yang dilaksanakan di Laboratorium Tanaman Politeknik Negeri Jember, Laboratorium Bioscience Rumah Sakit Gigi Dan Mulut Universitas Jember, Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, Dan Laboratorium Hewan Coba Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Penelitian yang melibatkan subjek hewan ini mendapat persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember (No.1509/UN25.8/KEPK/DL/2022).

Sampel dalam penelitian ini adalah 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar, yang diinduksi ulser pada mukosa bukal kiri. Tikus dianastesi terlebih dahulu menggunakan ketamin dengan dosis 0,2ml/KgBB secara *intramuscular*, kemudian menggunakan amalgam stopper diameter ±2 mm dengan batas kedalaman tidak lebih dari 1 mm yang telah dipanaskan 30 detik di atas api bunsen dan disentuhkan selama 1 detik pada mukosa tikus, trauma diobservasi selama 2 hari hingga terbentuknya ulser. Tikus dengan traumatik ulser terbagi menjadi 5 kelompok yaitu K(-) dengan plasebo, K(+) *patch taisho*, P(1) dengan *patch* ekstrak buah delima merah konsentrasi 12,5%, P(2) dengan *patch* ekstrak buah delima merah konsentrasi 25%, dan P(3) dengan dengan *patch* ekstrak buah delima merah konsentrasi 50%. *Patch* mukoadhesif ekstrak buah delima merah mulai diberikan setelah ulser terbentuk setiap hari 1 kali pada waktu pagi hari sebelum tikus diberi makan.

Penyembuhan ulser secara klinis diamati setiap pagi hari sampai ulser sembuh. Parameter ulser sembuh secara klinis yakni tidak ada lesi ulser berwarna kekuningan atau keabu-abuan dan telah menutup rata dengan permukaan mukosa rongga mulut. Waktu dengan satuan hari yang dibutuhkan sampai lesi ulserasi sembuh dicatat sebagai data hasil penelitian. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney menggunakan tingkat kepercayaan 95%.

**HASIL**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, waktu penyembuhan traumatic ulser berbeda pada setiap kelompok. Rata-rata penyembuhan ulser pada setiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1 waktu penyembuhan paling cepat terjadi pada kelompok kontrol positif yaitu selama 4,6 hari. Penyembuhan paling lama terjadi pada kelompok kontrol negatif yaitu selama 8,6 hari. Pada kelompok perlakuan, penyembuhan paling cepat terjadi pada kelompok perlakuan ketiga, yaitu dengan *patch* ekstrak buah delima merah dengan konsentrasi 50%, selama 5,4 hari.

**Tabel 1.** Nilai rata-rata waktu yang dibutuhkan lesi ulserasi sembuh pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok penelitian	N	Rata-Rata Waktu ulserasi Sembuh (Hari)	± SD (Standar Deviasi)
K(-)	5	8,6	±0,548
K(+)	5	4,6	±0,548
P(1)	5	7,8	±0,447
P(2)	5	6,4	±0,894
P(3)	5	5,4	±0,447

Keterangan:  
 K(-) : Kontrol Negatif  
 K(+): Kontrol Positif  
 P(1): Patch Ekstrak Buah Delima Merah Konsentrasi 12,5%  
 P(2): Patch Ekstrak Buah Delima Merah Konsentrasi 25%  
 P(3): Patch Ekstrak Buah Delima Merah Konsentrasi 50%

Data hasil penelitian selanjutnya dianalisis menggunakan uji normalitas *shapiro-wilk* didapat nilai sigfikasi  $P < 0,05$  dan uji homogenitas Levene dengan nilai  $p > 0,05$ , yang berarti data tidak berdistribusi normal dan varian data homogen. Sehingga dilakukan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* dan diperoleh nilai signifikasi 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang menandakan terdapat perbedaan yang bermakna pada semua kelompok penelitian. Dilanjutkan uji Mann-Whitney untuk mengetahui besar perbedaan antar kelompok penelitian menunjukkan dengan nilai signifikasi  $p < 0,05$ , kecuali antara kelompok K(+) dengan P(3) (Tabel 2).

**Tabel 2.** Nilai signifikasi hasil uji Mann-Whitney U Waktu penyembuhan

Kelompok penelitian	K(-)	K(+)	P(1)	P(2)	P(3)
K(-)	-	0,007*	0,042*	0,007*	0,006*
K(+)	-	-	0,006*	0,016*	0,093
P(1)	-	0,006*	-	0,014*	0,005*
P(2)	-	0,016*	0,014*	-	0,041*
P(3)	-	0,093	0,005*	0,041*	-

Keterangan: \*= Menunjukkan nilai yang signifikan ( $p < 0,05$ )

**PEMBAHASAN**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *patch* ekstrak buah delima merah berpengaruh terhadap percepatan penyembuhan traumatik ulser. Dalam penelitian ini kelompok kontrol positif memiliki waktu penyembuhan yang paling cepat, dan menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan konsentrasi 50%. Hal tersebut terjadi karena pada kelompok kontrol positif dengan *patch taisho* memiliki kandungan zat aktif ekstrak akar *Gromwell (Lithospermum erythrorhizon)* dan asam glisirizinat yang diketahui berpotensi sebagai antiinflamasi dan antibakteri. Pada kelompok dengan *patch* ekstrak buah delima merah memiliki kandungan zat aktif senyawa polifenol seperti EA dan antosianidin yang diketahui berpotensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan.

Kandungan EA (*Ellagic Acid*) pada ekstrak delima merah dapat menghambat enzim COX dan LOX, sehingga mengganggu metabolisme asam arakidonat.<sup>7</sup> Adanya penghambatan tersebut menyebabkan terganggunya asam arakidonat menjadi leukotrien, prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin yang berperan dalam menimbulkan reaksi peradangan. Selain itu, kandungan EA juga dapat menghambat Nf- $\kappa$ B yang teraktivasi. Nf- $\kappa$ B dapat merangsang protein gen ICAM-1 pada endotel, yang nantinya akan berikatan dengan neutrophil, sehingga neutrofil melekat pada sel endotel dan menginisiasi sel neutrofil untuk migrasi.<sup>9</sup> Penghambatan pada Nf- $\kappa$ B tersebut menyebabkan terganggunya regulasi sistem imun, respon inflamasi, dan proliferasi sel.<sup>7,11</sup>

Kandungan EA dan antosianidin dalam buah delima, dapat secara sinergis sebagai antioksidan yang kuat secara langsung. Mekanisme antioksidan yaitu dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatic hidroksil (-OH) untuk mengikat radikal bebas, sehingga didapat molekul radikal bebas yang stabil.<sup>12,13</sup> Hal tersebut menyebabkan, reaksi berantai pembentukan radikal bebas tidak akan terjadi, dan dapat mempercepat penyembuhan ulser.

Sediaan *patch* saat ini merupakan terapi yang paling ideal untuk mengatasi traumatic ulser. Hal tersebut disebabkan karena *patch* dapat berperan sebagai *covering agent* sehingga, dapat melindungi lesi memperpanjang waktu tinggal obat pada lapisan mukosa.<sup>14</sup> Sediaan *patch* dalam penelitian ini menggunakan basis polimer HPMC dengan tambahan Carboxypol, sehingga meningkatkan kekuatan mukoadhesif formulasi.<sup>15</sup>

Setiap kelompok perlakuan memiliki waktu penyembuhan yang bervariasi, karena adanya perbedaan konsentrasi. Kelompok perlakuan *patch* ekstrak buah delima merah konsentrasi 50% memiliki waktu penyembuhan yang paling cepat, dan menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok konsentrasi 25% dan 12,5%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin pekat ekstrak yang digunakan, maka semakin banyak zat aktif yang dapat diabsorpsi dan semakin besar percepatan proses penyembuhan ulser.<sup>7</sup> Dalam penelitian ini, aplikasi *patch* ekstrak buah delima merah konsentrasi 50% memiliki waktu paling cepat terhadap penyembuhan traumatik ulser.

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak buah delima dalam sediaan *patch* dapat berpengaruh terhadap percepatan penyembuhan ulser, dengan konsentrasi 50% *patch* ekstrak buah delima merupakan kelompok perlakuan yang paling cepat dalam percepatan penyembuhan ulser pada penelitian ini. Kemudian perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak buah delima terhadap penyembuhan ulser yang tidak hanya diamati secara klinis, namun juga secara histopatologi

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dorland WAN. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 32<sup>nd</sup> Edision. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2015.
2. Regezi JA., Sciubba JJ, & Jordan RCK. *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlations*. Elsevier, Missouri. 2016.
3. Herawati E. & Dwiare TA. Temuan Klinis Dan Manajemen Kasus Ulserasi Rongga Mulut Terkait Trauma Iatrogenik. *Jurnal Kedokteran Gigi Unpad*. 2019; 21(2): 102-107.
4. Violeta BV. & Hartomo BT. Laporan Kasus. Tata Laksana Perawatan Ulkus Traumatik Pada Pasien Oklusi Traumatik. *E-Gigi*. 2020; 8(2): 86-92.
5. Lee YS, Lee DY, Kim YB, Lee SW, Cha SW, Park HW, Kim GS, Kwon DY, Lee MH, & Han SH. The Mechanism Underlying The Antibacterial Activity of Shikonin Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Hindawi*. 2015; 2015 (520578): 1-9.
6. Zagorodnyaya EB, Oskol'skii GI, Basharov AY, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM, & Zagorodnii AS. Biopolymeric Film Containing Bioactive Naphthoquinone (Shikonin) In Combined Therapy of Inflammatory Destructive Lesions In The Buccal Mucosa. *Bulletin of Experimental Biology And Medicine*. 2013; 156(2):232-5.
7. Hernawati S, Zikra YA, & Fatmawati WA. The Effects of Topikal Application of Red Pomegranate (*Punica granatum Linn*) Extract Gel on The Healing Process of Traumatic Ulcers in Wistar Rats. *Majalah Kedokteran gigi*. 2019; 52(2): 90-94.
8. Setiadi R, Sufiawati I, Zakiawati D, Nuraeny N, Hidayat W, & Firman DR. Inhibition Growth of Pomegranate Seeds Extract Against *Streptococcus sanguis* the Cause of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Dentomaxillofacial Science*. 2017; 2(10): 7-11.
9. Hernawati S. Ekstrak Buah Delima sebagai Alternatif Terapi Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). *Stomatognatic (J. K. G Unej)* 2015;12(1): 20-25
10. Hernawati S, Ayu MP, Leni RD, Refina DE. Perbandingan Efektivitas Antara Ekstrak Kulit dan Buah Delima Merah (*Punica granatum Linn*) terhadap Penyembuhan Kandidiasis Oral Tikus Wistar. *Stomatognatic (J.K.G Unej)* 2023;20(2): 172-179
11. Sarbini D, Sargowo D, & Rohman MS. *Hibiscus sabdariffa Linn* terhadap NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  dan ICAM-1 pada Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs) Cultured yang Dipapar Low Density Lipoprotein (LDL) Teroksidasi. *Journal of*

- Experimental Life Science. 2011; 1(2): 102-110.
12. Prameswari OM, & Widjanarko SB. Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopalogi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2014; 2(2): 16-27.
  13. Priska M, Peni N, Carvallo L, & Ngapa YD. Antosianin dan Pemanfaatannya. *Carra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*. 2018; 6(2): 79-97.
  14. Amtha R, Marcia M, & Aninda AI. Plester Sariawan Efektif Dalam Mempercepat Penyembuhan Stomatitis Aftosa Rekuren Dan Ulkus Traumatikus. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2017; 3(2): 69-75.
  15. Yudhantara SM, & Febrianto Y. Formulasi Patch Buccal Mucoadhesive Nifedipine Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol 940p Dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15M. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013; 53(9): 1689-1699.