



BDJ

Efektivitas Gel Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) 30% terhadap Ekspresi TNF- α dalam Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan Diabetes Melitus Tipe II

Gusti Ayu Putu Siska Sri Mahartini¹, Ida Bagus Pramana Putra Manuaba^{2*}, I Gusti Agung Dyah Ambarawati¹, Ni Luh Desy Ayu Susilahati², I Gusti Agung Sri Pradnyani²

ABSTRACT

Background: *Streptococcus mutans* is one of the common normal flora found in the oral cavity. Chlorhexidine (CHX) is widely recognized as the gold standard against *Streptococcus mutans*. However, CHX-based mouthwashes may cause several side effects, including xerostomia, hypogeusia, tongue discoloration, and tooth staining. Herbal ingredients such as papaya seeds contain various bioactive compounds that exhibit biological activity against various disease-causing agents. Previous studies have shown that *Carica papaya* L. is rich in phytochemicals, including flavonoids, saponins, and steroids. This study aimed to evaluate the antibacterial activity of California papaya seed extract (*Carica papaya* L. var. *Callina*) against *Streptococcus mutans* based on inhibition zone diameter in vitro.

Method: This study employed a post-test only group design, involving 24 samples that were allocated into treatment and control groups. The antibacterial activity was assessed using

the disk diffusion method on Blood Agar, selected for its suitability in supporting the optimal growth of *Streptococcus mutans* ATCC 35668. Papaya seed extract was tested at concentrations of 25%, 50%, 75%, and 100%. As controls, 0.2% chlorhexidine digluconate was used as the positive control, while sterile distilled water served as the negative control. The bacterial suspension was evenly spread on the agar surface, and the inhibition zones were measured following 24–48 hours of incubation at 37°C.

Results: No inhibition zones were observed at 25% and 50% concentrations (diameter = 0 mm). Inhibition zones began to appear at 75% and increased significantly at 100%. Statistical analysis showed a significant difference between groups ($p < 0.05$).

Conclusion: Conclusion: The 30% soursop leaf extract gel is effective in physiologically modulating TNF- α expression in traumatic ulcers in Wistar rats with type II diabetes mellitus.

Keywords: Traumatic ulcer, TNF- α expression, Diabetes mellitus, *Annona muricata* L.

Cite This Article: Mahartini, G.A.P.S.S., Manuaba, I.B.P.P., Ambarawati, I.G.A.D., Susilahati, N.L.D.A., Pradnyani, I.G.A.S. 2026. Efektivitas Gel Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) 30% terhadap Ekspresi TNF- α dalam Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan Diabetes Melitus Tipe II. *Bali Dental Journal* 10(1): 1-5. DOI: [10.37466/bdj.v10i1.607](https://doi.org/10.37466/bdj.v10i1.607)

ABSTRAK

Latar Belakang: Ulkus traumatikus pada penderita diabetes melitus tipe II mengalami hambatan penyembuhan karena peradangan kronis dan disregulasi ekspresi TNF- α . Daun sirsak (*Annona muricata* L.) diketahui mengandung flavonoid dan tanin yang bersifat antiinflamasi dan antidiabetik, serta berpotensi memodulasi ekspresi TNF- α secara fisiologis.

Metode: Tikus wistar diinduksi dengan aloksan 150mg/kgBB. Tikus dikelompokkan menjadi kelompok kontrol positif dan perlakuan. Tikus kemudian dibuat ulser pada mukosa labial dengan menggunakan *cement stopper* yang dipanaskan dengan diameter 3 mm. Aplikasi gel dilakukan setiap hari pada pagi dan sore hari. Kemudian tikus di

euthanasia pada hari ke-1, 3, dan 7. Pengamatan dilakukan untuk melihat ekspresi TNF- α dengan perbesaran 400x pada mikroskop Olympus optilab.

Hasil Penelitian: Ekspresi TNF- α pada kelompok perlakuan gel ekstrak daun sirsak 30% mengalami peningkatan signifikan pada hari ke-3 sebagai bagian dari fase inflamasi awal, kemudian menurun pada hari ke-7. Uji statistik menggunakan *one-way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p < 0,05$).

Simpulan: Gel ekstrak daun sirsak 30% efektif dalam memodulasi ekspresi TNF- α secara fisiologis pada ulkus traumatikus pada tikus wistar dengan kondisi diabetes melitus tipe II.

Kata Kunci: Ulkus traumatikus, ekspresi TNF- α , Diabetes melitus, *Annona muricata* L

Sitasi Artikel ini: Mahartini, G.A.P.S.S., Manuaba, I.B.P.P., Ambarawati, I.G.A.D., Susilahati, N.L.D.A., Pradnyani, I.G.A.S. 2026. Efektivitas Gel Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) 30% terhadap Ekspresi TNF- α dalam Penyembuhan Ulkus Traumatikus Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan Diabetes Melitus Tipe II. *Bali Dental Journal* 10(1): 1-5. DOI: [10.37466/bdj.v10i1.607](https://doi.org/10.37466/bdj.v10i1.607)

¹Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
²Program Studi Profesi Dokter Gigi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

*Penulis Korespondensi:
Ida Bagus Pramana Putra Manuaba; Program Studi Profesi Dokter Gigi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana;
putra.manuaba@unud.ac.id

Diterima : 18 Februari 2026
Disetujui : 14 Maret 2026
Diterbitkan : 10 April 2026



PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe II merupakan gangguan metabolik kronis yang paling umum dijumpai, ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, yang menyebabkan hiperglikemia berkepanjangan dan berdampak pada berbagai sistem organ tubuh, termasuk memperlambat proses penyembuhan luka¹. Luka pada pasien diabetes cenderung bersifat kronis akibat peradangan berkepanjangan, gangguan angiogenesis, stres oksidatif tinggi, serta menurunnya aktivitas fibroblas dan keratinosit². Salah satu komplikasi yang sering dijumpai pada rongga mulut penderita diabetes melitus adalah ulkus traumatikus, yaitu luka terbuka akibat trauma mekanis, kimia, atau termal, yang cenderung sulit sembuh bila disertai hiperglikemia yang tidak terkontrol³. Penelitian menunjukkan bahwa prevalensi kelainan mukosa mulut pada penderita diabetes lebih tinggi dibandingkan individu non-diabetik⁴.

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam fase inflamasi awal penyembuhan luka. TNF- α berfungsi mengaktifkan sel imun seperti makrofag dan neutrofil, meningkatkan permeabilitas vaskular, serta memicu sekresi sitokin lain yang mendukung pembersihan jaringan luka dan transisi ke fase proliferasi⁵. Namun, ekspresi TNF- α yang berlebihan dan berkepanjangan dapat memperparah peradangan dan menghambat proses penyembuhan luka⁶. Terapi topikal seperti kortikosteroid umumnya digunakan untuk mengatasi inflamasi, namun penggunaannya memiliki efek samping seperti iritasi mukosa, atrofi, dan kontraindikasi pada pasien dengan diabetes melitus. Oleh karena itu, alternatif pengobatan berbasis bahan alam menjadi fokus pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif.

Daun sirsak (*Annona Muricata* L.) diketahui mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid. Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antidiabetik. Flavonoid khususnya berperan dalam menstimulasi respon imun awal dengan meningkatkan ekspresi TNF- α secara fisiologis selama fase inflamasi awal penyembuhan luka (7,8). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas gel ekstrak daun sirsak 30% terhadap ekspresi TNF- α dalam

penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi diabetes melitus tipe II.

METODE

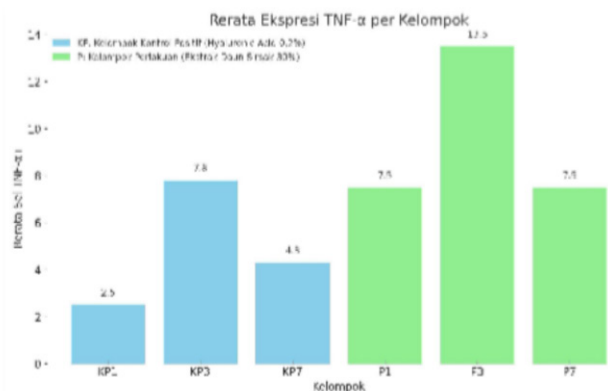
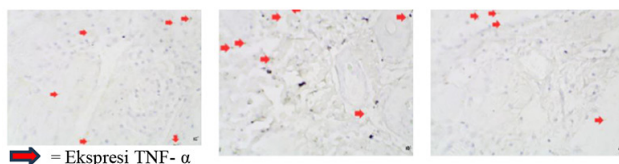
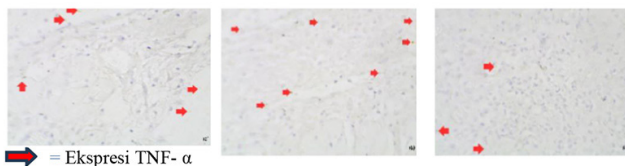
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post-test only control group design* yang dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus Wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) sebagai hewan coba. Sebanyak 30 ekor tikus Wistar dengan berat badan ± 200 gram dan usia ± 3 bulan digunakan dalam penelitian ini. Induksi diabetes dilakukan dengan pemberian aloksan monohidrat dosis 150 mg/kg berat badan secara intraperitoneal. Setelah tiga hari, kadar glukosa darah diukur menggunakan alat glukometer. Tikus yang memiliki kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL dinyatakan mengalami diabetes melitus tipe II dan selanjutnya digunakan sebagai sampel. Tikus dibagi menjadi dua kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol positif yang diberi gel hyaluronic acid 0,2%, dan kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun sirsak 30%. Ulkus traumatikus dibuat pada mukosa labial bawah tikus menggunakan *cement stopper* berdiameter 3 mm yang dipanaskan dan ditempelkan selama ± 10 detik hingga terbentuk ulkus. Gel diaplikasikan secara topikal pada ulkus sebanyak dua kali sehari, pagi dan sore. Tikus dieuthanasia pada hari ke-1, 3, dan 7 sesuai kelompok pengamatan. Jaringan ulkus diambil, difiksasi dengan larutan formalin 10%, kemudian dibuat preparat histologi dengan metode pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi TNF- α . Pengamatan ekspresi TNF- α dilakukan dengan mikroskop Olympus CX41 pada perbesaran 400 $\times$. Jumlah sel positif TNF- α dihitung pada satu lapang pandang dan dinyatakan dalam jumlah sel positif. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 27. Analisis dilakukan dengan uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas Levene. Selanjutnya dilakukan uji One Way ANOVA, serta uji *Least Significant Difference* (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok pada masing-masing hari pengamatan. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Tabel 1. Hasil uji fitokimia daun sirsak (*Annona Muricata* L.)

No	Jenis Senyawa	Reagen	Keterangan	Hasil	Hasil Kuantitatif
1.	Flavonoid	Asam Borat	Teramati adanya fluoresensi (UV 366 nM)	+	2,14%
2.	Tanin	FeCl ₃	Terbentuk warna menjadi hijau kecoklatan	+	1,65%
3.	Saponin	Aquades hangat, H ₂ SO ₄ 2N	Terbentuk busa setinggi 2cm	+	3,70%
4.	Alkaloid	Mayer Dragendorff	Terbentuk endapan putih Terbentuk endapan berwarna kuning kemerahan	+	2,09%
5.	Steroid	Asam asetat anhidrat, H ₂ SO ₄	Terjadi perubahan menjadi biru	+	2,50%

**Tabel 2.** Hasil uji deskriptif ekspresi TNF- α pada tiap kelompok

Kelompok	Hari Euthanasia	N	Mean	Std. Deviation
Kontrol	1	4	2,50	1,29
Positif	3	4	7,75	1,50
(KP)	7	4	4,25	1,25
Total		12	14,5	4,04
Perlakuan (P)	1	4	7,50	1,29
	3	4	13,50	1,29
	7	4	7,50	1,29
Total		12	28,5	3,87

**Gambar 1.** Diagram Perbandingan Rata-Rata Ekspresi TNF- α **Gambar 2.** Histopatologi ekspresi TNF- α pada kelompok perlakuan dengan pembesaran 400x. (a) Kelompok perlakuan hari ke-1; (b) Kelompok perlakuan hari ke- 3; (c) kelompok perlakuan hari ke-7.**Gambar 3.** Histopatologi ekspresi TNF- α pada kelompok kontrol positif dengan pembesaran 400x. (a) Kelompok kontrol positif hari ke-1; (b) Kelompok kontrol positif hari ke-3; (c) kelompok kontrol positif hari ke-7.

HASIL

Penelitian ini mengevaluasi ekspresi TNF- α pada jaringan ulkus traumatikus mukosa labial tikus Wistar dengan diabetes melitus tipe II setelah pemberian gel ekstrak daun

Tabel 3. Uji normalitas dengan uji Saphiro-wilk terhadap ekspresi TNF- α pada tiap kelompok

Kelompok	Uji Saphiro-wilk		Sig.
	Statistik	Df	
Kontrol Positif	.937	12	.457
Perlakuan	.885	12	.102

Tabel 4. Uji homogenitas dengan Lavene's test terhadap ekspresi TNF- α pada tiap kelompok Lavene's Test of Homogeneity of Variances

Lavene Statistic		Sig.	
Ekspresi TNF- α	Based on Mean	0,176	0,968

Tabel 5. Uji One Way Anova terhadap ekspresi TNF- α pada tiap kelompok One Way Anova

Mean Square		Sig.	
Ekspresi TNF- α	Between Groups	56,767	<0,001

Uji hipotesis yang ditimbulkan oleh perlakuan dilakukan dengan menggunakan uji post hoc LSD. Data dianggap bermakna apabila nilai $P < 0,05$.

Tabel 6. Uji LSD Post Hoc terhadap ekspresi TNF- α pada tiap kelompok

	KP1	KP3	KP7	P1	P3	P7
KP1						
KP3	0,001					
KP7	0,078	0,001				
P1	0,001	0,792	0,003			
P3	0,001	0,001	0,001	0,001		
P7	0,001	0,792	0,003	1000	0,001	

sirsak 30%. Pengamatan dilakukan pada hari ke-1, 3, dan 7 pasca aplikasi gel.

Ekstrak daun sirsak yang telah dibuat dilakukan pengujian fitokimia kualitatif dan kuantitatif untuk mengetahui kandungan yang terdapat dalam ekstrak. Berdasarkan uji fitokimia, terdapat senyawa aktif flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid (**Tabel 1**).

Berdasarkan hasil penelitian, rerata ekspresi TNF- α pada kelompok kontrol positif (HA) hari ke-1, 3, dan 7 adalah $2,50 \pm 1,29$; $7,75 \pm 1,50$; dan $4,25 \pm 1,25$. Sedangkan pada kelompok perlakuan ekstrak daun sirsak 30%, rerata ekspresi TNF- α pada hari ke-1, 3, dan 7 adalah $7,50 \pm 1,29$; $13,50 \pm 1,29$; dan $7,50 \pm 1,29$. Rerata ekspresi TNF- α tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan hari ke-3 ($13,50 \pm 1,29$), sedangkan rerata ekspresi terendah ditemukan pada kelompok kontrol positif hari ke-1 ($2,50 \pm 1,29$).



Gambar histologi menunjukkan ekspresi TNF- α pada jaringan ulkus tikus diabetes yang diberikan gel ekstrak daun sirsak 30% dan *Hyaluronic Acid* (HA) 0,2%. Pada kelompok perlakuan, ekspresi TNF- α meningkat paling tinggi pada hari ke-3 dan mulai menurun pada hari ke-7, menunjukkan aktivasi inflamasi awal yang kuat. Sebaliknya, pada kelompok kontrol positif, ekspresi TNF- α lebih ringan dan menurun lebih cepat.

Berdasarkan hasil uji Shapiro-Wilk, diperoleh nilai signifikansi untuk kelompok kontrol positif sebesar 0,457, dan untuk kelompok perlakuan (ekstrak daun sirsak 30%) sebesar 0,102. Karena kedua nilai tersebut lebih besar dari 0,05, maka dapat disimpulkan bahwa data pada masing-masing kelompok berdistribusi normal.

Berdasarkan hasil uji homogenitas dengan menggunakan uji statistik Lavene, data yang digunakan dalam terdistribusi seragam atau homogen, dibuktikan dengan hasil uji yaitu 0,968. Data tersebut menunjukkan nilai signifikansi $p > 0,05$ sehingga data bersifat homogen.

Uji *One Way Anova* digunakan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok penelitian. Nilai p dianggap bermakna (signifikan) jika menunjukkan $p < 0,05$. Berdasarkan pada tabel, nilai $p = 0,001$ maka terdapat perbedaan signifikan pada ekspresi TNF- α tiap kelompok penelitian.

PEMBAHASAN

Peningkatan ekspresi TNF- α pada hari ke-3 menunjukkan aktivasi fase inflamasi awal yang merupakan respons fisiologis terhadap cedera jaringan. Peningkatan ini mengindikasikan stimulasi awal fase inflamasi yang penting untuk memulai proses penyembuhan luka secara fisiologis⁷. TNF- α berperan sebagai mediator penting dalam fase inflamasi awal dengan mengaktifkan makrofag, meningkatkan permeabilitas vaskular, serta merekrut sel imun lainnya ke area luka. Proses ini sangat penting terutama pada kondisi diabetes melitus yang ditandai dengan gangguan sistem imun dan peradangan kronik⁶. Dalam konteks luka kronis akibat diabetes, stimulasi ekspresi TNF- α secara terkendali justru diperlukan untuk menginisiasi transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi⁸. Peningkatan ekspresi TNF- α pada kelompok perlakuan dapat dikaitkan dengan kandungan flavonoid dalam daun sirsak yang berfungsi sebagai imunostimulator. Flavonoid bekerja dengan cara menstimulasi produksi sitokin, termasuk TNF- α , melalui jalur aktivasi NF- κ B pada sel makrofag dan limfosit T. Aktivasi ini berperan dalam percepatan rekrutmen sel fagosit ke jaringan luka, mempercepat pembersihan debris jaringan, dan mendorong regenerasi epitel⁹.

Selain flavonoid, kandungan tanin, alkaloid, dan saponin dalam daun sirsak juga berkontribusi dalam proses antiinflamasi dan regenerasi jaringan. Senyawa-senyawa tersebut dapat mengurangi stres oksidatif, memperkuat struktur kolagen, serta menstimulasi pembentukan jaringan

baru¹⁰. Dengan demikian, gel ekstrak daun sirsak 30% tidak hanya bersifat antimikroba dan antioksidan, tetapi juga berperan sebagai modulator imun yang memperbaiki lingkungan penyembuhan luka. Menurunnya ekspresi TNF- α pada hari ke-7 setelah puncaknya di hari ke-3 menunjukkan bahwa inflamasi yang ditimbulkan bersifat terkendali dan telah mengalami resolusi. Penurunan ini menandakan peralihan ke fase proliferasi dan remodelling jaringan, yang penting dalam penyembuhan luka mukosa¹¹. Sementara itu, pada kelompok yang diberikan gel *Hyaluronic Acid* 0,2%, ekspresi TNF- α lebih rendah secara konsisten pada seluruh waktu pengamatan. Hal ini sesuai dengan sifat HA yang bersifat antiinflamasi dan mempercepat migrasi sel epitel, tetapi tidak secara langsung merangsang respons imun pada fase awal¹². Oleh karena itu, gel daun sirsak memberikan manfaat lebih besar pada fase inflamasi awal, terutama dalam kondisi luka kronis akibat diabetes.

Hasil ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun sirsak 30% memiliki potensi sebagai agen terapi topikal yang tidak hanya mempercepat penyembuhan luka, tetapi juga memodulasi sistem imun secara fisiologis sesuai fase penyembuhan luka.

KESIMPULAN

Gel ekstrak daun sirsak (*Annona Muricata* L.) 30% efektif dalam memodulasi ekspresi TNF- α pada fase inflamasi penyembuhan ulkus traumatikus mukosa pada tikus Wistar dengan diabetes melitus tipe II. Hasil ini mendukung potensi gel daun sirsak sebagai terapi topikal alternatif berbasis bahan alam yang aman dan fisiologis untuk mempercepat penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia kronis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian ini didanai oleh peneliti tanpa adanya bantuan pendanaan dari pihak sponsor, *grant*, atau sumber pendanaan lainnya.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana dengan Nomor Persetujuan Etik: B/3/UN14.2.9/PT.01.04/2025.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh author berkontribusi aktif dalam pelaksanaan penelitian, penyusunan naskah, revisi, dan evaluasi akhir artikel ini.



DAFTAR PUSTAKA

1. Hardianto, Dudi (2021) 'Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan'. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 7(2), pp. 304–317.
2. Rohani, Bitu (2019) 'Oral manifestations in patients with diabetes mellitus'. *World Journal of Diabetes*, 10(9), pp. 485–489.
3. Niklander, Sven E. (2021) 'Inflammatory Mediators in Oral Cancer: Pathogenic Mechanisms and Diagnostic Potential'. *Frontiers in Oral Health*, 2(February).
4. Ahmad, Rahnuma and Haque, Mainul (2021) 'Oral health messengers: Diabetes mellitus relevance'. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 14, pp. 3001–3015.
5. Kasiewicz, Lisa N. and Whitehead, Kathryn A. (2019) 'Lipid nanoparticles silence tumor necrosis factor α to improve wound healing in diabetic mice'. *Bioengineering & Translational Medicine*, 4(1), pp. 75–82.
6. Rachmat, R., Dewi, T., & Kurniawan, A. (2022) 'The critical role of tumor necrosis factor- α in early process of skin wound healing'.
7. Larouche, Jacqueline, Sheoran, Sumit, Maruyama, Kenta and Martino, Mikaël M. (2018) 'Immune regulation of skin wound healing: Mechanisms and novel therapeutic targets'. *Advances in Wound Care*, 7(7), pp. 209–231.
8. Dasari, Nina, Jiang, Austin, Skochdopole, Anna, Chung, Jayar, et al. (2021) 'Updates in Diabetic Wound Healing, Inflammation, and Scarring'. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(3), pp. 153–158.
9. Cahyana, Yana and Adiyanti, Tsani (2021) 'Review: Flavonoids as antidiabetic agents'. *Indonesian Journal of Chemistry*, 21(2), pp. 512–526.
10. Zubaidi, Siti Norliana, Mohd Nani, Hidayah, Ahmad Kamal, Mohd Saleh, Abdul Qayyum, Taha, et al. (2023) 'Annona muricata: Comprehensive Review on the Ethnomedicinal, Phytochemistry, and Pharmacological Aspects Focusing on Antidiabetic Properties'. *Life*, 13(2).
11. Shahbaz, M and Zaheer, N (2018) 'Modulation of Tnf- α Level on Buccal Wound Healing'. *Pakistan Oral & Dental Journal*, 38(2), pp. 182–186.
12. Minhas, Sadia, Sajjad, Aneeqa, Kashif, Muhammad, Taj, Farooq, et al. (2019) 'Oral ulcers presentation in systemic diseases: An update'. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(19), pp. 3341–3347.

