

## **Aplikasi Buah Naga Merah Terhadap Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar**

**Sari Kusumadewi**

Dentistry Department, Faculty of Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia

**Komang Dina Sintya Dewi**

Faculty of Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia

**IGAA Anggita Dewi Hartayani**

Faculty of Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia

**Viata Da Silva Pinto<sup>2</sup>**

Faculty of Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia

### **ABSTRAK**

Buah naga merah memiliki kandungan flavonoid yang berperan pada penyembuhan luka. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh aplikasi buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap penyembuhan luka mukosa bukal rongga mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Metode penelitian menggunakan *post test only control group design* dengan membuat 3 kelompok yaitu: perlakuan, kontrol positif dan control negative. Masing-masing kelompok dibagi lagi menjadi 3 kelompok kecil berdasarkan waktu, yaitu: 3, 5 dan 7 hari, sehingga total ada 9 kelompok kecil dengan masing-masing 4 ekor tikus. Data penelitian dianalisis uji normalitas dengan *Saphiro-wilk*, homogenitas dengan *Levene's test*, dilanjutkan uji *two way anova* dan *LSD Post Hoc*. Hasil penelitian dibagi dalam 3 grup pengamatan: Grup 1 Ketebalan sel epitel, Grup 2 Jumlah sel fibroblast, Grup 3 Angiogenesis. Hasil pengamatan grup-1: Nilai rerata ketebalan sel epitel tertinggi pada kelompok perlakuan hari ke-3 dan ke-5. Hasil pengamatan grup-2: Nilai rerata jumlah sel fibroblast tertinggi berturut-turut sebagai berikut: kelompok perlakuan (63,22) > kelompok control (56,22) > kelompok negatif (47,44). Hasil pengamatan grup-3: Nilai rerata angiogenesis tertinggi pada kelompok perlakuan pada hari ke-3 dan ke-5. Disimpulkan bahwa aplikasi buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) berpengaruh terhadap penyembuhan luka mukosa bukal rongga mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

### **Korespondensi:**

**Sari Kusumadewi**

Email: sarikusumadewi@unud.ac.id

**Kata kunci:** buah naga merah, penyembuhan luka, epitelisasi, fibroblast, angiogenesis

## ***Application of Red Dragon Fruit on Healing Mucosal Wounds of Wistar rat***

### **ABSTRACT**

Red dragon fruit contains flavonoids that play role in wound healing. The purpose of this study was to determine the effect of red dragon fruit on the healing of oral mucosal wounds of Wistar rats. The research method used post test only control group design by making 3 groups: treatment, positive and negative control. Each group was further divided into 3 small groups based on time: 3, 5 and 7 days, so there were total of 9 small groups with 4 rats each. The research data were analyzed for normality test with Saphiro-Wilk, homogeneity with Levene's test, followed by two-way ANOVA test and LSD Post Hoc. The results were divided into 3 observation groups. Group-1 Epithelial cell thickness: The highest mean value of epithelial cell thickness was in the treatment group on days 3 and 5. Group-2 Number of fibroblast cells: The highest mean value of fibroblast cell: treatment group (63.22) > control group (56.22) > negative group (47.44). Group-3 Angiogenesis: The highest mean angiogenesis value was in the treatment group on days 3 and 5. It was concluded that the application of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) affected the healing of wistar rats (*Rattus norvegicus*) buccal mucosal wounds.

**Keywords:** red dragon fruit, wound healing, epithelialization, fibroblasts, angiogenesis

### **LATAR BELAKANG**

Mukosa mulut adalah jaringan yang melapisi permukaan rongga mulut, berfungsi untuk proteksi dan pertahanan terhadap antigen<sup>1</sup>. Perawatan bedah periodontal ataupun gingiva seringkali menimbulkan trauma<sup>2</sup>. Trauma dapat berupa luka dimana jaringan tubuh mengalami cedera atau kerusakan. Kerusakan ini diakibatkan oleh banyak hal diantaranya benda tajam, zat kimia, gigitan hewan, sengatan listrik, dan lain sebagainya<sup>3</sup>. Prevalensi luka akibat trauma di rongga mulut cukup tinggi yaitu sekitar 3-24% di populasi dan lebih sering terjadi pada lansia karena struktur mukosa yang tipis. Penyebab terjadinya trauma atau luka ini yaitu prosedur diagnostik, bedah, ataupun ketika perawatan<sup>4,5</sup>.

Terbentuknya luka pada jaringan selalu diikuti oleh proses perbaikan atau penyembuhan. Penyembuhan diiringi oleh reaksi kemerahan, panas, atau rasa sakit. Apabila luka yang timbul tidak segera dilakukan upaya penyembuhan, luka ini berpotensi menimbulkan komplikasi hingga rasa tidak nyaman pada area mulut. Salah satu bentuk komplikasi yang muncul yaitu infeksi dan semakin meningkat pada usia<sup>6</sup>. Proses penyembuhan luka pada mukosa mulut memiliki kesamaan dengan kulit yang terdiri dari hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi<sup>7</sup>.

Tujuan utama pengobatan luka adalah mengembalikan struktur dan fungsi jaringan kulit serta meminimalisir komplikasi yang timbul. *Povidone iodine* merupakan agen antimikroba yang umum digunakan

dan relatif aman untuk luka akut kecil, namun belum ada bukti yang cukup untuk menunjukkan efektivitas dalam mengobati luka kronis. Terdapat risiko komplikasi dermatitis kontak<sup>8</sup>.

Pengobatan alternatif kini banyak ditawarkan dan dinyatakan baik untuk penyembuhan luka serta rendahnya efek samping yang ditimbulkan. Agen penyembuh luka yang berasal dari tanaman obat (herbal) diketahui mampu melawan infeksi dan mempercepat penyembuhan luka<sup>9</sup>. Salah satu jenis tanaman jenis kaktus yang digunakan dalam penyembuhan luka adalah buah naga merah. Buah naga mengandung senyawa flavonoid (senyawa polifenol) seperti phloretin-2-O-glucoside dan myricetin-3-O-galactopyranoside<sup>10</sup>. Komponen fitokimia pada buah naga dapat menjadi antimikroba, antioksidan, dan kemopreventif kanker<sup>11</sup>. Aktivitas farmakologis dari flavonoid adalah sebagai anti-inflamasi, analgesik. Kandungan flavonoid dapat mempengaruhi fase inflamasi terkait *growth factor* dalam melepaskan reseptor PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) dan TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*) yang menginduksi proliferasi dan migrasi fibroblas membentuk matriks ekstraseluler sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka<sup>12</sup>. Penelitian ini akan

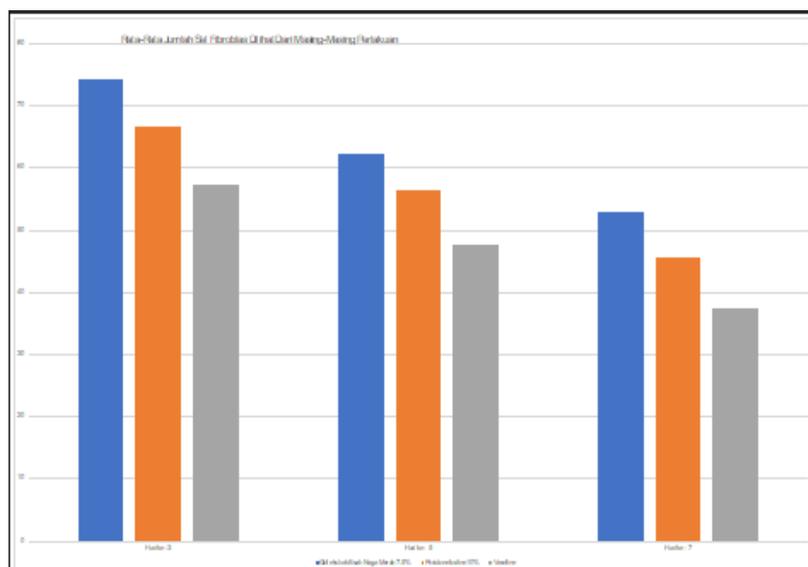
dilihat pengaruh buah naga terhadap penyembuhan luka dalam 3 hal: peningkatan ketebalan sel epitel, pembentukan sel fibroblast dan terjadinya angiogenesis.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat true experimental dengan *post test only control group design* karena populasi dianggap homogen. Populasi dalam penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) galur *sprague dawley* yang diperoleh dari laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Kriteria inklusi: tikus wistar jantan dan sehat, umur 2-3 bulan, berat badan 200-250 gram, sehat, ditandai dengan gerakan yang aktif. Kriteria Eksklusi: tikus kehilangan berat badan 10% setelah masa adaptasi, tikus mati saat masa adaptasi. Kriteria dropout: tikus sakit saat perlakuan, tikus mati sebelum/saat perlakuan. Tikus wistar sebanyak 36 ekor dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kontrol positif (K+), kontrol negative (K-) dan kelompok perlakuan (P), kemudian masing-masing kelompok dibagi 3 waktu: 3, 5 dan 7 hari.

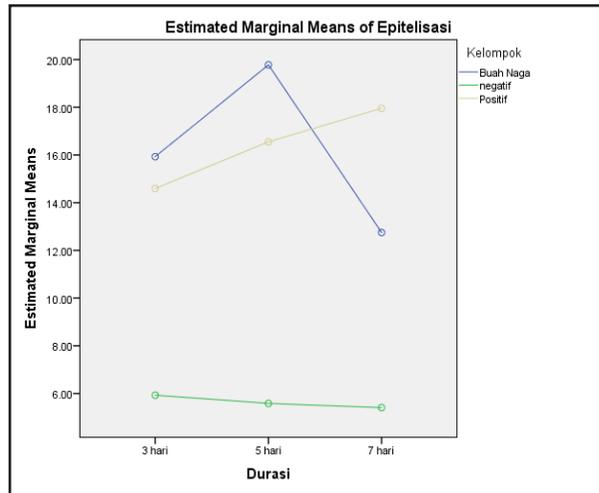
## HASIL PENELITIAN

### Grup 1 Ketebalan Sel Epitel



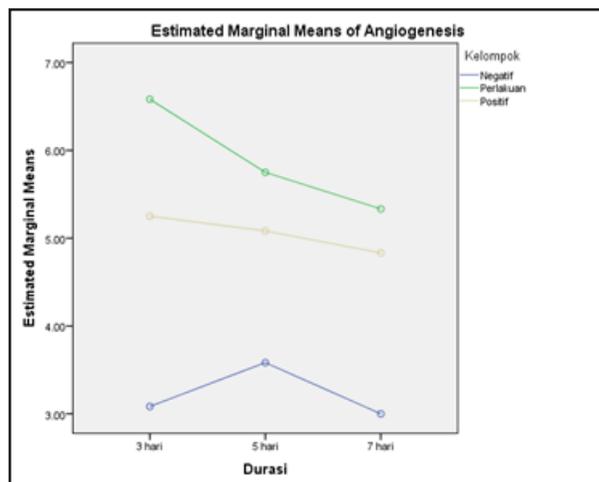
Gambar 1. Grafik Ketebalan Epitel pada Hari ke 3, 5, dan 7 pada masing-masing kelompok

## Grup 2 Jumlah sel fibroblast



Gambar 2. Grafik rata-rata jumlah sel fibroblas dilihat dari masing-masing kelompok perlakuan

## Grup 3 Angiogenesis



Gambar 3. Grafik Jumlah Angiogenesis antar Durasi (3, 5, dan 7 hari) pada Masing-masing Kelompok

## PEMBAHASAN

Penelitian ini digunakan ekstrak buah naga merah konsentrasi 7,5%. Proses penyembuhan luka mukosa dapat dilihat dari 3 aspek: ketebalan sel epitel (grup 1), penambahan jumlah sel fibroblast (grup 2) dan peningkatan angiogenesis (grup 3). Pembahasan akan dijelaskan sesuai durasi hari penelitian untuk masing-masing grup.

Hari ke-3, grup 1, kelompok perlakuan memiliki rerata ketebalan epitel ( $15,93 \pm 5,94 \mu\text{m}$ ) lebih tinggi dibandingkan kelompok positif ataupun negatif ( $5,927 \pm 1,21 \mu\text{m}$ ;

$14,59 \pm 2,67 \mu\text{m}$ ) secara berurutan. Untuk rata-rata jumlah sel fibroblas (grup 2) dan angiogenesis (grup 3), pada kelompok perlakuan juga mengalami peningkatan. Hal tersebut dapat disebabkan karena lebih terpenuhinya nutrisi yang diperlukan dalam masa penyembuhan. Sel radang kronis seperti limfosit dan makrofag akan mencapai jumlah yang maksimal, serta hipoksia pada jaringan akan memacu makrofag yang diikuti dengan pelepasan faktor pertumbuhan untuk menginduksi terjadinya migrasi dan proliferasi sel endotel sehingga hal ini yang menyebabkan terjadinya proses angiogenesis, kemudian pembuluh darah yang terbentuk akan menembus matriks fibrin luka sehingga membentuk pembuluh darah<sup>13</sup>.

Hari ke-5 di grup 1, kelompok perlakuan mencapai titik tertinggi rerata ketebalan epitel ( $19,77 \pm 2,45 \mu\text{m}$ ) dan signifikan secara statistik ( $p < 0,001$ ) jika dibandingkan dengan kelompok positif dengan povidone iodine ( $16,55 \pm 4,79 \mu\text{m}$ ) dan kelompok negatif dengan vaselin ( $5,58 \pm 1,14 \mu\text{m}$ ). Hasil ini berkaitan dengan tingginya kandungan utama berupa flavonoid pada buah naga merah yang mempercepat penyembuhan luka melalui pelepasan senyawa pro-mitosis diantaranya *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- $\alpha$*  (TGF-  $\alpha$ ) dan *epidermal growth factor* (EGF). Pembentukan percabangan kapiler baru pada area luka mendukung epitelisasi menjadi lebih cepat sehingga kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah naga merah mencapai puncak rerata ketebalan tertinggi pada hari ke-5.

Pengamatan hari ke-5 di grup 2, jumlah sel fibroblas pada kelompok perlakuan mengalami penurunan dibandingkan dengan pengamatan hari sebelumnya. Hal tersebut disebabkan karena sel fibroblas mulai menghasilkan kolagen yang akan menautkan luka, mempengaruhi proses re-epitelisasi, bermigrasi dan berproliferasi membentuk jaringan ikat baru. Selain itu, fibroblas juga mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan (*tensile strength*)

pada tempat penyembuhan luka<sup>14</sup>. Pada hari ke-3 setelah terjadinya luka, serabut kolagen baru telah terbentuk di area luka dan selanjutnya diantara hari ke-5 sampai hari ke-20 akan terjadinya deposisi kolagen yang berlangsung dengan cepat dan diikuti peningkatan kekuatan jaringan<sup>15</sup>.

Pengamatan pada hari ke-5 di grup 3, kelompok perlakuan terlihat penurunan rerata dibandingkan hari ke-3, namun masih lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya yaitu kelompok positif dan kelompok negative. Penyebab terjadinya penurunan jumlah pembuluh darah baru pada kelompok perlakuan karena pada hari ke-5 proses angiogenesis berhenti setelah jumlah pembuluh darah baru yang diperlukan sudah adekuat, sehingga sudah menuju ke proses kesembuhan<sup>13</sup>

Hari ke-7 di grup 1, ketebalan sel epitel pada kelompok perlakuan mengalami penurunan. Hal ini berkaitan dengan penyembuhan luka dimana sel epitel mengalami maturasi atau *remodeling* sebagai fase akhir dari penyembuhan luka. Sehingga sel epitel berlapis tersebut secara struktur akan memipih yang berujung pada penurunan ketebalan rerata epitel. Pada grup 2, pengamatan jumlah sel fibroblast, total fibroblast lebih sedikit dari hari ke 3 dan ke 5. Ketika proses penyembuhan luka mengalami kemajuan, jumlah fibroblas yang berproliferasi dan pembuluh darah baru akan berkurang<sup>16</sup>. Sel fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi dan berdiferensiasi menjadi miofibroblas. Miofibroblas bertanggung jawab pada proses kontraksi luka yang akan membentuk kekuatan pada jaringan parut yang terbentuk<sup>17</sup>. Jumlah sel fibroblas dalam kelompok povidon iodine pada semua hari lebih sedikit dibanding dengan kelompok perlakuan, hal ini dapat dikarenakan povidon iodine lebih bersifat toksik pada sel leukosit dan fibroblas yang mengakibatkan terhambatnya migrasi netrofil dan menurunkan jumlah monosit sehingga penyatuan tepi luka dapat terganggu<sup>18</sup>. Pada grup ke-3, jumlah angiogenesis kelompok perlakuan menurun, namun tetap lebih tinggi dibandingkan

kelompok positif dan negatif . Penurunan rerata jumlah pembuluh darah baru pada hari ke-7 terjadi akibat luka sudah tertutup dan pulih atau tahap maturasi (*remodeling*), serta pada hari ke-7 luka sudah mulai sembuh sehingga tubuh mulai menghentikan proses pembentukan pembuluh darah baru. Penurunan tersebut menunjukkan bahwa angiogenesis yang terbentuk pada hari ke-3 dan 5 dianggap cukup untuk melakukan tugas sebagai penyuplai darah yang berisikan nutrisi dan faktor lainnya yang berguna untuk penyembuhan, sehingga luka mulai tertutup<sup>19, 20</sup>.

Buah naga merah memiliki kandungan fitokimia yang tersusun atas tinggi serat, rendah kalori, dan kaya akan antioksidan berupa flavonoid, tannin, alkaloid, steroid, saponin, Vitamin C, mineral, dan klorofil. Daging dan kulit buah naga merah mengandung betalain yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Karotenoid, fenolat dan betalain adalah senyawa yang paling melimpah pada buah tropis. Polifenol, sebagai salah satu senyawa fenolik, memiliki kapasitas total terhadap keseluruhan aktivitas antioksidan. Efek fitokimia dalam bentuk alkaloid, flavonoid (kaempferol dan kuersetin), tanin dan saponin memiliki peran penting dalam proses regenerasi pada luka<sup>20</sup>

Senyawa flavonoid pada ekstrak buah naga merah juga berperan penting dalam menginduksi pelepasan TGF- $\beta$ 1 yang menyebabkan perekrutan sel inflamasi, menginduksi makrofag untuk membersihkan debris dari jaringan epitel yang telah mati. Senyawa flavonoid juga menyebabkan peningkatan sekresi hidrosiprolin yang berperan penting sebagai bahan sintesis kolagen. Kolagen pada proses penyembuhan luka berfungsi untuk memberikan kekuatan dan stabilisasi struktur jaringan lainnya sehingga mencegah perburukan ataupun mengganggu proses penyembuhan luka.<sup>20</sup>

Senyawa alkaloid dalam buah naga merah berperan sebagai antimikroba dan antiviral yang berperan penting dalam mengaktifasi sistem imunitas tubuh sehingga mencegah terjadinya infeksi sekunder yang berujung pada terhambatnya

proses penyembuhan luka. Senyawa tanin meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas menuju area luka sebagai penutupan luka pada fase akut dan memodulasi proliferasi serta diferensiasi fibroblast, yang berfungsi dalam memberikan kekuatan (*tensile strength*) melalui sintesis kolagen, matriks ekstraseluler, dan diferensiasi menjadi miofibroblas pada area luka serta membentuk jaringan rangka (*scaffold*) untuk memediasi migrasi progenitor sel epitel ke area luka sehingga membantu percepatan re-epitelisasi<sup>20</sup>

Senyawa saponin berperan dalam meningkatkan suplai nutrisi ke area luka melalui angiogenesis sehingga membantu proses re-epitelisasi. Pembentukan cabang pembuluh darah baru (angiogenesis) berkaitan dengan sitokin HIF-1 $\alpha$  sebagai faktor transkripsi dalam pembentukan VEGF yang berperan dalam menginduksi diferensiasi endotel pembuluh darah membentuk percabangan kapiler baru. Penelitian menggunakan asperosaponin VI menunjukkan peningkatan aktivasi jalur HIF-1 $\alpha$ /VEGF sehingga menginduksi angiogenesis<sup>20</sup>.

## SIMPULAN

Aplikasi buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) berpengaruh pada proses penyembuhan luka mukosa bukal rongga mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dalam hal peningkatan ketebalan sel epitel, jumlah sel fibroblast dan angiogenesis

## DAFTAR PUSTAKA

1. Meitha M, Widurini W. Pengaruh Daun Lidah Buaya Terhadap Peradangan Jaringan Mukosa Rongga Mulut (Laporan Penelitian). *Journal of Dentistry Indonesia*. 2003;10(2):473-7.
2. Rawal SY, Claman LJ, Kalmar JR, Tatakis DN. Traumatic lesions of the gingiva: a case series. *Journal of periodontology*. 2004 May;75(5):762-9.
3. Lostapa IW, Wardhita AA, Pemayun IG, Sudimartini LM. Kecepatan kesembuhan luka insisi yang diberi amoksisilin dan asam mefenamat pada tikus putih.

- Buletin Veteriner Udayana. 2016.
4. Glick M. *Burket's oral medicine*. PMPH USA; 2015.
  5. Regezi J, Jordan R, Sciubba J. *Oral pathology*. St. Louis, MS: Saunders. 2016.
  6. Percival RS, Marsh PD, Challacombe SJ. Age-related changes in salivary antibodies to commensal oral and gut biota. *Oral microbiology and immunology*. 1997 Feb;12(1):57-63
  7. Guo SA, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*. 2010 Mar;89(3):219-29.
  8. Niedner R. 2010. Cytotoxicity and sensitization of povidone iodine and other frequently used anti infective agents. *Dermatology (Serial on Internet)* 1997 (cited 2010 Dec 27); 195 (2) 89–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403263>
  9. Fernandez MK, Dada IK, Damriyasa IM. Bioaktivitas ekstrak daun tapak dara (*Catharantus roseus*) terhadap kecepatan angiogenesis dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2013;2(2):180-90.
  10. Liaotrakoon W. Characterization of dragon fruit (*Hylocereus* spp.) components with valorization potential (Doctoral dissertation, Ghent University). 2013.
  11. De Padua LS, Bunyapraphatsara N, Lemmens RH. *Plant resources of South-East Asia 12:(1) medicinal and poisonous plants 1*. Backhuys Publishers; 1999.
  12. Nagar, H.K., Srivastava, A.K., Srivastava, R., Kurmi, M.L., Chandel, H.S. and Ranawat, M.S., 2016. Pharmacological investigation of the wound healing activity of *Cestrum nocturnum* (L.) ointment in Wistar albino rats. *Journal of pharmaceuticals*, 2016.
  13. Nayak BS, Anderson M, Pereira LP. Evaluation of wound-healing potential of *Catharantus roseus* leaf extract in rats. *Fitoterapia*. 2007 Dec 1;78(7-8):540-4.
  14. Pang, Y., Zhang, Y., Huang, L., Xu, L., Wang, K., Wang, D., Guan, L., Zhang, Y., Yu, F., Chen, Z. and Xie, X., 2017. Effects and mechanisms of total flavonoids from

- Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats. *International journal of molecular sciences*, 18(12), p.2766.
15. Patel, S.B., Khalid, L., Isseroff, R.R., Tomic-canic, M., 2014. Epithelialization in Wound Healing : A Comprehensive Review 3, 445–464.
  16. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., & Agbaje, J. O. (2016). Wound healing problems in the mouth. *Frontiers in physiology*, 7, 507.
  17. Ramli NS, Ismail P, Rahmat A. Influence of conventional and ultrasonic-assisted extraction on phenolic contents, betacyanin contents, and antioxidant capacity of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
  18. Rebecca OP, Boyce AN, Chandran S. Pigment identification and antioxidant properties of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). *African Journal of Biotechnology*. 2010;9(10):1450-4.
  19. Safferling, K., Sütterlin, T., Westphal, K., Ernst, C., Breuhahn, K., James, M., Grabe, N. (2013). Wound healing revised: a novel reepithelialization mechanism revealed by in vitro and in silico models. *J Cell Biol*, 203(4), 691-709.
  20. Glangkarn S. Antioxidant activity in red dragon fruit jelly. *Food and Public Health*. 2015;5(5):203-6.