

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul .....</b>	<b>i</b>
<b>Halaman Persetujuan Pembimbing.....</b>	<b>ii</b>
<b>Halaman Pengesahan.....</b>	<b>iv</b>
<b>Halaman Pernyataan Bebas Plagiasi.....</b>	<b>v</b>
<b>Kata Pengantar .....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xvii</b>
<b>INTISARI .....</b>	<b>xviii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian .....	6
E. Keaslian Penelitian.....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
A. Telaah Pustaka.....	8
1. Celah Palatum .....	8
a. Epidemiologi dan penyebab .....	8
b. Anatomi .....	9
c. Klasifikasi.....	10
d. Perawatan .....	10
e. Karakteristik mukosa palatum.....	12
2. Penyembuhan Luka.....	14
a. Klasifikasi penyembuhan luka .....	15
i. Penyembuhan primer .....	15
ii. Penyembuhan sekunder .....	16
iii. Penyembuhan tersier.....	16
b. Tahapan penyembuhan luka .....	17
i. Hemostasis .....	18
ii. Inflamasi .....	19
iii. Proliferasi.....	20
iv. Remodeling.....	23
c. Penyembuhan palatum.....	24
d. Efek operasi terhadap pertumbuhan .....	26
3. Laju Penutupan Luka .....	28
4. Reepitelisasi .....	29
5. Angiogenesis .....	34
a. Kaskade angiogenesis.....	35
i. Inisiasi angiogenesis .....	36
ii. Amplifikasi angiogenesis.....	37
iii. Proliferasi pembuluh darah.....	37

iv. Stabilisasi pembuluh darah .....	38
v. Supresi angiogenesis.....	38
b. Perbedaan angiogenesis kulit dengan mukosa mulut .....	38
6. Sildenafil .....	41
a. Mekanisme kerja .....	42
b. <i>Phosphodiesterase</i> .....	43
c. <i>Nitric oxide</i> .....	44
d. Efek sildenafil terhadap penyembuhan luka.....	45
i. Efek sildenafil dalam angiogenesis .....	46
ii. Efek sildenafil dalam epitelisasi .....	47
B. Landasan Teori .....	48
C. Kerangka Teori.....	51
D. Hipotesis.....	52
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>53</b>
A. Jenis Penelitian.....	53
B. Subjek Penelitian.....	53
C. Alat dan Bahan Penelitian.....	55
D. Lokasi Penelitian.....	57
E. Variabel Penelitian .....	58
F. Definisi Operasional.....	59
G. Etika Penelitian .....	60
H. Jalannya Penelitian.....	60
I. Analisis Data .....	71
J. Diagram Alur Penelitian.....	72
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>73</b>
A. Hasil Penelitian .....	73
1. Angiogenesis .....	74
2. Laju Penutupan Luka .....	80
3. Jarak Epitel.....	85
B. Pembahasan.....	89
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>98</b>
A. Kesimpulan .....	98
B. Saran.....	98
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>99</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>108</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Klasifikasi Veau (Suhas, <i>et al.</i> , 2014).	10
<b>Gambar 2.</b> Potongan histologi dari palatum keras dengan pengecatan H&E menunjukkan epitel, lamina propria, subkumosa, (V) pembuluh darah (N) bundel saraf, (A) jaringan lemak (Tavelli, <i>et al.</i> , 2022).	12
<b>Gambar 3.</b> Pembuluh darah yang berukuran kecil pada PL dan yang lebih besar terletak pada batas antara PL dengan RL (Pengecatan CD31, perbesaran 40x) (Caballero, <i>et al.</i> , 2023).	13
<b>Gambar 4.</b> Kepala panah menunjukkan <i>superficial</i> atau <i>papillary vascular plexus</i> , tanda panah menunjukkan <i>deep reticular vascular plexus</i> pada lapisan lamina propria (pengecatan H&E, perbesaran 6x) (Caballero, <i>et al.</i> , 2023).	14
<b>Gambar 5.</b> Faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka (Guo & DiPietro, 2010).	15
<b>Gambar 6.</b> Penyembuhan primer dan sekunder pada kulit (Burt & Fleming, 2008).	17
<b>Gambar 7.</b> <i>Timeline</i> penyembuhan dan remodeling mukosa rongga mulut (Toma, <i>et al.</i> , 2021).	18
<b>Gambar 8.</b> Skema dari faktor yang berkontribusi pada migrasi keratinosit setelah luka (Larjava, 2012).	31
<b>Gambar 9.</b> A. Skema penyembuhan luka mukosa gingiva yang melibatkan integrin, proteinase, dan molekul ECM, A. hari ke-3, B hari ke-7 (Larjava, 2012).	32
<b>Gambar 10.</b> 60 jam setelah luka, luka pada mukosa mulut mengalami 100% epitelisasi, sedangkan kulit mengalami 25% epitelisasi (DiPietro & Schrementi, 2018).	33
<b>Gambar 11.</b> Kaskade angiogenesis (Li, <i>et al.</i> , 2003).	36
<b>Gambar 12.</b> Regulasi angiogenesis luka pada kulit. Selama proses penyembuhan luka, terjadi peningkatan kapiler hingga melebihi jaringan normal. (Hijau) menunjukkan sinyal proangiogenik dan (merah) menunjukkan sinyal antiangiogenik (DiPietro, 2016).	39
<b>Gambar 13.</b> Peningkatan densitas pembuluh darah pada mukosa mulut dan kulit dibandingkan normalnya (Szpadarska, <i>et al.</i> , 2005).	40
<b>Gambar 14.</b> Perbedaan respon angiogenesis pada mukosa mulut (kanan) dan kulit (kiri) (DiPietro, 2016).	40
<b>Gambar 15.</b> Struktur molekuler sildenafil (Jendrzejewska, <i>et al.</i> , 2023).	42
<b>Gambar 16.</b> Mekanisme kerja sildenafil (Andersson, 2018).	43
<b>Gambar 17.</b> Skema mekanisme angiogenesis yang diinduksi sildenafil (Pyriochou, <i>et al.</i> , 2007).	47
<b>Gambar 18.</b> Pemasangan <i>oral spacer</i> pada hewan coba.	62
<b>Gambar 19.</b> A. Luka pada bagian tengah mukosa palatum tikus (Hammad, <i>et al.</i> , 2011), B. Diagram skematik luka palatum (Oda, <i>et al.</i> , 2004). Prosedur pembuatan luka, C. Pemasangan <i>oral spacer</i> untuk menentukan lokasi pembuatan luka, D. Pembuatan luka palatum dengan menggunakan <i>punch biopsy</i> dengan diameter 2 mm, E. Luka pada sentral daerah palatum.	63

<b>Gambar 20.</b> Contoh pengambilan gambar, dengan menggunakan periodontal probe yang digunakan sebagai skala pengukuran (Chausu, <i>et al.</i> , 2021). .....	66
<b>Gambar 21.</b> Fotomikrograf dari luka menunjukkan pengukuran jarak antar tepi epitel (Kozlovsky, <i>et al.</i> , 2007; Zhu, <i>et al.</i> , 2014). .....	69
<b>Gambar 22.</b> Gambaran mikroskopis proses penyembuhan luka kelompok perlakuan H+7 dengan pewarnaan H&E (40x). (A. Area luka, B. Epitel, C. Stratum Papilaris, D. Stratum Retikuler, E Tulang Maksila) .....	74
<b>Gambar 23.</b> Gambaran mikroskopis proses penyembuhan luka pada H+3 (A), H+5 (B), H+7 (C) dengan pewarnaan H&E dengan perbesaran 40x untuk menentukan lokasi luka. ....	75
<b>Gambar 24.</b> Gambaran mikroskopis proses penyembuhan luka pada H+5 (A), H+5 (B), H+7 (C) dengan pewarnaan H&E dengan perbesaran 100x untuk menentukan daerah pengamatan. ....	75
<b>Gambar 25.</b> Gambaran mikroskopis penyembuhan pada H+5 pada kelompok perlakuan. Pembuluh darah tampak sebagai gambaran lumen yang dibentuk oleh dinding yang memiliki endotel dan berisi eritrosit (panah merah) (pewarnaan H&E (400x)). ....	76
<b>Gambar 26.</b> Perhitungan persentase pembuluh darah dengan menghitung area yang ditempati oleh pembuluh darah dan membandingkannya dengan luas jaringan di dalam preparat (pewarnaan H&E (400x)).	76
<b>Gambar 27.</b> Proses pembentukan pembuluh darah baru pada area luka pada H+3, 5, dan 7 pada setiap kelompok perlakuan dan hari pengamatan (pewarnaan H&E dengan perbesaran 400x). ....	77
<b>Gambar 28.</b> Grafik rerata persentase angiogenesis antar kelompok berdasarkan hari pengamatan .....	78
<b>Gambar 29.</b> Foto klinis gambaran laju penutupan luka. (a. kelompok baseline, b. Kelompok kontrol (Gel carbopol), c. Kelompok perlakuan (Gel carbopol sildenafil sitrat 5%) berdasarkan hari pengamatan).....	81
<b>Gambar 30.</b> Grafik rerata laju penutupan luka antar kelompok berdasarkan hari pengamatan. ....	83
<b>Gambar 31.</b> Foto mikroskopis jarak epitel (mm) pada tepi luka dengan pewarnaan H&E dengan perbesaran 40x antar kelompok kontrol dan perlakuan. Garis kuning menunjukkan jarak epitel pada tepi luka. .	86
<b>Gambar 32.</b> Grafik rerata jarak epitel antar kelompok perlakuan berdasarkan hari pengamatan. ....	87

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Keaslian penelitian.....	7
<b>Tabel 2.</b> Berbagai metode perhitungan laju penutupan luka (Cukjati, <i>et al.</i> , 2001). .....	29
<b>Tabel 3.</b> Beberapa penelitian penggunaan sildenafil dalam penyembuhan luka (Farsaei, <i>et al.</i> , 2012). ....	46
<b>Tabel 4.</b> Rerata dan simpangan baku (SD) berat badan tikus berdasarkan hari. ..	74
<b>Tabel 5.</b> Rerata dan simpangan baku angiogenesis antar kelompok berdasarkan hari pengamatan. ....	78
<b>Tabel 6.</b> Hasil uji normalitas dan homogenitas data angiogenesis berdasarkan perlakuan dan hari pengamatan. ....	79
<b>Tabel 7.</b> Hasil uji Two Ways ANOVA untuk data hasil pengukuran angiogenesis antar hari pengamatan, kelompok perlakuan, dan interaksi, antara hari pengamatan dengan kelompok perlakuan. ....	79
<b>Tabel 8.</b> Hasil uji Post Hoc LSD angiogenesis antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. ....	80
<b>Tabel 9.</b> Rerata dan simpangan baku laju penutupan luka (%) antar kelompok berdasarkan hari pengamatan. ....	82
<b>Tabel 10.</b> Hasil uji normalitas dan homogenitas data pengukuran laju penutupan luka berdasarkan perlakuan dan hari pengamatan. ....	83
<b>Tabel 11.</b> Hasil uji Two Ways ANOVA untuk data hasil pengukuran laju penutupan luka antar hari pengamatan, kelompok perlakuan, dan interaksi, antara hari pengamatan dengan kelompok perlakuan. ....	83
<b>Tabel 12.</b> Hasil uji Post Hoc LSD laju penutupan luka antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. ....	84
<b>Tabel 13.</b> Rerata dan simpangan baku jarak epitel antar kelompok perlakuan berdasarkan hari pengamatan. ....	87
<b>Tabel 14.</b> Hasil uji normalitas dan homogenitas data pengukuran jarak epitel berdasarkan perlakuan. ....	88
<b>Tabel 15.</b> Hasil uji Two Ways ANOVA untuk data hasil pengukuran jarak epitel antar hari pengamatan, kelompok perlakuan, dan interaksi, antara hari pengamatan dengan kelompok perlakuan. ....	88
<b>Tabel 16.</b> Hasil uji Post Hoc LSD jarak epitel antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. ....	89

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> <i>Ethical clearance</i> .....	110
<b>Lampiran 2.</b> Surat izin peneltian .....	111
<b>Lampiran 3.</b> Foto-foto jalannya penelitian .....	114
<b>Lampiran 4.</b> Data monitoring berat badan subyek penelitian .....	119
<b>Lampiran 5.</b> Data perhitungan jarak epitel .....	120
<b>Lampiran 6.</b> Data hasil perhitungan presentase angiogenesis.....	120
<b>Lampiran 7.</b> Data pengukuran laju penutupan luka .....	122
<b>Lampiran 8.</b> Data jarak epitel .....	123
<b>Lampiran 9.</b> Analisis Data .....	124

## DAFTAR SINGKATAN

PDE	: <i>Phosphodiesterase</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
cGMP	: <i>cyclic guanosine mophosphate</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
ERK	: <i>extracellular signal regulated kinase</i>
sGC	: <i>soluble guanyl cyclase</i>
GCs	: <i>guanylyl cyclases</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
nNOS	: <i>neuronal nitric oxide synthase</i>
cGMP	: <i>cyclic guanyly monophosphate</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
PDGF	: <i>platelet derived growth factor</i>
EGF	: <i>epidermal growth factor</i>
KGF	: <i>keratinocytes growth factor</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
IGF	: <i>insulin like growth factor</i>
PMN	: <i>plomophonuclear neutrophilic</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
PKG	: <i>protein kinase G</i>
CXCR	: <i><math>\alpha</math>-chemokine receptors</i>
MMP	: <i>matrix metallo proteinase</i>
CXCL	: <i>chemokine ligand</i>
Ang	: <i>angiopoietin</i>
VBM	: <i>vessel basement membrane</i>
MMP	: <i>matrix metallo proteinase</i>
PL	: <i>papillary layer</i>
RL	: <i>reticular layer</i>
SM	: <i>submukosa</i>
FMN	: <i>flavin mononucleotide</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
FAD	: <i>flavin dinucleotide</i>
CaM	: <i>calmodulin</i>
SS	: <i>Sildenafil sitrat</i>