

## EFFECTS OF NANO CHITOSAN MOUTH SPRAY ON THE EPITHELIAL THICKNESS IN THE TRAUMATIC ULCUS HEALING PROCESS (*In vivo*)

Recita Indraswary\*, Rizki Amalina\*, Arif Firmansyah\*\*

\* Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

\*\* Program Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

Correspondence: [recita@unissula.ac.id](mailto:recita@unissula.ac.id)

### Keywords:

Chitosan, Epithelial thickness, Traumatic ulcer, Wound healing

### ABSTRACT

**Background:** Traumatic ulcer is one of the most common oral mucosal lesions, which are caused by physical trauma. The prevalence of traumatic ulcers in this world is 83.6%. Ulcers cause pain, difficulty in articulation, mastication and swallowing causing discomfort to the patient. The aim of this study is to analyze the effect of nano chitosan mouth spray on epithelial thickness in the healing process of traumatic ulcers.

**Methods:** This research was true experimental type using post test only control group design with the number of samples are 27 rats divided into three groups. The treatment group was given nano chitosan mouth spray, the positive control group was given aloclair plus spray and the negative control group was given aquadest. After 7 days of treatment, the ulcer tissue was observed using a light microscope, then the average thickness of the epithelium was calculated. They were then analyzed using one-way ANOVA and LSD tests.

**Results:** The results showed difference in the average value of each group. The treatment group is higher than the positive control group and the negative control group with an average epithelial thickness ( $19.42 \pm 2.11$ ). Meanwhile, the negative control group is the lowest group among the three groups with an average epithelial thickness ( $5.72 \pm 0.77$ ). The results based on the One Way Anova parametric test, the value of  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ )

**Conclusion:** The conclusion obtained is that there is an effect of chitosan nano mouth spray on epithelial thickness on the healing process of traumatic ulcers in male Wistar rats after 7 days of treatment.

### PENDAHULUAN

Ulkus traumatik merupakan salah satu lesi yang paling umum pada mukosa oral. Ulkus traumatikus menyebabkan rasa nyeri dan mengakibatkan kesulitan dalam berbicara dan menelan.<sup>1</sup> Gambaran klinis ulkus traumatikus umumnya berupa ulser ireguler, permukaannya ditutupi oleh pseudomembran putih kekuningan dikelilingi eritema, dengan ukuran yang bervariasi dari milimeter hingga sentimeter.<sup>2</sup>

Prevalensi ulkus di rongga mulut lebih banyak terjadi pada wanita dengan usia 16-25 tahun dan lebih jarang terjadi pada usia diatas 55 tahun.<sup>3</sup>

Diikuti dengan prevalensi ulkus traumatikus yang sering sekali terjadi dengan prevalensi 83,6%.<sup>1</sup> Ulkus menyebabkan rasa nyeri, kesulitan dalam berbicara, makan dan menelan sehingga menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien.<sup>4</sup>

Ulkus traumatikus memiliki beberapa faktor penyebab diantaranya yaitu trauma fisik, permukaan gigi yang tajam akibat karies, tepian restorasi yang tajam, tumpatan yang pecah, memakan makanan yang panas, *reccurent apthous stomatitis*, trauma kimia seperti *aspirin burn* dan bisa juga sebagai tanda kekurangan zat besi, vitamin B12 dan asam folat.<sup>5</sup> Proses penyembuhan ulkus melibatkan reaksi seluler, molekuler dan biokimia kompleks. Penyembuhan ulkus meliputi fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodelling*.<sup>1</sup> Proses penyembuhan ulkus dapat dinilai dari beberapa hal, diantaranya jumlah sel PMN yang meningkat, bertambahnya jumlah sel fibroblas, kepadatan serabut kolagen, serta ketebalan epitel.<sup>6</sup>

Obat farmakologis yang tersedia dipasaran adalah sediaan bahan yang mengandung *polivinilpirolidon* (PVP) yang berfungsi membentuk suatu lapisan tipis diatas ulkus sehingga dapat mengurangi rasa nyeri dan mencegah iritasi pada ulkus. Beberapa orang dikontraindikasikan karena memiliki reaksi hipersensitivitas terhadap komponen obat tersebut.<sup>3</sup> Pemanfaatan sumber biomaterial bahan alam juga lebih dapat diterima oleh tubuh dibandingkan dengan bahan sintesis.<sup>7</sup> Bahan alami juga mempunyai keunggulan dibandingkan dengan bahan kimia karena ketersediaan bahan alami yang banyak.<sup>8</sup>

Kitosan ialah suatu turunan kitin dengan formula N-acetyl-D glucosamine yang terdapat pada eksoskeleton krustasea seperti kepiting, udang dan kerrang. Kitosan terbukti sebagai biomaterial yang memiliki sifat biokompabilitas, biodegradabilitas dan tidak bersifat toksik dibanding dengan sifat toksisitas polimer lainnya, sehingga kitosan sangat berguna dalam bidang biomedis.<sup>9</sup>

Pada penelitian sebelumnya tentang pengaruh kitosan cangkang kepiting yang memiliki berat molekul tinggi dan rendah terhadap kepadatan

kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus wistar, menunjukkan hasil pemberian kitosan cangkang kepiting secara topikal yang di kombinasikan dengan ekstrak Aloe vera dapat meningkatkan kepadatan serabut kolagen sehingga meningkatkan proses *remodeling*.<sup>1</sup> Kitosan juga dapat meningkatkan *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF  $\beta$ 1), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Fibroblas Growth Factor* (FGF-2) untuk meningkatkan matriks ekstraseluler dan meningkatkan kolagenasi serta berperan sebagai akselerator pada proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan beberapa sel inflamasi seperti sel makrofag, sel leukosit *Polymorphonuclear* (PMN), fibroblas dan osteoblast.<sup>1,10</sup> Dalam penelitian sebelumnya diaplikasikan kitosan bentuk sediaan gel dengan konsentrasi 1% serta 1:10 dengan bahan pelarut dalam satuan gram.<sup>1,10</sup>

Nano partikel mampu menembus ruang ruang antar sel yang dapat ditembus oleh partikel koloidal. Hal ini menjadi potensi luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target.<sup>1</sup> Penggunaan sediaan obat lainnya seperti obat kumur dapat menyebabkan efek muntah pada pasien karena pasien harus memuntahkan obat kumur setelah digunakan, lalu pada penggunaan sediaan obat salep harus memasukan jari ke dalam rongga mulut dalam penggunaanya sehingga memungkinkan terjadinya efek muntah dan dapat mengurangi nafsu makan pada pasien.<sup>12</sup> Bentuk sediaan *mouth spray* mempunyai keunggulan diantaranya sifat spray dapat memberikan suatu kandungan yang konsentrat, memberikan pengalaman yang menyenangkan karena sifatnya yang cepat kering dan mudah dipakai.<sup>13</sup>

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini yaitu penelitian murni (*true experimental*) dengan rancangan *post test*

*only control group design*. Penelitian ini bertempat di Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (UNISSULA), Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (UNISSULA) dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (UNISSULA). Waktu penelitian ini dilaksanakan bulan Maret – April 2022. Desain sampel penelitian yang diterapkan dalam penelitian ini adalah desain *simple random sampling*.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain: ketamine HCL, larutan saline, larutan aquades, larutan *buffer formalin* 10%, larutan hematoksin dan eosin, kitosan, asam galat 1%, TPP (*tripoliphosfat*) 0,1%, chloroform.

Subyek penelitian berjumlah 27 ekor tikus wistar jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat 180-250 gram yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif, dan kelompok kontrol negatif. Sebelum dilakukan pembuatan ulkus, tikus di anastesi menggunakan ketamine dengan cara injeksi, setelah kurang lebih 3 menit, luka ulkus dibuat dengan cara mekanik menggunakan burniser bulat yang dipanaskan, kemudian dilakukan pengamatan terhadap ulkus 24-48 jam pasca luka untuk memastikan ulkus telah terbentuk. Tikus wistar jantan yang telah memiliki ulkus traumatikus selanjutnya diberikan perlakuan : Kelompok 1 : diberikan perlakuan dengan diaplikasikan *nano mouth spray* kitosan yaitu 2 kali sehari sebanyak 90 µL (satu kali semprot) selama 7 hari, kelompok 2 : diberikan perlakuan dengan diaplikasikan *aloe vera spray* yaitu 2 kali sehari selama 7 hari (kontrol positif), kelompok 3 : diberikan perlakuan dengan diaplikasikan *aquades* yaitu 2 kali sehari selama 7 hari (kontrol negatif). Tikus pada hari ketujuh setelah perlakuan dieusthanasia kemudian rahang bawah dipotong

lalu diambil jaringan ulkus lalu dibersihkan. Setelah itu dilakukan pembuatan blok paraffin. Pemrosesan jaringan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE) diantaranya adalah fiksasi, dehidrasi, clearing dan infiltrasi paraffin. Kemudian dilakukan pengecetan *Hematoxylin Eosin*, selanjutnya dilakukan pengamatan pada preparat histologi menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 4x lensa obyektif dan perbesaran foto 40x yang dipasang pada lensa okuler mikroskop cahaya, kemudian dilakukan pengukuran epitel mukosa oral dengan satuan mikrometer. Pengambilan dilakukan dengan mengambil rata rata dari kedua titik tersebut lalu dilakukan analisis data.<sup>12</sup>

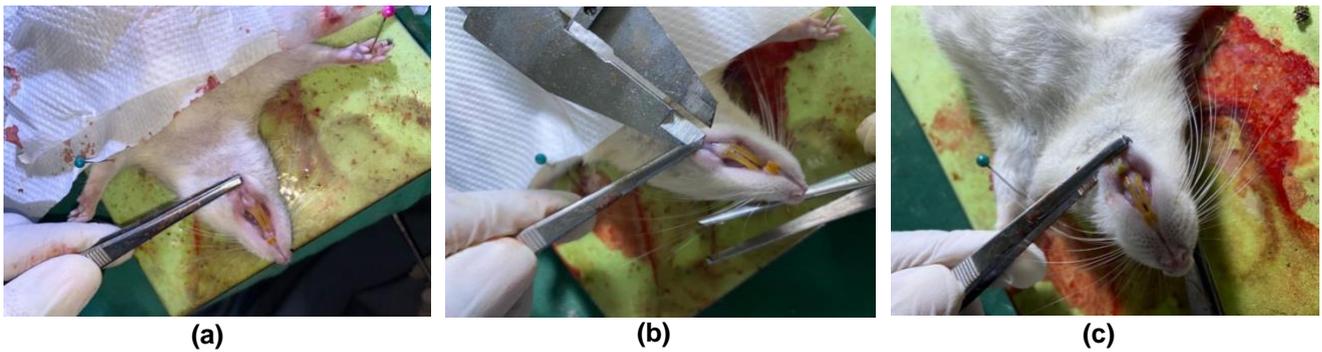
## HASIL PENELITIAN

Setelah ulkus traumatikus terbentuk, dilakukan pengamatan klinis dan pengukuran diameter ulkus, didapatkan rerata diameter ulkus sebelum perlakuan adalah 2,3 mm. Ulkus diamati dan dapat dilihat secara klinis sesaat setelah luka ulkus dibuat hanya terdapat lesi berwarna putih, sedangkan 48 jam pasca luka lesi berubah menjadi putih kekuning kuning yang menandakan luka ulkus telah terbentuk (Gambar 4.1). Didapatkan rerata diameter ulkus kelompok perlakuan (*nano mouth spray* kitosan) sebesar 0,9 mm, sedangkan 1,15 mm untuk kelompok kontrol positif (*alocclair plus spray*) dan 2,25 mm untuk kelompok kontrol negatif (*aquades*).

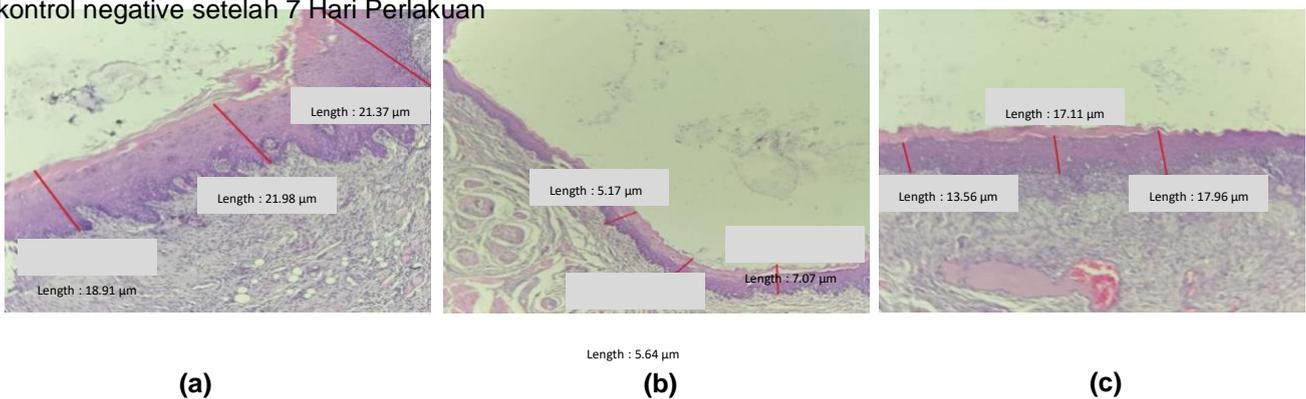
Setelah pembuatan ulkus traumatikus, dilakukan pengamatan terhadap luka ulkus, luka ulkus traumatikus terbentuk pada 72 jam atau hari ketiga pasca pembuatan luka ulkus traumatikus, ditandai adanya lesi tunggal berwarna putih kekuning kuning dengan adanya eritema. Gambaran klinis luka ulkus yang berbeda pada setiap kelompok pasca perlakuan 7 hari pada tiap kelompok dapat dilihat pada (Gambar 4.2). Perilaku hewan coba diamati selama 7 hari perlakuan.



Gambar 1 Gambaran Klinis Luka Ulkus sebelum Perlakuan (a) Sesaat pasca luka (b) 48 jam pasca luka



Gambar 2 Gambaran Klinis Luka Ulkus (a) Kelompok perlakuan, (b) Kelompok kontrol positif, (c) Kelompok kontrol negative setelah 7 Hari Perlakuan



Gambar 3 Histopatologi Anatomi Ketebalan Epitel Luka Ulkus (a) Kelompok perlakuan, (b) Kelompok kontrol positif, (c) Kelompok kontrol negative. Garis merah menandakan ketebalan epitel dari stratum basal hingga stratum korneum (perbesaran 40x) Setelah 7 Hari Perlakuan

Perilaku hewan coba kelompok kontrol negatif (aquades) masih menunjukkan adanya perilaku kesakitan ketika dilakukan perlakuan hingga hari ke-7, sedangkan kelompok perlakuan (*nano mouth spray* kitosan) dan kontrol positif (*alocclair plus spray*) menunjukkan perilaku kesakitan saat dilakukan perlakuan hanya hingga hari ke-4. Proses penyembuhan luka ulkus ditandai dengan adanya beberapa hal, salah satunya adalah ketebalan epitel atau terjadinya re-epitelisasi. Berdasarkan hasil pembacaan histopatologi anatomi pada penyembuhan luka ulkus setelah

No	Kelompok	Rata-Rata	± Standard Deviasi
1	Perlakuan ( <i>Nano Mouth Spray</i> Kitosan)	19,42	± 2,11
2	Kontrol positif ( <i>Alocclair Plus Spray</i> )	12,57	± 1,08
3	Kontrol Negatif (Aquades)	5,72	± 0,77

7 hari perlakuan menunjukkan perbedaan ketebalan epitel pada tiap kelompok (Gambar 4.3).

berdasarkan ketebalan epitel tersebut, didapatkan rata rata nilai pada (Tabel 4.1).

Berdasarkan rerata ketebalan epitel pada Tabel 4.1 bisa disimpulkan jika ada perbedaan nilai rata rata dari tiap kelompok. Kelompok perlakuan (*nano mouth spray* kitosan) lebih tinggi dari kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif (aquades) dengan rata rata ketebalan epitel ( $19,42 \pm 2,11$ ). Sedangkan untuk kelompok kontrol negatif merupakan kelompok paling rendah diantara ketiga kelompok dengan rata rata ketebalan epitel ( $5,72 \pm 0,77$ ). Hasil data penelitian ini, kemudian diuji statistik antara kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif dan kontrol negatif. Didapatkan hasil data uji statistic pada ketiga kelompok tersebut pada tabel 2 :

**Tabel 1** Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas

Kelompok	Shapiro Wilk	Ket.	Levene Test
Perlakuan ( <i>Nano Mouth Spray Kitosan</i> )	0,072	Berdistribusi normal	
Kontrol Positif ( <i>Aloclair Plus Spray</i> )	0,517	Berdistribusi normal	0,011
Kontrol Negatif ( <i>Aquades</i> )	0,664	Berdistribusi normal	

Hasil uji normalitas menggunakan metode *Shapiro-Wilk* kelompok perlakuan mendapatkan hasil  $p > 0,05$  sehingga data berdistribusi normal. Kelompok kontrol positif dan kontrol negative mendapatkan hasil  $p > 0,05$  sehingga data berdistribusi normal. Uji homogenitas menunjukkan nilai  $p = 0,011$  ( $p < 0,05$ ) yang berarti data ketiga kelompok tidak homogen sehingga disimpulkan bahwa data berdistribusi normal dan tidak

homogen. Analisis data selanjutnya dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*.

**Tabel 2** Uji parametrik One Way Anova

	One Way Anova
df	2
Sig.	0,000

Berdasarkan hasil uji parametrik *One Way Anova* (Tabel 4.3) didapatkan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok

## DISKUSI

Hasil pengamatan histopatologi anatomi ketebalan epitel pada proses penyembuhan luka ulkus pada

terlihat terbentuknya jaringan granulasi. Proses

penyembuhan luka yang baik ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi.<sup>15</sup> Hal ini membantu dalam proses re-epitelisasi, karena proses terjadinya re-epitelisasi adalah setelah pertumbuhan jaringan granulasi yang diawali dengan proses inflamasi.<sup>13,14</sup> Sejumlah fibroblas pada kelompok perlakuan (*nano mouth spray* kitosan) dan kelompok kontrol positif (*alocclair plus spray*) menandakan adanya proses penyembuhan luka. Meningkatnya proliferasi fibroblas akan meningkatkan kolagen dan sintesis *matrix extracellular* sehingga fase proliferasi semakin cepat selesai dan dilanjutkan dengan fase remodelling dan proses penyembuhan akan lebih cepat.<sup>15</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menunjukkan adanya proses re-epitelisasi pada ketiga kelompok setelah 7 hari perlakuan. Hal

ini dikarenakan re-epitelisasi pada mukosa mulut dimulai sejak 24 jam setelah perlukaan ditandai oleh keratinosit mulai bermigrasi ke dasar luka.<sup>1</sup> Pada hari ke-2 atau ke-3 lapisan epitel yang telah terbentuk menutupi dasar luka. Setelah membran basal yang baru terbentuk, keratinosit mulai berproliferasi hingga berakhir pada puncaknya pada hari ke-4.<sup>6</sup>

Proses re-epitelisasi merupakan salah satu bagian penting dalam proses penyembuhan luka, re-epitelisasi disebut juga sebagai parameter penyembuhan luka.<sup>16</sup> Re-epitelisasi ditandai dengan keratinosit yang bermitosis pada stratum basalis 12 jam pasca terjadinya luka setelah itu keratinosit akan membentuk tonjolan tonjolan yang pipih dan akan mengalami kehilangan perlekatan hemidesmosom dengan sel basalis yang berada disekitarnya setelah itu akan bermigrasi 24 jam pasca luka. Dilanjutkan dengan fase proliferasi sel sel epitel dalam 48 jam pasca luka.<sup>17</sup> Ketika proses re-epitelisasi berjalan dengan baik, ikatan hemidesmosom terhadap stratum basalis dan ikatan desmosom baru dengan sel epitel lain akan terbentuk, kemudian mukosa akan kembali ke kondisi semula.<sup>18</sup>

Berdasarkan hasil analisis data statistik didapatkan perbedaan yang signifikan pada semua kelompok. Hasil data statistik tikus Wistar jantan yang diberi perlakuan *nano mouth spray* kitosan memiliki ketebalan epitel tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainya dengan rata rata ketebalan epitel sebesar 19,42  $\mu\text{m}$ . Sedangkan ketebalan epitel terendah adalah pada kelompok kontrol negatif dengan rata rata ketebalan epitel 5,72  $\mu\text{m}$ . Hasil data penelitian ini menunjukkan bahwa kitosan berperan dalam mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan proses re-epitelisasi pada penyembuhan luka ulkus. Ketebalan epitel pada

kelompok perlakuan (*nano mouth spray* kitosan) adalah yang paling tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol karena kitosan mampu menginduksi adhesi serta mengaktifkan trombosit sehingga *blood clot* dapat terbentuk dengan waktu yang lebih cepat.<sup>17</sup> Pada fase hemostasis sifat kationik kitosan memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan muatan negatif yang ada pada permukaan trombosit dan eritrosit. Kelompok amino yang terdapat di kitosan (poli-N-asetil glukosamin) juga dapat mengagregasi eritrosit melalui interaksi elektrostatik dengan muatan pada permukaanya, dan setelah itu hemostasis diinduksi ketika trombosit telah diaktifkan.<sup>19</sup>

Monomer N-asetil glukosamin pada kitosan juga dapat berikatan dengan *mannose reseptor* yang merupakan reseptor utama pada makrofag, selanjutnya akan memicu migrasi dan proliferasi sel makrofag. Pada saat fase proliferasi, kitosan akan menstimulus sel sel inflamasi ke daerah luka dan meningkatkan proliferasi sel sel inflamasi pada daerah luka. Meningkatnya proliferasi dari sel sel inflamasi akan memperbanyak sitokin dan *growth factor* yang dilepaskan. Sel makrofag yang telah diaktifkan juga dapat meningkatkan produksi *growth factor* seperti VEGF, FGF dan TGF- $\beta$  yang menginduksi proliferasi fibroblas. TGF- $\beta$ 1 memicu aktifitas sel fibroblas untuk membantu proliferasi sel fibroblas, sehingga proses proliferasi pada penyembuhan ulkus dapat berjalan dengan baik.<sup>19,20,21</sup> Hal ini didukung penelitian Hartono et al (2015) bahwa kitosan dapat meningkatkan ketebalan epitel mukosa pada luka pasca pencabutan dengan menstimulus migrasi dan meningkatkan proliferasi sel sel inflamasi sehingga sitokin dan *growth factor* yang dilepaskan oleh sel sel inflamasi tersebut akan semakin banyak. Beberapa *growth factor* dan sitokin yang terlibat dalam proses re-epitelisasi luka yaitu *Epidermal Growth Factor* (EGF) family, *Heparin Bindind EGF* (HB-EGF), FGF family yaitu *Keratinocyte Growth Factor* (KGF)

dan *Transforming Growth Factor* (TGF)- $\beta$ 1. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa kitosan mampu mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan aktifitas sel sel inflamasi.<sup>9</sup>

Kitosan pada penelitian ini dibuat dengan bentuk nano partikel, nanopartikel mampu memodifikasi penghantaran obat agar obat dapat menuju daerah spesifik secara langsung, meningkatkan stabilitas zat aktif yang terdapat pada obat dan memperbaiki *absorbs* senyawa makromolekul yg terdapat pada obat sehingga mempercepat efek dari obat.<sup>22</sup> Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Maulina (2019) tentang analisis farmakokinetik nanopartikel kitosan-alginat mangiferin distribusinya di jantung dan hati tikus Sprague-dawley. Menunjukkan bentuk nanopartikel kitosan-alginat mangiferin memiliki absorpsi yang lebih baik jika dibandingkan kelompok mangiferin. Artinya bentuk nanopartikel dapat memberi pengaruh terhadap farmakokinetik pada suatu obat. Bentuk sediaan mouthspray dipilih pada penelitian ini, karena sediaan mouthspray mengeliminasi masalah yang muncul pada sediaan mouthwash yang berpotensi menimbulkan reflek muntah. Mouthspray terbukti lebih mudah diaplikasikan dan memiliki sifat yang mudah mongering.<sup>24</sup>

*Aloclair plus spray* digunakan sebagai pembanding pada kelompok kontrol positif penelitian ini, karena mengandung *Aloe vera* yang mampu membantu proses penyembuhan luka. Berdasarkan hasil penelitian ini, ketebalan epitel pada kelompok kontrol positif lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok negatif. Hal ini karena adanya senyawa mukopoliskarida yang terkandung pada *Aloe vera* yang mampu menstimulus fibroblas untuk memproduksi lebih

banyak kolagen, daerah mukosa yang rusak akibat luka akan diisi dan diperbaiki oleh kolagen ini.<sup>6,25</sup> Pada fase inflamasi *Aloe vera* mengaktivasi makrofag dan menstimulus sel fibroblas untuk proliferasi. Aktivasi sel makrofag yang meningkat ini akan menstimulus pelepasan *growth factor* dan sitokin. FGF dan TGF-  $\beta$ 1 juga distimulus oleh komponen polisakarida untuk meningkatkan proses proliferasi sel fibroblas, sehingga proses penyembuhan luka berjalan lebih cepat.<sup>26</sup> Bahan aktif lainnya yang terkandung dalam *Aloe vera* adalah *acemannans* yang merupakan polisakarida utama karena berperan dalam proses penyembuhan luka dengan meangktivasi makrofag pada fase inflamasi. Aktivasi makrofag akan merangsang makrofag melepaskan IL-6 dan TNF-  $\alpha$  yang dapat membunuh bakteri dan debris.<sup>16,27</sup>

Lidah buaya murni telah dikenal dan dilakukan di beberapa penelitian sebagai tanaman yang dapat membantu proses penyembuhan.<sup>28</sup> Menurut.<sup>29</sup> pada penelitiannya terbukti bahwa *Aloe vera* dapat membantu proses penyembuhan luka bakar pada tikus dengan merangsang sel sel inflamasi, sitokin dan aktifitas fibroblas.

Pada kelompok kontrol negatif yang diberikan aquades menunjukkan ketebalan epitel yang paling rendah diantara semua kelompok, baik kelompok perlakuan yang diberikan *nano mouth spray* kitosan maupun kelompok kontrol positif yang diberikan *alocclair plus spray*. Hal tersebut menunjukkan bahwa aquades tidak lebih baik dari nano mouth spray kitosan dan *alocclair plus spray* dalam meningkatkan proses proliferasi pada luka ulkus, karena dalam aquades hanya terkandung  $H_2O$ .<sup>30</sup>

*Nano mouth spray* kitosan mampu meningkatkan proses proliferasi pada penyembuhan ulkus traumatikus dengan baik sehingga proses re-epitelisasi dapat berjalan

dengan baik. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil olah data penelitian ini menggunakan metode uji *One Way Anova* yang mendapatkan nilai  $p$  yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada ketebalan epitel antara masing-masing kelompok perlakuan.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa terdapat efek *nano mouth spray* kitosan terhadap ketebalan epitel pada proses penyembuhan luka ulkus traumatikus pada tikus wistar jantan setelah 7 hari

perlakuan. Ketebalan epitel pada kelompok yang diberi *nano mouth spray* kitosan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi aloclair *plus spray* setelah 7 hari perlakuan. Kitosan terbukti dapat mempercepat proses penyembuhan luka ulkus traumatikus dinilai dari ketebalan epitel.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat dalam penelitian ini, khususnya kepada institusi peneliti yaitu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Michelle S, Sularsih, Nafi'ah. Perbedaan Pengaruh Aplikasi Gel Kombinasi Kitosan Berat Molekul Tinggi Dan Rendah Dengan Ekstrak Lidah Buaya (Aloe Vera) Terhadap Kepadatan Kolagen Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus. *Dent J Kedokt Gigi*. 2018;12:61–2.
- Herawati E, Dwiarie Ta. <P>Manajemen Kasus Ulserasi Rongga Mulut Terkait Trauma Iatrogenik</P><P>Management Of Oral Ulceration Cases Related To Iatrogenic Trauma</P>. *J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran*. 2019;31(2).
- Sunarjo L, Hendari R, Rimbyastuti H. Manfaat Xanthone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat Dari Jumlah Sel Pmn Dan Fibroblast. *Odonto Dent J*. 2016;2(1):14.
- Farhana Fn, Karsini Si, Nafi'ah. Efektivitas Pemberian Ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus Rattus Novergicus Strain Wistar. *J Kedokt Gigi*. 2018;12:90.
- Violeta B V, Hartomo Bt. Tata Laksana Perawatan Ulkus Traumatik Pada Pasien Oklusi Traumatik: Laporan Kasus. *E-Gigi*. 2020;8(2):86–92.
- Kartiningtyas At, Prayitno P, Lastianny Sp. Pengaruh Aplikasi Gel Ekstrak Kulit Citrus *Sinensis* Terhadap Epitelisasi Pada Penyembuhan Luka Gingiva Tikus Sprague Dawley. *Maj Kedokt Gigi Indones*. 2015;1(1):86.
- Umarudin U, Surahmaida S. Isolasi, Identifikasi, Dan Uji Antibakteri Kitosan Cangkang Bekicot (*Achatina Fulica*) Terhadap *Staphylococcus Aureus* Dari Penderita Ulkus Diabetikum. *Simbiosa*. 2019;8(1):37.
- Kadang Y, Izza Ar N, Saskia. Formulasi Dan Uji Mutu Fisik Obat Kumur (Mouthwash) Jus Buah Anggur Merah (*Vitisvinifera L.*). *J Farm Sandi Karsa*. 2018;4(7):34–8.
- Hartomo Bt, Firdaus Fg. Pemanfaatan Biomaterial Kitosan Dalam Bidang Bedah Mulut. *B-Dent J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah*. 2019;6(1):62–70.
- Gupta A, Rattan V, Rai S. Efficacy Of Chitosan In Promoting Wound Healing In Extraction Socket: A Prospective Study. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2019;9(1):91–5.
- Kawano Y, Imamura A, Nakamura T, Akaishi M, Satoh M, Hanawa T. Development And Characterization Of Oral Spray For Stomatitis Containing Irsogladine Maleate. *Chem Pharm Bull*. 2016;64(12):1659–65.
- Alhasyimi Aa. Induksi Re-Epitelisasi Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva Oleh Aplikasi Topikal Ekstrak Daun Sage (*Salvia Officinalis L.*) Konsentrasi 50% (Kajian In Vivo Pada Tikus Sprague Dawley). *B-Dent, J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah*. 2018;3(1):31–8.
- Liberty Ia, Rasyid Rsp, Subandrate S. Gambaran Histologi Ketebalan Jaringan Granulasi Pada Tikus Wistar Jantan Dengan Luka Bakar Setelah Pemberian Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*). *J Kedokt Dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokt Univ Sriwij*. 2020;7(1):9–15.
- Dwita Lp, Ladeska V, Ramadhani A, Augusta Dr, Saufia Rt. Manfaat Ekstrak Etanol Daun Remek Daging (*Hemigraphis Colorata W. Bull*) Terhadap Luka Bakar Pada Tikus. *J Tumbuh Obat Indones*. 2020;13(1):32–41.

15. Rosa Sa, Adi S, Achadiyani, Khairani Af, Lantika Ua. Efek Gel Kentang Kuning ( *Solanum Tuberosum L.* ) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit ( *Mus Musculus* ) The Effect Of Yellow Potato ( *Solanum Tuberosum L.* ) Gel On Wound Healing Process In Mice ( *Mus Musculus* ). *Glob Med Heal Commun.* 2018;6(1):21–7.
16. Iqda Islami S, Munawir A, Srisurani Wiji Astuti I. Efek Pemberian Membran Bakiko (Bayam-Kitosan-Kolagen) Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Luka Bakar Derajat Ii. *Hang Tuah Med J.* 2018;15(2).
17. Sa'diyah Js, Septiana Da, Farih Nn, Ningsih Jr. Pengaruh Gel Ekstrak Daun Binahong ( *Anredera Cordifolia* ) Konsentrasi 5 % Terhadap Re-Epitelisasi Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih Wistar ( *Rattus Novergicus* ). *J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran.* 2019;31(3):233–8.
18. Hartono Fa, Prabowo Pb, Revianti S. Aplikasi Gel Kitosan Berat Molekul Tinggi Dan Rendah Terhadap Ketebalan Epitel Mukosa Pada Proses Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi. *Dent J Kedokt Gigi [Internet].* 2015;9(1):1–10. Available From: [Http://Journal.Um-Surabaya.Ac.Id/Index.Php/Jkm](http://Journal.Um-Surabaya.Ac.Id/Index.Php/Jkm)
19. Kurniawaty E, Putranta Nr, Kedokteran F, Lampung U. Potensi Biopolimer Kitosan Dalam Pengobatan Luka Potency Of Chitosan Biopolymer For Wound Treatment. 2019;9:459–64.
20. Puspita Bs, Sularsih S, Damaiyanti Dw. Perbedaan Pengaruh Pemberian Kitosan Berat Molekul Tinggi Dan Rendah Terhadap Jumlah Pembuluh Darah Pada Proses Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi. *Denta.* 2015;9(2):209.
21. Prastika Dd, Setiawan B, Saputro Al, Yudaniayanti Is, Wibawati Pa, Fikri F. Pengaruh Kitosan Udang Secara Topikal Terhadap Kepadatan Kolagen Dalam Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih. *J Med Vet.* 2020;3(1):101.
22. Abdassah M. Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *J Farmaka.* 2017;15(1):45–52 .
23. Maulina D. Analisis Farmakokinetik Nanopartikel Kitosan-Alginat Mangiferin Dan Distribusinya Di Jantung Dan Hati Tikus Sprague-Dawley. 2019;38–42. *Novergicus) Galur Wistar Sholihatul. J Ilmu Keperawatan.* 2013;1(1):19–25.
24. Iswandana R, Sihombing Lk. Formulasi, Uji Stabilitas Fisik, Dan Uji Aktivitas Secara In Vitro Sediaan Spray Antibau Kaki Yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Sirih ( *Piper Betle L.* ). *Pharm Sci Res.* 2017;4(3):121–31.
25. Astuti P, Agfiyany Sr, Abidin Kr. Aktivitas Ekstrak Gel Aloe Vera Sebagai Antiinflamasi Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Pada Tikus Sprague Dawley. *J Ilm Umum Dan Kesehat Aisyiyah.* 2020;5(1):50–5.
26. Sularsih S, Rahmitasari F. Penggunaan Scaffold Kitosan-Aloe Vera Terhadap Proliferasi Sel Fibroblas Pada Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Cavia Cobaya. *J Mater Kedokt Gigi.* 2018;7(2):24.
27. Dewi Ps. Efektifitas Ekstrak Lidah Buaya Terhadap Jumlah Sel Fibroblast Pada Proses Penyembuhan Luka Incisi Marmut. *Intisari Sains Medis.* 2018;9(3):51–4.
28. Novyana Rm, Susanti. Lidah Buaya (Aloe Vera) Untuk Penyembuhan Luka. *J Kedokt Univ Lampung.* 2016;5:149–53.
29. Sari Rk, Ernawati Ds, Soebadi B. Recurrent Aphthous Stomatitis Related To Psychological Stress, Food Allergy And Gerd. *Odonto Dent J.* 2019;6:45.
30. Amaliya S, Soematri B, Utami Yw. Efek Ekstrak Daun Pegagan ( *Centella Asiatica* ) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Terkontaminasi Pada Tikus Putih ( *Rattus*