

Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi *Near Infrared* Pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase Studi terhadap Tikus *Sprague dawley* Ditinjau dari Jumlah Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis)

¹Endah Kusumaningrum, ²Suryono*, dan ³Erwid Fatchur Rahman

¹ Program Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung

²Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung

³Departemen Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung

*Corresponding Author:
suryono@unissula.ac.id

Abstrak

Periodontitis adalah inflamasi kronis pada jaringan periodontal yang didahului oleh gingivitis dan mengakibatkan kerusakan permanen jaringan pendukung gigi. Salah satu terapi penyembuhan periodontitis adalah kuretase gingiva. Proses penyembuhan periodontitis terjadi 2-7 hari pasca kuretase gingiva. Angiogenesis merupakan salah satu tolak ukur dalam penyembuhan luka. Propolis mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi dan pro-angiogenesis sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka. Near infrared (NIR) menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah, sehingga oksigen dan nutrisi ke jaringan luka lebih banyak, mengakibatkan penyembuhan luka cepat terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal gel propolis 10% dan fototerapi near infrared pada penyembuhan luka pasca kuretase ditinjau dari angiogenesis. Penelitian ini merupakan Laboratories Experimental dengan desain Post Test Only Control Group. Sampel yang digunakan adalah 36 tikus jantan Sprague dawley yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu: kelompok yang diberi gel propolis 10%, NIR, gel propolis 10% + NIR, dan kelompok kontrol. Pembuatan preparat dilakukan pada hari ke-3, 7, 14, dan pewarnaan menggunakan cat Hematoxylin Eosin. Analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan uji lanjutan Mann Whitney. Hasil penelitian menunjukkan rerata jumlah angiogenesis pada kelompok gel propolis 10% + NIR memiliki hasil tertinggi pada hari ke-3, 7, dan 14. Berdasarkan uji Kruskal-Wallis didapatkan hasil angiogenesis hari ke-3 $p=0.022$, hari ke-7 $p=0.021$, dan hari ke-14 $p=0.023$ ($p<0.005$). Uji Mann-Whitney antara kelompok propolis dan NIR memiliki $p>0.05$. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh penggunaan gel propolis 10% dan near infrared terhadap penyembuhan luka pasca kuretase dilihat dari peningkatan angiogenesis.

Kata Kunci: *Periodontitis, Angiogenesis, Propolis, Near Infrared*

Abstract

Periodontitis is a chronic inflammation of the periodontal tissues recognized by gingivitis resulted in permanent damage on the teeth-supporting tissues. One of the healing therapies for periodontitis is gingival curettage. The healing process for periodontitis occurs 2-7 days after gingival curettage. Angiogenesis is one of the benchmarks in wound healing. Propolis contains flavonoids as anti-inflammatory and pro-angiogenesis to accelerate wound healing. Near Infrared (NIR) therapy stimulates the vasodilation of blood vessels, supplying more oxygen and nutrients to the wound tissue to promote wound healing speed. This study aims to determine the effect of 10% propolis topical gel and NIR therapy on post-curettage wound healing in terms of angiogenesis. This research is an experimental laboratories with a post test only control group design. The samples used were 36 male Sprague dawley rats divided into 4 groups: a group given 10% propolis gel, NIR, 10% propolis gel + NIR, and a control group. Preparations were made on the 3rd, 7th, 14th day, and stained using Hematoxylin Eosin. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test with the Mann Whitney advanced test. The results showed that the average amount of angiogenesis in the 10% propolis gel + NIR group had the highest results on days 3, 7, and 14. Based on the Kruskal-Wallis test, angiogenesis results obtained at day 3 $p = 0.022$, day 7 $p = 0.021$, and day 14 $p = 0.023$ ($p < 0.005$). The Mann-Whitney test between the propolis and NIR groups had $p > 0.05$. The study showed that 10% propolis gel and NIR therapy were effective to increase angiogenesis in which propolis had the same effectiveness value as NIR therapy.

Keywords: *Periodontitis, Angiogenesis, Propolis, Near Infrared therapy*

1. PENDAHULUAN

Indonesia memiliki prevalensi penyakit gigi dan mulut yang tinggi yaitu 96,58% (Dinyati & Adam, 2016). Periodontitis menjadi salah satu yang memiliki prevalensi terbesar yaitu 74,1% (Risksedas, 2018). Tanda adanya periodontitis adalah terbentuknya poket periodontal yang dalam dan hilangnya perlekatan gingiva. Periodontitis yang tidak diobati akan menimbulkan kerusakan pada jaringan periodontal dan mengakibatkan kehilangan gigi. Dampak yang ditimbulkan akibat kehilangan gigi yaitu berkurangnya fungsi mastikasi dan mengganggu estetika pada penderitanya.

Lesi periodontal dapat dihilangkan dengan kuretase tertutup dan flap kuretase. Kuretase berfungsi untuk membersihkan dinding poket dari jaringan granulasi yang terinflamasi sehingga diharapkan akan terbentuk perlekatan baru. Penyembuhan luka akan segera terjadi pada epitel poket setelah dilakukan kuretase (Dinyati & Adam, 2016). Terdapat 3 proses utama dalam penyembuhan luka diantaranya fase peradangan, proliferasi, dan remodeling. Angiogenesis, yang termasuk dalam fase proliferasi, memerankan peran penting selama proses penyembuhan luka, yaitu pembentukan pembuluh kapiler baru (Primadina et al., 2019).

Salah satu masalah pada proses penyembuhan luka adalah rasa tidak nyaman saat terjadinya proses inflamasi. Maka dari itu diperlukan obat anti-inflamasi untuk mengatasi masalah tersebut. Penggunaan zat tambahan seperti anti inflamasi juga berfungsi untuk mencegah terhambatnya penyembuhan luka seperti infeksi (Yunanda & Rinanda, 2017). Obat anti inflamasi berbahan alami saat ini banyak dikembangkan karena dinilai lebih aman. Bahan alami yang diaplikasikan secara topikal lebih efektif dalam proses penyembuhan luka karena senyawa obat lebih banyak terakumulasi di daerah luka (Yunanda & Rinanda, 2017). Proses penyembuhan luka dapat dipercepat dengan penggunaan obat berbahan alami, salah satunya adalah propolis.

Propolis memiliki kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi dan pro-angiogenesis sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Flavonoid dapat menstimulasi makrofag dan *PMN*. Makrofag mengeluarkan *VEGF* dan *FGF-2* yang akan menginduksi angiogenesis. Stimulasi dari angiogenesis akan menyebabkan migrasi, proliferasi, dan diferensiasi dari sel endotel (Ernawati & Puspa, 2018). Flavonoid juga dapat merangsang angiogenesis dengan meningkatkan *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* melalui aktivasi dari *Hipoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)* sehingga proses angiogenesis dapat cepat terjadi (Nugroho et al., 2016).

Terapi menggunakan laser juga menjadi tren pada saat ini selain pengobatan dengan bahan alami. Salah satu terapi laser yang sering digunakan adalah dengan *Near Infrared (NIR)*. Keuntungan dari penggunaan laser sebagai pengobatan adalah meminimalkan efek samping seperti pada obat – obatan kimiawi, aman, dan mudah dalam pengaplikasian. Terapi laser juga dapat meminimalkan terjadinya infeksi bakteri sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Terapi laser juga memberikan hasil yang baik pada luka berupa profilaksis dari terbentuknya jaringan parut (Calderhead & Tanaka, 2017). *Near Infrared* dapat meningkatkan ekspresi *HIF-1 α* yang akan berikatan dengan *DNA* sehingga akan meregulasi ekspresi *VEGF* dan mengakibatkan stimulasi angiogenesis (Keshri et al., 2016). *Near Infrared* juga akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga pasokan oksigen dan nutrisi menuju daerah luka meningkat.

Hal ini akan mempercepat proses penyembuhan luka. Latar belakang di atas mendorong peneliti untuk membuktikan pengaruh penggunaan gel berbahan aktif ekstrak propolis 10% dan *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.

2. METODE

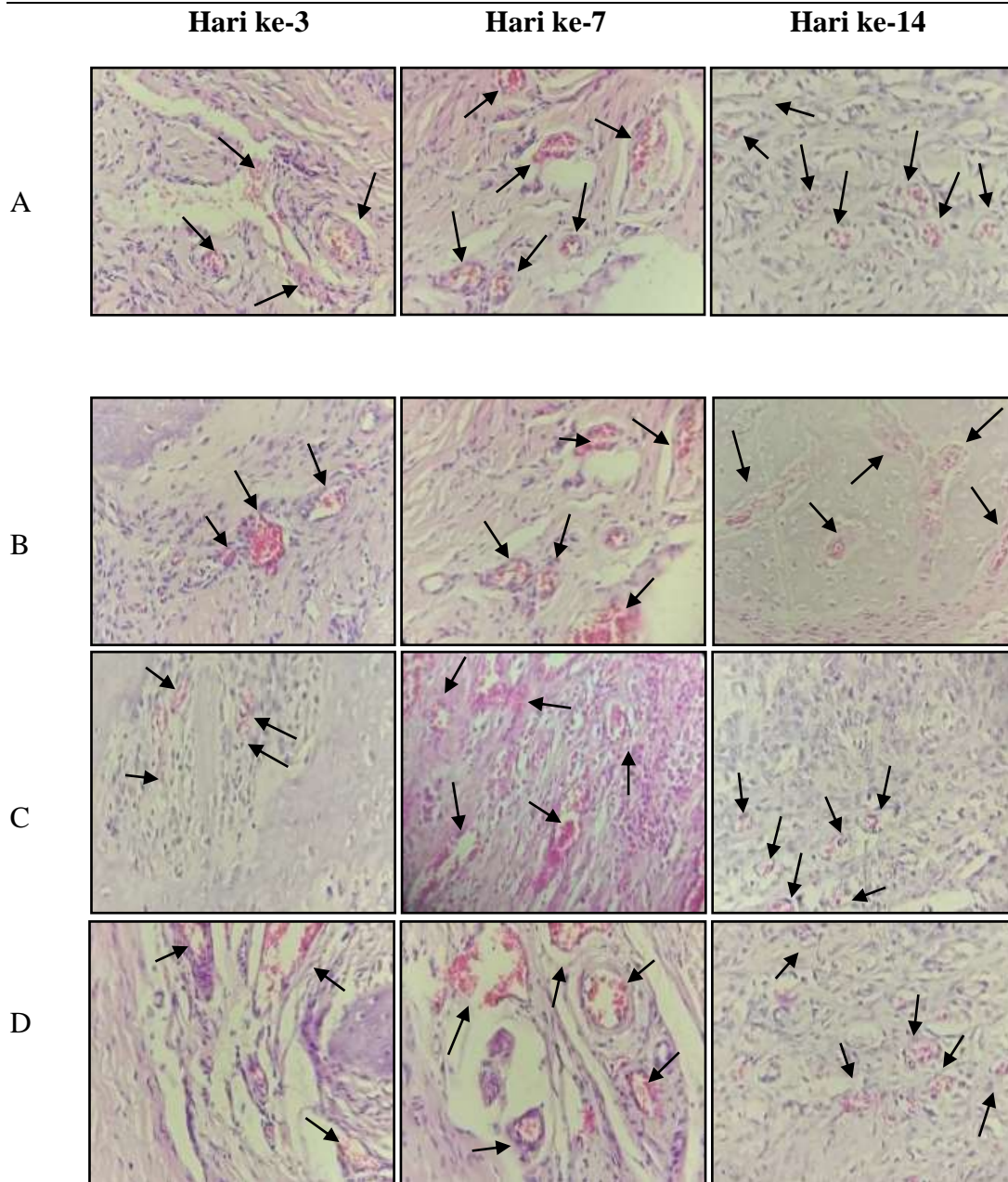
Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik menggunakan *true experimental laboratories post test only*, dengan tikus *Sprague dawley* sebagai objek penelitian. Pada penelitian ini sampel penelitian dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok yang diberi gel berbahan aktif propolis 10%, kelompok gel propolis 10% + *near infrared*, kelompok pemberian *near infrared*, dan kelompok kontrol yang hanya dilakukan kuretase sebagai kontrol negatif. Penghitungan jumlah sampel penelitian menggunakan rumus Federer dan didapatkan jumlah 36 ekor tikus untuk setiap kelompok.

Gel propolis 10% dibuat dengan bahan CMC NA, aquades, trietanolamin (TEA), nipagin, propylene glycol, *Phosphate Buffer Saline (PBS)*, dan ekstrak propolis. Cara pembuatan base gel yaitu dengan mencampurkan *Trietanolamin (TEA)* 2 gram, propylene glycol 2 gram, dan nipagin 1 gram ke dalam *beaker glass* lalu diaduk hingga homogen. Selanjutnya, aquades steril ditambahkan hingga volume 150 ml lalu dipanaskan. Masukkan CMC NA 2 gram sedikit demi sedikit sambil diaduk secara terus menerus hingga membentuk massa gel dan tunggu hingga dingin. Untuk mendapatkan konsentrasi gel propolis 10% diperlukan pengenceran ekstrak propolis ke dalam base gel sebanyak 15 ml, kemudian aduk hingga homogen.

Hewan coba tikus *Sprague Dawey* diadaptasikan selama 4 hari kemudian dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan perlakuan tikus disuntik dengan ketamine 10 mg/KgBB pada paha bagian dalam untuk memberikan efek sedatif. Proses pembuatan periodontitis yaitu dengan menalikan benang silk yang tidak teresorpsi ukuran 3,0 pada servikal gigi insisivus rahang bawah membentuk pola angka 8. Selanjutnya ditambahkan resin komposit untuk memperkuat lilitan benang. Ligase dilepas pada hari ke-7 setelah terbentuknya periodontitis, kemudian dilakukan kuretase menggunakan kuret gracey mini five 5/6 dan kuret universal. Setelah dilakukan kuretase, tikus diberi perlakuan 2 kali sehari pada pagi dan siang hari. Propolis diaplikasikan secara topikal pada gingiva insisivus mandibula tikus. *Near infrared* diaplikasikan dengan *power density* 30 mW/cm², dosis 0,9J/cm², waktu 30 detik (Dancáková et al., 2014). Sedangkan jarak yang diperlukan adalah 3 cm dari gingiva tikus (Keshri et al., 2016). Tikus akan didekapitasi pada hari ke 3, 7, dan 14. Jaringan gingiva rahang bawah diambil dan di fiksasi dengan formaldehide 10% untuk selanjutnya dilakukan pembuatan preparat histologi dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Preparat histologi kemudian diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Angiogenesis diketahui dengan menghitung jumlah lumen pembuluh darah menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali.



Gambar 1 Gambar Preparat histologi gingiva hari ke 3, 7, dan 14 pada kelompok gel propolis 10% (A), *near infrared* (B), gel propolis 10% + *NIR* (C), dan kelompok kontrol (D). Tanda panah hitam menunjukkan gambaran pembuluh darah.

Gambar di atas menunjukkan gambaran jumlah lumen pembuluh darah yang terbentuk pada hari ke-3, 7, dan 14. Pembuluh darah baru digambarkan dengan lingkaran ungu berbatas jelas dengan bagian tengah terdapat bulatan merah yang merupakan eritrosit atau sel darah merah.

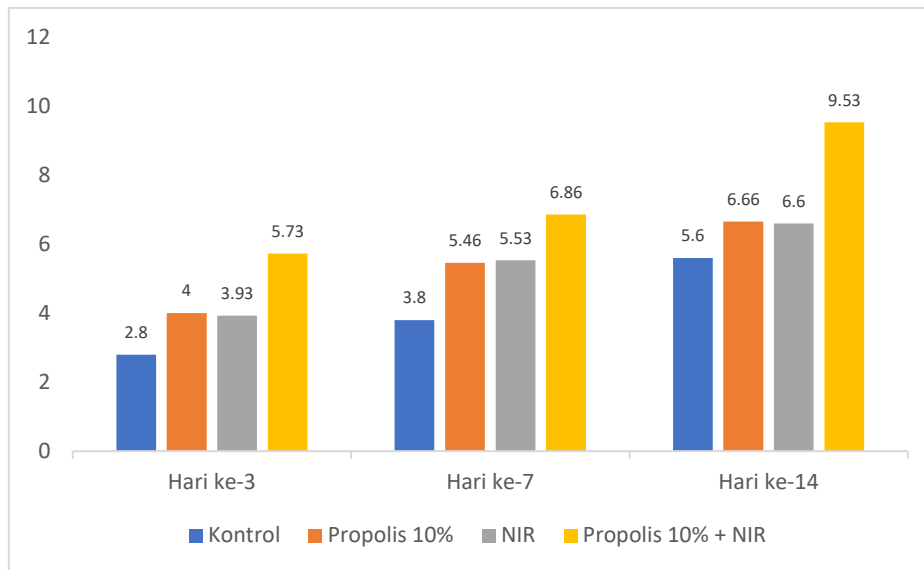
Hasil pemeriksaan terhadap preparat gingiva mandibula tikus *Sprague dawley* menunjukkan terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah. Hal ini dapat dilihat melalui jumlah rerata pembuluh darah seperti pada tabel berikut:

Tabel 1 Rerata dan standar deviasi jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

Kelompok	Rerata dan Standar Deviasi
Kontrol hari ke-3	2.80 ± 0.11
Kontrol hari ke-7	3.80 ± 0.11
Kontrol hari ke-14	5.60 ± 0.11
Propolis 10% hari ke-3	4.00 ± 0.11
Propolis 10% hari ke-7	5.46 ± 0.06
Propolis 10% hari ke-14	6.66 ± 0.13
<i>NIR</i> hari ke-3	3.93 ± 0.06
<i>NIR</i> hari ke-7	5.53 ± 0.13
<i>NIR</i> hari ke-14	6.60 ± 0.11
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	5.73 ± 0.06
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	6.86 ± 0.06
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	9.53 ± 0.24

Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah baru pada semua kelompok dari hari ke 3-14. Jumlah rerata pembuluh darah terendah terjadi pada kelompok kontrol hari ke-3 dan tertinggi terjadi pada kelompok Propolis 10% + *NIR* hari ke-14.

Data rerata pembuluh darah diatas dapat juga dilihat dengan diagram batang untuk mengetahui dengan jelas progress angiogenesis. Berikut gambar diagram batang data rerata pembuluh darah baru pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*:



Gambar 2 Rerata jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

Gambar di atas menunjukkan kelompok kontrol memiliki jumlah penambahan pembuluh darah yang lebih banyak di hari ke 3-14 dibandingkan dengan kelompok yang diberi propolis dan kelompok *NIR*. Kelompok yang diberi perlakuan propolis 10% + *NIR* memiliki penambahan jumlah pembuluh darah tertinggi dibanding kelompok lain. Data yang telah diperoleh diuji normalitas dan homogenitas sebagai berikut:

Tabel 2. Uji Normalitas dan Uji Homogenitas

Kelompok	N	Saphiro-Wilk	Levene
		Sig.	Sig.
Kontrol hari ke-3	3	1,000	
Kontrol hari ke-7	3	1,000	
Kontrol hari ke-14	3	1,000	
Propolis 10% hari ke-3	3	1,000	
Propolis 10% hari ke-7	3	0,000	0,322
Propolis 10% hari ke-14	3	0,000	
<i>NIR</i> hari ke-3	3	0,000	
<i>NIR</i> hari ke-7	3	0,000	
<i>NIR</i> hari ke-14	3	1,000	

Propolis 10% + NIR hari ke-3	3	0,000
Propolis 10% + NIR hari ke-7	3	0,000
Propolis 10% + NIR hari ke-14	3	0,463

Table tersebut menunjukkan beberapa data terdistribusi normal dengan p value >0.05 dan beberapa data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$). Data yang terdistribusi normal yaitu: data pada kelompok kontrol hari ke-3, kontrol hari ke-7, kontrol hari ke-14, propolis 10% hari ke-3, NIR hari ke-14, dan propolis 10% + NIR hari ke-14. Uji homogenitas didapatkan hasil 0,322 ($p > 0.05$) yang menandakan data homogen. Selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan Uji *Kruskal-Wallis* seperti data berikut:

Tabel 3 Uji *Kruskal-Wallis* pada kelompok kontrol, propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR

Kelompok	Sig	Keterangan
Angiogenesis hari ke-3	0.022	
Angiogenesis hari ke-7	0.021	Berbeda Bermakna
Angiogenesis hari ke-14	0.023	

Tabel 3 di atas dapat disimpulkan p value angiogenesis hari ke-3 sebesar 0.022, hari ke-7 sebesar 0.021, dan hari ke-14 sebesar 0.023. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh penggunaan gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared* terhadap peningkatan angiogenesis ($p < 0.05$).

Tabel 4 Uji *Mann-Whitney* pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*. Tanda * menunjukkan perbedaan berarti

Kelompok		Sig
Kontrol hari ke-3	Kontrol hari ke-7	0.050*
	Kontrol hari ke-14	0.050*
	Propolis 10% hari ke-3	0.050*
	Propolis 10% hari ke-7	0.046*
	Propolis 10% hari ke-14	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
	Kontrol hari ke-7	Kontrol hari ke-14
Propolis 10% hari ke-3		0.261
Propolis 10% hari ke-7		0.046*
Propolis 10% hari ke-14		0.046*
<i>NIR</i> hari ke-3		0.346
<i>NIR</i> hari ke-7		0.046*
<i>NIR</i> hari ke-14		0.050*
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3		0.046*
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7		0.046*
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14		0.050*
Kontrol hari ke-14	Propolis 10% hari ke-3	0.050*
	Propolis 10% hari ke-7	0.346
	Propolis 10% hari ke-14	0.046*

	<i>NIR</i> hari ke-3	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.637
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.346
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
Propolis 10% hari ke-3	Propolis 10% hari ke-7	0.046*
	Propolis 10% hari ke-14	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.637
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
Propolis 10% hari ke-7	Propolis 10% hari ke-14	0.043*
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.043*
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.796
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.068
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046*
Propolis 10% hari ke-14	<i>NIR</i> hari ke-3	0.043*
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.637
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.637
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.043*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.197

	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046*
<i>NIR</i> hari ke-3	<i>NIR</i> hari ke-7	0.043*
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.043*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046*
	<i>NIR</i> hari ke-7	<i>NIR</i> hari ke-14
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3		0.239
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7		0.043*
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14		0.046*
<i>NIR</i> hari ke-14	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.105
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050*
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043*
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046*
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046*

Perbandingan pada uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol dengan propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR* memiliki nilai sig <0.05. Kesimpulan table tersebut adalah terdapat perbedaan yang berarti pada rerata angiogenesis antara kelompok kontrol dengan kelompok propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*. Perbandingan antara propolis 10% dengan *NIR* pada hari yang sama menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang berarti, dengan nilai sig > 0.05. Hal ini menunjukkan propolis 10% dan *NIR* memiliki nilai efektivitas yang sama.

Hasil rerata pembuluh darah pada penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah baru pada semua kelompok dari hari ke 3-14. Jumlah rerata pembuluh darah terendah terjadi pada kelompok kontrol hari ke-3 dan tertinggi terjadi pada kelompok Propolis 10% + *NIR* hari ke-14.

Hasil penelitian ini menunjukkan penambahan propolis 10% + *NIR* dapat mempercepat penyembuhan luka. Hal ini sependapat dengan penelitian terdahulu yang pernah dilakukan oleh Suryono et al., (2017) dan Kresnodi et al., (2020), bahwa aplikasi topikal propolis 10% dapat mempercepat penyembuhan luka dilihat dari peningkatan

angiogenesis, jumlah neutrophil, fibroblast, meningkatkan jumlah makrofag, dan kepadatan kolagen.

Penambahan *NIR* dalam penelitian ini juga terbukti dapat meningkatkan angiogenesis. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu bahwa penambahan *NIR* dalam terapi penyembuhan luka dapat meningkatkan neovaskularisasi, proliferasi seluler, dan remodeling jaringan (Keshri et al., 2016). Penelitian lain yang dilakukan oleh Tabakoğlu et al., (2016) dan Dancáková et al., (2014) juga menyatakan bahwa penambahan *NIR* dapat mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan jaringan granulasi, fibroblast, neovaskularisasi, dan deposisi kolagen.

Propolis, yang memiliki kandungan flavonoid, memiliki efek anti-inflamasi dan pro-angiogenesis. Hal ini menyebabkan proses penyembuhan luka dapat cepat terjadi. Kandungan flavonoid dalam propolis dapat menstimulasi makrofag dan *PMN*. Pada fase akhir inflamasi, makrofag akan berdiferensiasi menjadi makrofag reparative (Kresnoadi et al., 2020). Makrofag akan mengeluarkan *GFs* (*Growth Factor*), salah satunya adalah *FGF* yang akan berikatan dengan reseptor *FGFR-2* pada permukaan fibroblast sehingga menyebabkan meningkatnya ekspresi *FGF-2*. *FGF-2* berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan hematopoiesis (Puspasari et al., 2018). Makrofag juga mengeluarkan *GFs* lain yang berperan dalam angiogenesis yaitu *VEGF*. Peran *VEGF* dalam proses angiogenesis adalah meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan migrasi dari sel endothel (Ernawati & Puspa, 2018).

Penambahan *near Infrared (NIR)* pada terapi dapat mempercepat penyembuhan luka. Kombinasi *NIR* dengan flavonoid tidak dapat merusak kandungan flavonoid dalam sampel. *NIR Strestoscopy* digunakan untuk pemeriksaan kandungan flavonoid dan memiliki kelebihan tidak dapat merusak sampel. *NIR* dapat meningkatkan *nitric oxide (NO)* pada darah dan plasma. *NO* adalah vasodilator endogen yang kuat dan dapat terlepas dari hemoglobin apabila terpapar panjang gelombang energi tertentu. *NO* terikat pada rantai beta hemoglobin sel darah merah selama lewat melalui paru – paru. Hemoglobin mengangkut oksigen dan *NO* ke seluruh tubuh. *NO* dapat membantu kinerja pembuluh darah dengan dilatasi arteri, sehingga meningkatkan oksigenasi jaringan, pengiriman nutrisi, pembuangan produk limbah metabolisme, dan mempercepat penyembuhan luka (Han, 2017).

Kondisi luka menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan dan memicu ekspresi *HIF - 1 α* . Stabilisasi *HIF - 1 α* dalam keadaan oksigen rendah memodulasi metabolisme sel, reaksi redoks, remodeling vaskular, dan inflamasi. *HIF - 1 α* akan mengikat urutan *DNA* tertentu yang mengatur ekspresi *VEGF* sehingga merangsang angiogenesis. Pemberian *NIR* dapat merangsang pembentukan *HIF - 1 α* lebih banyak sehingga ekspresi *VEGF* lebih banyak dan menyebabkan proses angiogenesis cepat terjadi (Keshri et al., 2016).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak diketahui puncak terjadinya angiogenesis. Pembentukan pembuluh darah baru terjadi pada 3 hari pasca terjadinya trauma. Pada fase ini pembuluh darah baru terbentuk dan berfungsi sebagai penyedia oksigen dan nutrisi pada jaringan luka. Pada fase akhir (tahap remodeling) terjadi penurunan secara signifikan jumlah pembuluh darah yang terbentuk. Matriks sementara terdegradasi dan digantikan oleh kolagen tipe I. Aktivitas metabolisme akan melambat

dan sel epitel berdiferensiasi kembali menjadi keratinosit. Fase ini terjadi pada 21 hari pasca trauma (Bodnar, 2014).

Penurunan jumlah vaskular belum dapat dipahami secara baik. Asumsi umum yang mengakibatkan penurunan jumlah vaskular adalah berkurangnya faktor pro-angiogenik dan digantikan oleh faktor anti-angiogenik. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek penambahan propolis 10% dan *NIR* terhadap jumlah faktor angiogenik yang terbentuk selama proses penyembuhan luka. Waktu pengamatan juga dapat diperpanjang dari proses inflamasi hingga fase akhir proliferasi selama 21 hari agar dapat mengetahui kapan terjadinya puncak angiogenesis dan regresi angiogenesis.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas, dapat diambil kesimpulan bahwa, penambahan gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* dapat mempercepat penyembuhan luka, dilihat dari aspek pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), serta propolis memiliki efektivitas yang sama dengan *NIR*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih dan dukungan saya haturkan kepada Allah SWT dan pihak terkait yang membantu saya menyelesaikan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Bodnar, R. J. (2014). Anti-Angiogenic Drugs: Involvement in Cutaneous Side Effects and Wound-Healing Complication. *Advances in Wound Care*, 3(10), 635–646. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0496>
- Calderhead, R. G., & Tanaka, Y. (2017). Photobiological Basics and Clinical Indications of Phototherapy for Skin Rejuvenation. In *Photomedicine-Advances in Clinical Practice* (pp. 215–252). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68723>
- Dancáková, L., Vasilenko, T., Kováč, I., Jakubčová, K., Hollý, M., Revajová, V., Sabol, F., Tomori, Z., Iversen, M., Gál, P., & Bjordal, J. M. (2014). Low-level laser therapy with 810 nm wavelength improves skin wound healing in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(4), 198–204. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3586>
- Dinyati, M., & Adam, A. M. (2016). Kuretase gingiva sebagai perawatan poket periodontal. *Makassar Dent J*, 5(2), 58–64.
- Ernawati, D. S., & Puspa, A. (2018). Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in *Apis mellifera* Lawang propolis extract gel-treated traumatic ulcers in diabetic rats. *Veterinary World*, 11(3), 304–309. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.304-309>
- Han, S.-K. (2017). Increasing Tissue Oxygenation for Diabetic Wound Healing. *Journal of Wound Management and Research*, 13(1), 2–7. <https://doi.org/10.22467/jwmr.2017.00080>
- Keshri, G. K., Gupta, A., Yadav, A., Sharma, S. K., & Singh, S. B. (2016). Photobiomodulation with pulsed and continuous wave near-infrared laser (810 nm, Al-Ga-As) augments dermal

wound healing in immunosuppressed rats. *Plos One*, 11(11), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166705>

Kresnoadi, U., Halim, R., Putri, H. O., Aryanita, M., & Azhar, I. S. (2020). Tissue repair in post extraction sockets of *Cavia cobaya* induced by a combination of propolis and graft. *Berkala Penelitian Hayati*, 25(2), 64–70. <https://doi.org/10.23869/bphjbr.25.2.20209>

Nugroho, A. M., Elfiah, U., & Normasari, R. (2016). Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar (The Effect of Cucumber (*Cucumis sativus*) Gel Extract and Powder on Angiogenesis of the IIB Degree-Burn Wound H. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(3), 443–448.

Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*, 3(1), 31–43. <https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2198>

Puspasari, A., Harijanti, K., Soebadi, B., Hendarti, H. T., Radithia, D., & Ernawati, D. S. (2018). Effects of topical application of propolis extract on fibroblast growth factor-2 and fibroblast expression in the traumatic ulcers of diabetic *Rattus norvegicus*. *J Oral Maxillofac Pathol*, 22(1), 54–58.

Riskesdas. (2018). *Laporan Nasional Riskesdas*.

Suryono, Hasmy, N. S., Pertiwi, T. L., Benyamin, B., & A.K, A. I. (2017). Propolis 10 % -Gel as a Topical Drug Candidate on Gingivitis Propolis 10 % -Gel as a Topical Drug Candidate on Gingivitis. *International Journal of Medicine and Pharmacy*, 5(1), 12–17. <https://doi.org/10.15640/ijmp.v5n1a2>

Tabakoğlu, H., Sani, M. M., Uba, A. I., & Abdullahi, U. A. (2016). Assessment of circular wound healing in rats after exposure to 808-nm laser pulses during specific healing phases. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(4), 409–415. <https://doi.org/10.1002/lsm.22462>

Yunanda, V., & Rinanda, T. (2017). Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa*) terhadap Luka Sayat Kulit Mencit (*Mus Musculus*) (THE ACTIVITY OF TOPICAL EXTRACT OF ONIONS (*ALLIUM CEP* ... Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang Merah. *Jurnal Veteriner*, 17(4), 606–614. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2016.17.4.606>