

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan bagian penting dari kesehatan tubuh secara umum. Kesehatan gigi dan mulut yang buruk memiliki dampak yang bervariasi pada tiap orang mengenai kesejahteraan serta kualitas hidup. Kesehatan gigi dan mulut yang buruk dapat menyebabkan sakit, ketidaknyamanan, dan penurunan fungsi fisik seperti pengunyahan, berbicara dan dapat mempengaruhi peran sosial individu serta kesehatan sistemik tubuh. Prevalensi penyakit gigi dan mulut di masyarakat meningkat karena dipengaruhi oleh kurangnya kesadaran dan pengetahuan individu terkait cara menjaga kesehatan gigi dan mulutnya.

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar yang telah dilakukan pada tahun 2018, masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia menunjukkan prevalensi sebesar 57,6% (Risikesdas 2018). Penyakit karies dan penyakit periodontal merupakan dua penyakit gigi dan mulut yang merupakan masalah utama bagi kesehatan gigi dan mulut di Indonesia. Penyakit periodontal merupakan prevalensi terbesar kedua setelah karies gigi yaitu dengan prevalensi mencapai 74,1% pada semua kelompok umur (Risikesdas 2018). *World Health Organization (WHO)* melaporkan bahwa 10-15% populasi di dunia menderita penyakit periodontal, 80% anak usia muda menderita penyakit gingivitis, sedangkan hampir semua populasi dewasa sudah pernah menderita gingivitis, periodontitis bahkan keduanya (Karyadi & Syaifyi 2019).

Jaringan periodontal adalah suatu jaringan fungsional yang mengelilingi gigi dan melekatkan pada tulang rahang yang berfungsi untuk mendukung gigi agar tidak

terlepas dari soketnya. Jaringan periodontal terdiri dari gingiva, tulang alveolar, ligamen periodontal dan sementum. Salah satu penyakit gigi dan mulut yang paling banyak ditemukan pada masyarakat Indonesia adalah penyakit periodontal (Gani dkk. 2020).

Penyakit periodontal merupakan suatu keadaan infeksi pada rongga mulut dengan gambaran klinis berupa inflamasi pada gingiva, destruksi jaringan periodontal, kehilangan tulang alveolar, terbentuknya poket periodontal, dan pada akhirnya dapat menyebabkan gigi goyang. Apabila penyakit tersebut tidak dilakukan perawatan yang tepat dapat mengakibatkan gigi tanggal. Penyakit periodontal berawal dari adanya inflamasi pada gingiva ke jaringan periodontal, yang kemudian dinamakan dengan periodontitis (Prasetya dkk. 2021).

Penyakit periodontal dapat disebabkan oleh faktor lokal dan sistemik. Faktor lokal berupa akumulasi plak pada permukaan gigi yang mengandung kumpulan bakteri seperti bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* dan lain-lain yang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan gingiva dan menghilangkan perlekatan gingiva. Sedangkan faktor sistemik yang dapat memperparah kondisi tersebut meliputi perubahan hormon, stres, dan penyakit sistemik (Kurniawan dkk. 2018; Karyadi & Syaifyi 2019).

Periodontitis merupakan kondisi inflamasi akibat mikroorganisme spesifik yang terjadi pada jaringan penyangga gigi. Periodontitis terjadi karena adanya akumulasi plak sehingga terjadi pembentukan kalkulus yang menyebabkan hilangnya struktur kolagen dan menurunnya jumlah sel yang berfungsi dalam regenerasi atau

pembentukan perlekatan baru. Secara klinis pada periodontitis terjadi kerusakan ligamen periodontal, pembentukan poket, resorpsi tulang alveolar, dan resesi gingiva (Pradnyani 2017).

Kerusakan jaringan periodontal dapat disebabkan secara langsung oleh bakteri melalui enzim proteolitiknya maupun secara tidak langsung sebagai respon *host* terhadap keberadaan bakteri yang dianggap sebagai benda asing. Respon *host* yang berinteraksi dengan mikroba pada periodontitis dilakukan dengan mengeluarkan berbagai macam sel radang, salah satunya adalah limfosit. Sel limfosit merupakan sel radang kronis yang bersifat spesifik sebagai respon imun *host* terhadap adanya suatu jejas saat terjadi peradangan yang bersifat kronis (Dimas dkk. 2014).

Limfosit merupakan sel imunitas yang berperan dalam inflamasi kronis. Berdasarkan fungsinya, limfosit dibagi menjadi 2 jenis, yaitu sel limfosit B dan T. Jumlah limfosit pada gingiva normal yaitu $12,25 \pm 2,17 \text{ sel/mm}^2$, sedangkan pada gingiva yang terjadi inflamasi mengalami peningkatan jumlah yaitu $45,35 \pm 2,43 \text{ sel/mm}^2$. Jumlah limfosit yang berlebihan pada saat terjadi inflamasi dapat menyebabkan kerusakan pada kolagen, fibronektin, dan laminin yang berkontribusi pada destruksi lokal dari jaringan gingiva. Selain itu, limfosit dalam jumlah banyak dapat menyebabkan terjadinya resorpsi tulang alveolar (Ermawati dkk. 2020).

Perawatan periodontal yang tepat dan sesuai akan menghilangkan penyakit dan mencegah kembalinya penyakit tersebut, baik secara mekanis seperti *scaling root planing* dan kuretase maupun secara kimiawi. Terapi tambahan yang diperlukan dalam perawatan penyakit periodontal berupa antibiotik topikal. Antibiotik yang digunakan untuk perawatan penyakit periodontal salah satunya adalah gel metronidazole. Gel metronidazole memiliki kemampuan sebagai antibakteri pada

bakteri-bakteri anaerob gram negatif penyebab periodontitis serta efektif sebagai terapi tambahan guna penyakit periodontal. Antibiotik yang digunakan apabila tidak sesuai dosis dan waktu dapat menyebabkan terjadinya resistensi terhadap antibiotik dan efek samping seperti mual, gangguan pencernaan, dan mulut kering. Dengan demikian, diperlukan pengobatan alternatif untuk penyakit periodontitis sebagai pengganti bahan sintesis salah satunya produk herbal dan alami (Nurwulan 2022).

Pemanfaatan bahan alam yang berasal dari tumbuhan sebagai obat tradisional telah lama dilakukan oleh masyarakat Indonesia untuk menangani berbagai masalah kesehatan. Hal ini cukup menguntungkan karena bahan bakunya mudah didapat atau dapat ditanam di pekarangan sendiri, relatif murah dan dapat diramu sendiri di rumah. Bahan alam mampu mengobati berbagai penyakit dan jarang menimbulkan efek samping yang merugikan dibanding obat yang terbuat dari sintesis. Salah satu tanaman tradisional yang banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat adalah tanaman jarak pagar (Restina & Warganegara 2016).

Tanaman jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) merupakan tanaman alami tumbuhan Indonesia. Jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) tergolong tanaman dikotil dalam family *Euporbeaceae* dan genus *jatropha* (Nasution dkk. 2019). Jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) merupakan jenis tanaman semak atau pohon yang tahan terhadap kekeringan sehingga tahan hidup di daerah dengan curah hujan rendah. Sesuai dengan namanya, tanaman ini memang dimanfaatkan masyarakat sebagai tanaman pagar serta obat tradisional (Restina & Warganegara 2016).

Tanaman jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) merupakan salah satu bahan alam yang sering digunakan sebagai bahan obat karena memiliki banyak manfaat untuk

mengobati berbagai penyakit. Daun jarak pagar digunakan sebagai obat malaria dan pembeku atau penstabil darah. Daun, biji dan kulit batang dapat direbus sebagai anti peradangan juga obat rematik luar. Daun jarak pagar berpotensi mengobati berbagai macam infeksi yang disebabkan oleh bakteri (Nasution dkk. 2019).

Menurut penelitian Sukmaningdewi (2024) ekstrak daun jarak pagar dengan konsentrasi 25%, 50% dan 100% dapat menghambat *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, serupa dengan penelitian tersebut penelitian oleh Seran dkk (2020) yang meneliti ekstrak daun dan kulit jarak pagar terbukti berkemampuan sebagai antibakteri pada konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% terhadap *Staphylococcus aureus*. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan konsentrasi 50% dan 75% ekstrak daun jarak pagar sudah terbukti efektif sebagai antibakteri. Pada penelitian yang dilakukan Amalia (2011), Mesak dkk (2024) dan Sitorus dkk (2020) membuktikan bahwa kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman jarak pagar mampu membantu mempercepat proses penyembuhan suatu inflamasi.

Kandungan metabolit sekunder daun jarak pagar seperti flavanoid, alkaloid, tannin dan saponin memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, koagulan, analgesik dan antimikroba (Risky dkk. 2020). Aktifitas antiinflamasi flavonoid pada daun jarak pagar dapat mempersingkat terjadinya reaksi inflamasi dengan menyebabkan jumlah sel inflamasi (limfosit) yang bermigrasi ke daerah inflamasi terbatas (Ridha 2016).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka penulis ingin melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian sediaan gel ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) konsentrasi 50% dan 75% terhadap jumlah limfosit pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dengan periodontitis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan apakah sediaan gel ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) dengan konsentrasi 50% dan 75% dapat berpengaruh terhadap jumlah sel limfosit dalam penyembuhan tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang periodontitis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh sediaan gel ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha Curcas L.*) konsentrasi 50% dan 75% terhadap jumlah limfosit dalam penyembuhan tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan periodontitis

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui efektivitas antiinflamasi sediaan gel ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) dalam mempercepat proses penyembuhan periodontitis dengan menurunkan jumlah sel limfosit pada konsentrasi 50% dan 75%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi dan referensi dalam bidang kesehatan khususnya dalam bidang Kedokteran Gigi mengenai pengaruh pemberian sediaan gel ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) konsentrasi 50% dan 75% terhadap jumlah limfosit dalam penyembuhan periodontitis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini menambah wawasan mengenai manfaat kandungan senyawa aktif pada gel ekstrak daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) konsentrasi 50% dan 75% terhadap penurunan jumlah sel limfosit yang dapat mempercepat penyembuhan periodontitis. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai manfaat ekstrak daun jarak pagar sebagai obat herbal dalam kedokteran gigi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

2.1.1 Pengertian Periodontitis

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh sekelompok mikroorganisme tertentu, yang ditandai dengan kerusakan pada struktur pendukung gigi yaitu gingiva, ligamen periodontal dan tulang alveolar. Hal ini juga disertai dengan peningkatan kedalam poket, resesi gingiva, ataupun keduanya. Terdapat tiga klasifikasi dari periodontitis, yaitu periodontitis kronis, *aggressive* periodontitis, dan periodontitis yang bermanifestasi dari penyakit sistemik. Periodontitis kronis merupakan jenis periodontitis yang paling sering terjadi dari ketiga jenis periodontitis tersebut dan banyak ditemukan pada orang dewasa, meskipun juga dapat terjadi pada anak-anak dan remaja (Newman dkk. 2019).

Periodontitis merupakan perkembangan dari gingivitis karena adanya faktor risiko dan mediator proinflamasi, serta adanya flora mikroba yang dominan (Rismawati 2021). Karakteristik klinis yang ditemukan pada saat kondisi periodontitis dapat berupa adanya plak supragingiva dan subgingiva, pembengkakan margin gingiva, perdarahan pada probing. Periodontitis dapat mengakibatkan kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar yang ditandai terjadinya kehilangan perlekatan dengan terbentuknya poket periodontal atau resesi gingiva (Newman dkk. 2019).



Gambar 2. 1 (A) Gambaran klinis periodontitis >5mm kehilangan perlekatan (B) Gambaran radiografis pasien (Newman dkk. 2019).

2.1.2 Etiologi Periodontitis

Etiologi utama penyakit periodontal adalah bakteri yang dapat menyebabkan kerusakan secara langsung dan tidak langsung terhadap jaringan pendukung gigi.

Bakteri yang melekat pada gigi membentuk plak dan termineralisasi menjadi kalkulus. Plak gigi adalah *biofilm* yang berkembang sebagai kumpulan bakteri pada jaringan lunak misalnya, permukaan mukosa (Rismawati 2021). Periodontitis dapat disebabkan oleh bakteri Gram negatif anaerob seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, dan *Fusobacterium nucleatum* (Az Zahra 2022).

Bakteri Gram negatif memiliki lipopolisakarida (LPS) yang terdapat pada lapisan luar membrannya. LPS ini dapat memicu terjadinya serangkaian peristiwa-peristiwa yang dapat meningkatkan produksi dari mediator inflamasi. Selain LPS, faktor virulensi lain yang dapat mengakibatkan terjadinya periodontitis

adalah fimbria dan gingipain yang dapat menstimulasi respon imun host seperti sekresi dari mediator-mediator inflamasi (Newman dkk. 2019).

Penyebab sekunder dapat dikategorikan menjadi 2 faktor yaitu lokal dan sistemik. Beberapa faktor lokal termasuk karies, restorasi, susunan gigi, serta penggunaan gigi tiruan maupun alat orthodonti yang tidak tepat. Selain itu, periodontitis berkaitan erat dengan berbagai penyakit sistemik seperti penyakit kardiovaskuler, infeksi saluran pernapasan, kehamilan, rheumatoid arthritis, dan diabetes melitus (Rismawati 2021).

Dari faktor risiko yang ada, hanya sedikit yang mampu merusak periodonsium secara langsung misalnya merokok. Pengaruh faktor pada sistem kekebalan pasien itu sendiri seperti keseimbangan antara penghancuran (bakteri) dan pertahanan (respon *host*) terganggu juga merupakan faktor risiko yang penting. Periodontitis akan terjadi ketika bakteri yang sangat virulen ada pada respon *host* yang lemah (*immunodeficiency*) (Rismawati 2021).

2.1.3 Patogenesis Periodontitis

Patogenesis periodontitis dibagi menjadi 3 tahap yaitu inflamasi, destruksi dan hilangnya kolagen. Fase inflamasi terjadi akibat respon tubuh terhadap bakteri sehingga menyebabkan terbentuknya plak subgingiva. Respon imun akan menginduksi neutrofil, makrofag dan limfosit ke sulkus gingiva untuk menjaga jaringan serta mengontrol perkembangan bakteri. Apabila rekonstruksi alami jaringan tersebut belum cukup dalam menghancurkan bakteri maka akan menyebabkan destruksi jaringan periodontal (Rismawati 2021).

Makrofag distimulasi untuk memproduksi sitokin matriks *metalloproteinase* (MMPs) yang berfungsi sebagai mediator destruksi matriks gingiva seluler, serat

kolagen dan ligamen periodontal, serta prostaglandin E2 yang berfungsi sebagai stimulator osteoklas dalam proses resorpsi tulang alveolar. Degradasi *junctional epithelium* sehingga perlekatan epitel berubah ke arah apikal disebabkan oleh hilangnya kolagen. Jaringan akan kehilangan kesatuan dan terlepas dari permukaan gigi sementara sulkus gingiva meluas dan berubah menjadi poket periodontal (Rismawati 2021).

Penyakit periodontal diawali dengan perlekatan bakteri berlebih yang menyebabkan akumulasi plak dan inflamasi. Perubahan patologis pada gingiva yang disebabkan oleh adanya mikroorganisme pada sulkus gingiva disebut dengan inflamasi gingiva (Rismawati 2021). Secara histologis patogenesis terjadinya periodontitis dibagi menjadi 4 tahapan yaitu:

a. *Initial Stage*

Initial stage terjadi 2 sampai 4 hari setelah akumulasi plak. Gambaran klinisnya, tampak adanya sedikit inflamasi gingiva yang ditandai dengan dilatasi jaringan vaskular, peningkatan permeabilitas vaskular, migrasi neutrofil dan monosit dari jaringan ikat ke sulkus gingiva (Newman dkk. 2019).

b. *Early Stage*

Tahap ini terjadi 7 hari setelah akumulasi plak dan dapat bertahan lama. Gambaran klinisnya tampak tanda awal gingivitis, terlihat gingiva eritema, terjadi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan meningkatnya migrasi neutrofil dalam darah (Newman dkk. 2019). Pada tahap ini terjadi peningkatan *polimorfonuklear* (PMN) di sekitar *junctional epithelium*, serta terjadi kehancuran kolagen sekitar *epitel junction* yang akan memperlebar ruang intraseluler oleh neutrofil dan monosit sehingga membentuk poket gingiva (Az Zahra 2022). Pemeriksaan mikroskopis memperlihatkan adanya infiltrasi

leukosit pada jaringan ikat dibawah junctional epithelium. Sebagian besar limfosit (75% dengan sebagian besar sel T) tetapi masih terdapat migrasi neutrofil, makrofag sel plasma dan sel mast (Rismawati 2021).

c. *Established Stage*

Tahap ini disebut juga dengan gingivitis kronis, tampak tanda klinis terlihat kebiruan, terjadi peningkatan eksudasi cairan dan migrasi leukosit ke jaringan (Az Zahra 2022). Pada tahap ini secara mikroskopis sel-sel plasma terlihat mendominasi. Limfosit masih tetap ada dan jumlah makrofag meningkat, terjadi juga peningkatan neutrofil, pelepasan lisosom secara ekstraseluler dan menstimulasi pembentukan matrix metalloproteinase (MMPs) sehingga terjadi kerusakan jaringan. Epitel *junction* akan membentuk poket periodontal, sehingga pada saat probing akan terjadi perdarahan (Newman dkk. 2019).

d. *Advanced Stage*

Advanced Stage merupakan tahap transisi dari gingivitis menjadi periodontitis, sel inflamasi meluas hingga ke dalam apikal jaringan ikat, perlekatan tulang alveolar hilang, dan *epitel junction* bermigrasi ke apikal (Az Zahra 2022). Pada tahap ini juga terjadi kerusakan jaringan, seperti resorpsi tulang alveolar yang menyebabkan pembentukan poket periodontal (Newman dkk. 2019).

Interaksi yang kompleks antara bakteri periodontal dan sel imun berkaitan dengan perkembangan kerusakan jaringan periodontal. Ketika bakteri plak dan produknya menyerang jaringan periodontal, sistem kekebalan tubuh akan menunjukkan reaksinya. Mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, enzim, proteolitik, dan asam arakidonat diproduksi oleh limfosit T, limfosit B, neutrofil

dan makrofag. Sitokin proinflamasi seperti IL-1b, TNF-a, IL-6 dan MMPs akan meningkat sebagai hasil dari respon *host* yang berlebihan (Newman dkk. 2019).

Pada saat periodontitis, sistem imun bawaan adaptif terlibat dalam respon *host*, menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan jaringan penyangga gigi (Az Zahra 2022). Sel makrofag yang teraktivasi, fibroblas, sel mast, sel endotel, dan sel epitel akan merespon sinyal pada *microbe-associated molecular patterns* (MAMPs) melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) oleh sitokin sebagai langkah awal dalam respon imun bawaan. *Loop* umpan balik autokrin dan parakrin akan membantu meningkatkan regulasi sitokin. Aktivasi sitokin mengatur perubahan vaskular, aktivasi dan migrasi leukosit *polimorfonuclear* (PMN) dan aktivasi osteoklas (Newman dkk. 2019).

Sitokin yang diproduksi dalam respon bawaan berkontribusi pada aktivasi *antigen presenting cells* (APC) yang menghadirkan antigen spesifik ke sel T CD4+ naif (Th0), yang selanjutnya akan berubah menjadi sel T efektor CD4+ (Sel T helper [Th1, Th 2, Th 17] dan sel T regulator [T-reg]) di bawah pengaruh sitokin. Sel T mengatur banyak aspek dari respon imun dan berpartisipasi dalam aktivitas regulasi sitokin, seperti sel Th 1 mensekresi *interferon gamma* (IN-γ), Sel Th 2 mengatur imunitas yang diperantarai antibodi yang mensekresi sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13. Sel T-reg akan mensekresi TGF-β dan IL-10 yang memiliki fungsi immunosupresif. Sel T mengatur banyak aspek dari respon imun dan berpartisipasi dalam aktivitas regulasi sitokin. Jumlah fungsi efektor bawaan dan adaptif akan menghasilkan respon imun yang bervariasi pada setiap orang. Dalam hal ini seseorang yang memiliki respon proinflamasi mengarah pada kerusakan jaringan dan resorpsi tulang alveolar (Newman dkk. 2019).

2.2 Limfosit

2.2.1 Definisi Limfosit

Limfosit adalah sel berinti satu dalam darah perifer yang merupakan suatu familia sel yang berbentuk sferis (bulat) dengan karakteristik morfologi yang sama. Limfosit merupakan sel inflamasi kronis dengan inti besar dan bulat serta memiliki sitoplasma. Limfosit berperan dalam respon imun spesifik, baik respon humoral yang dilakukan oleh limfosit B, maupun seluler yang dilakukan oleh limfosit T. Pada fase inflamasi sel limfosit mencapai puncak peningkatan pada hari ke-5 dan penurunan pada hari ke-7 (Zayyan dkk. 2016). Pada sistem getah bening limfosit merupakan sel utamanya, memiliki ukuran yang relatif lebih kecil daripada makrofag dan neutrofil. (Sari 2018 ; Setyani 2012).

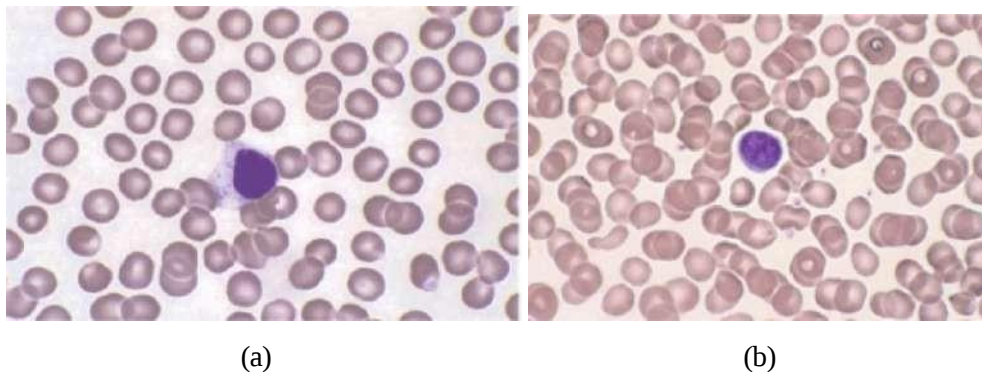
Ciri-ciri sel limfosit yaitu bentuk sel bulat, kadang-kadang oval, warna sitoplasma biru, granularitas tidak ada, bentuk inti bulat (Aronta 2018). Ukuran limfosit berbeda-beda mulai dari yang kecil sampai yang besar seukuran granulosit. Sel-sel limfosit berbeda satu dengan yang lainnya dalam hal proses perkembangannya, siklus hidupnya, masing-masing mengalir melalui jalur yang berbeda dalam tubuh, memiliki sifat permukaan yang berlainan dan yang paling penting memiliki fungsi yang berlainan (Setyani 2012).

Limfosit terdapat di seluruh tubuh, tetapi cenderung terpusat dalam jaringan-jaringan tertentu (limfoid) yang merupakan suatu sistem yang terkoordinasi, antara lain kelenjar limfe, limfa, timus, jaringan limfoid yang terhitung dengan permukaan mukosa, sumsum tulang jaringan radang kronik di tempat manapun di seluruh tubuh (Setyani 2012).

Limfosit memiliki peran fungsional dan semuanya berhubungan dengan reaksi imun dalam pertahanan terhadap serangan mikroorganisme, makro molekul asing, dan sel-sel kanker (Sari 2018). Limfosit dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu limfosit B dan limfosit T. Limfosit B berasal dari stem di dalam sumsum tulang dan tumbuh menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Limfosit T terbentuk jika sel sistem dari sumsum tulang pindah ke kelenjar timus, dimana mengalami pembelahan dan pematangan (Oktaviana 2018).

Limfosit merupakan 20-50% leukosit darah. Karena itu limfosit dalam darah tepi jumlahnya lebih kurang setengah dari jumlah neutrofil. Dalam jumlah absolut, terdapat 1500 sampai 400 limfosit per milimeter kubik darah (Setyani 2012). Limfosit dalam sirkulasi darah terlihat sangat mirip satu sama lain, namun terdiri dari tiga galur, yaitu sel B, sel T dan sel pembunuh alamiah (*natural killer/NK*) (Muti 2021).

Limfosit memiliki rentang usia sekitar 100-300 hari. Selama periode ini, sebagian besar dari sel-sel ini secara kontinu beredar di antara jaringan limfoid, limfe, dan darah dengan menghabiskan waktu beberapa jam saja di dalam darah. Dengan demikian, hanya sebagian kecil limfosit total yang transit di darah setiap waktu tertentu (Sari 2018).



Gambar 2. 2 Limfosit besar (a) Limfosit kecil (b) (Moelyono dkk. 2017).

2.2.2 Jenis Limfosit

Berdasarkan diameter dan jumlah relatif sitoplasmanya limfosit dibagi menjadi dua yaitu:

a. Limfosit Kecil

Limfosit kecil mendominasi dalam darah, memiliki inti sferis yang mana terlihat lekukan kecil pada salah satu intinya yang bulat, kromatinnya padat dan tampak sebagai gumpalan kasar, sehingga inti lebih terlihat gelap pada sajian biasa serta memiliki diameter 9-12 μm . Sitoplasmanya sangat sedikit dan pada hapusan darah tampak sebagai tepian tipis disekitar inti. Limfosit hidup bersifat motil dan dapat menyusup diantara sel-sel endotel pembuluh darah. Mereka juga mampu bermigrasi melalui epitel basal lainnya (Sari 2018 ; Moelyono dkk. 2017). Berdasarkan sifat fungsionalnya limfosit kecil dogolongkan dalam dua kelompok besar yaitu:

1) Limfosit T

Limfosit-T timbul dari dalam sel induk sumsum tulang yang bermigrasi di timus. Kemudian berdiferensiasi menjadi sel-T dewasa dan meninggalkan timus. Sel-T matur ikut aliran darah dan aliran limfe juga berada di jaringan limfoid perifer (Setyani 2012). Sel-T berjumlah 60%-70% dari limfosit dalam sirkulasi darah dan juga merupakan tipe limfosit utama dalam selaput periarteriol limpa (Sari 2018).

Sel-T bertanggung jawab terhadap reaksi imun seluler dan mempunyai reseptor permukaan spesifik untuk mengenali antigen. Respon sel-T terhadap antigen sangat bersifat spesifik, sama seperti respon antibody sel-B. Sel T yang diaktifkan mempunyai sedikit retikulum endoplasma kasar, tetapi penuh

ribosom bebas. Ada tiga kelompok utama dari sel-T yaitu sel-T pembantu, sel-T sitotoksik dan sel-T suppressor (Setyani 2012 ; Sari 2018).

2) Limfosit B

Limfosit-B merupakan kelompok limfosit yang bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi yang memberikan imunitas humoral (Sari 2018). Sel B (*bursal* atau *bone marrow*) merupakan kumpulan populasi sel yang mengekspresikan berbagai reseptor immunoglobulin (Ig) di permukaan sel nya untuk mengenali berbagai macam epitop spesifik dari antigen (Tsalats 2020). Sel B menetap dan matang di sumsum tulang dan memiliki fungsi menghasilkan antibodi, internalisasi antigen, memproses antigen, dan mempresentasikan antigen kepada limfosit T untuk meningkatkan respon imun (Moelyono dkk. 2017).

Jumlah limfosit B dalam total limfosit normal pada manusia adalah sekitar 15%. Nilai limfosit B mendapat rangsangan yang sesuai, akan membelah diri beberapa kali dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dalam jaringan dan menghasilkan immunoglobulin (Sari 2018). Limfosit B terdiri atas sel-sel khusus penghasil antibodi (Setyani 2012).

Limfosit-B memiliki tugas untuk memproduksi antibody (*humoral antibody response*) yang beredar dalam peredaran darah dan mengikat secara khusus dengan antigen asing-diikat antibodi (*antibody-coated foreign antigen*) (Sari 2018). Sel B akan mengenali antigennya dan menjadi aktif yang kemudian akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi untuk menghancurkan zat asing. Sel B teraktivasi lainnya akan menjadi sel B memori untuk pertahanan di masa depan terhadap antigen yang sama (Tsalats 2020).

b. Limfosit Besar

Limfosit besar memiliki ukuran 12-16 μm , dengan inti besar, eukariotik, sitoplasma lebih banyak dan mengandung retikulum endoplasma. Limfosit besar memiliki inti yang sedikit lebih besar dari limfosit kecil. Intinya bulat atau bengkok kecil pada salah satu sisinya. Pada mulanya sangat sulit membedakan limfosit kecil dan monosit, yang sepintas agak mirip. Limfosit besar pada umumnya sedikit lebih kecil dari monosit dan jumlah sitoplasmanya tidak sebanyak pada monosit, dan meskipun intinya mungkin berlekuk kecil, tidak pernah berbentuk ginjal seperti pada monosit. Di sisi lain, bila dibandingkan dengan limfosit kecil, limfosit besar memiliki lebih banyak sitoplasma dan tingkat basofilia sitoplasma yang seimbang (Sari 2018 ; Moelyono dkk. 2017).

2.3 Jarak Pagar

Jarak Pagar termasuk famili *Euphorbiaceae*. Tanaman ini merupakan tanaman semak atau pohon yang tahan terhadap kekeringan dan dapat tumbuh pada area dengan curah hujan rendah sampai tinggi (200-1500 mm per tahun) (Sholihah 2014). Jarak Pagar merupakan jenis tanaman perdu atau pohon kecil, tinggi 2-5 meter, biasa ditanam sebagai tanaman pagar, terkadang liar. Tumbuh baik di tempat yang tanahnya tidak subur dan beriklim panas, dari dataran rendah sampai 300 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini tahan terhadap kekeringan sehingga tahan hidup di daerah dengan curah hujan rendah. Tanaman ini berasal dari Amerika Tengah dan saat ini banyak ditemukan dan dibudidayakan di Amerika Selatan dan Tengah, Afrika Tengah dan Selatan, Asia Tenggara, dan India (Ichwani 2017).



Gambar 2. 3 Tanaman Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) (Ichwani 2017).

2.3.1 Taksonomi Jarak Pagar

Tanaman jarak pagar mempunyai nama latin *Jatropha curcas* (Sarimole dkk. 2014). Klasifikasinya adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Subkingdom : *Tracheobionta*
- Superdiviso : *Spermatophyta*
- Diviso : *Magnoliophyte*
- Kelas : *Magnoliopsida (Dicotyledonae)*
- Subkelas : *Rosidae*
- Ordo : *Euphorbiales*
- Famili : *Euphorbiaceae*
- Genus : *Jatropha*
- Spesies : *Jatropha curcas* L.

2.3.2 Morfologi Jarak Pagar

Tanaman jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) merupakan perdu atau pohon kecil yang memiliki tinggi 1-7 m, bercabang tidak teratur, batangnya berkayu silindris dan bergetah (Sholihah 2014 ; Ichwani 2017). Bagian terpenting dari tanaman jarak pagar yaitu meliputi daun, bunga dan buah jarak. (Sholihah 2014). Kulit batangnya berwarna keabu-abuan dan jika ditoreh batang mengeluarkan getah seperti lateks yang berwarna putih atau kekuning-kuningan (Ichwani 2017). Daun jarak pagar cukup besar, panjang helai daun berkisar antara 6 - 16 cm dan lebar 5 - 15 cm. Helaian daun berbentuk bulat telur dengan pangkal berbentuk jantung, bersudut atau berlekuk 3 - 5, dan tepi daun gundul antara 3,5 - 15 cm. Bunga jarak pagar muncul saat tanaman mulai berumur 3 - 4 bulan. Bunga tersusun pada malai yang bercabang melebar berupa bunga-bunga tunggal. Panjang tangkai bunga antara 6 - 23 mm. Daun kelopak berjumlah 5 helai, berbentuk bulat telur, dengan ukuran panjang 4 mm. Bunga berbentuk lonceng dengan mahkota bunga berjumlah 5 helai. Bunga terdiri atas bunga jantan dan bunga betina (Sarimole dkk. 2014).

Bunga betina menghasilkan buah setelah diserbuki oleh bunga jantan. Penyerbukan dapat terjadi secara alami maupun oleh serangga, termasuk lebah madu. Buahnya tersusun dalam tandan, bentuk buahnya bulat atau telur, panjang 2 sampai 3 cm. Permukaan buah rata (halus). Apabila buah mengering akan pecah menurut ruang, dalam setiap buah terdapat 3 biji. Biji yang sudah tua bentuknya lonjong. Ukuran panjang rata-rata 18 mm dan lebar rata-rata 10 mm serta bercangkang tipis. Bagian luar kulit atau cangkang yang sudah tua berwarna hitam kotor dan dipenuhi retakan-retakan kecil saat mengering. Jika biji belum tua, warna biji lebih terang atau kecoklat-coklatan dengan permukaan halus. Jika kulit buah

telah kering, biji dapat terlepas sendiri dari buah. Biji matang ditandai dengan perubahan warna kulit buah dari hijau menjadi kuning (Sarimole dkk. 2014).

Tanaman jarak pagar mempunyai 3-5 akar tunggang. Saat biji berkecambah, muncul 3-5 helai akar yang akan berkembang menjadi akar tunggang setelah tanaman dewasa. Dari akar tunggang muncul akar lateral yang melebar ke samping dan rambut-rambut akar yang cukup banyak. Umumnya akar-akar muda terletak di bawah lingkaran kanopi terluar dari tanaman (Ichwani 2017).

2.3.3 Senyawa Aktif Jarak Pagar

Pada daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) terkandung senyawa aktif atau metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, tannin dan alkaloid (Bawotong 2020). Flavonoid merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai antiinflamasi pada daun jarak pagar (*Jatropha curcas L.*) (Risky dkk. 2020). Aktivitas antiinflamasi flavonoid dapat mempersingkat terjadinya reaksi inflamasi karena penghambatan siklooksigenase dan lipooksigenase yang menyebabkan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke daerah inflamasi terbatas dan tidak menghambat kemampuan TGF- β untuk berproliferasi, sehingga membuat proliferasi TGF- β berlangsung cepat (Ridha 2016).

Senyawa ini bekerja melalui beberapa jalur yaitu dengan menghambat degranulasi neutrofil, menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipooksigenase, menghambat pelepasan histamin dan menghambat akumulasi limfosit pada area inflamasi. Aktivitas antiinflamasi flavonoid dapat menekan kinerja dari enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga menyebabkan penghambatan biosintesis prostaglandin dan leukotrien yang merupakan produk akhir dari jalur siklooksigenase dan lipooksigenase, sehingga dengan aktivitas flavonoid tersebut

inflamasi dapat dikurangi dan pelebaran daerah inflamasi tidak terjadi. Secara tidak langsung dengan penghambat enzim-enzim tersebut juga terjadi penghambatan akumulasi limfosit di daerah inflamasi (Risky dkk. 2020). Flavonoid juga mampu memperlambat atau mencegah tersebarnya kerusakan jaringan (Bahittah dkk. 2023).

Saponin dalam jarak pagar dapat merangsang pertumbuhan sel-sel baru dan angiogenesis. Angiogenesis merupakan pertumbuhan pembuluh darah baru atau neovaskularisasi pada luka yang biasa terjadi pada waktu inflamasi (Ridha 2016 ; Bahittah dkk. 2023). Saponin bekerja dengan cara merangsang pembentukan sel-sel baru, atau disebut *growth factor*. Sehingga menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah dan fibroblast, sehingga menimbulkan pertumbuhan seluler yang akhirnya memperbaiki dinding pembuluh darah yang rusak (Palette 2023).

Tanin berperan sebagai antibakteri yang mekanisme kerjanya dengan mengganggu sintesa peptidoglikan sehingga pembentukan dinding sel menjadi tidak sempurna. Hal tersebut membuat sel pada bakteri menjadi lisis karena tekanan osmotik dan tekanan fisik sehingga menyebabkan kematian pada sel bakteri (Andiana 2018).

2.3.4 Manfaat Jarak Pagar

Sejak dulu masyarakat di Indonesia telah menggunakan tanaman jarak pagar sebagai tanaman obat untuk mengobati berbagai penyakit, semua bagian tanaman jarak pagar memiliki kemampuan sebagai tanaman obat terutama daunnya. Tumbuhan jarak dapat digunakan sebagai obat rakyat untuk mengobati berbagai penyakit (Hasibuan 2016. ; Ichwani 2017).

Daun jarak pagar sering dimanfaatkan untuk mengobati bengkak reumatik, terkilir, luka berdarah, gatal-gatal, eksim, kutu air, sari pati cairan daunnya digunakan sebagai obat batuk dan antiseptik pasca melahirkan. Kadang digunakan untuk meperlancar ASI (Hasibuan 2016). Getahnya dapat digunakan untuk mengobati keputihan khusus pada bayi, radang telinga, dan sakit gigi (Sarimole dkk. 2014).

Buah dan biji jarak pagar menunjukkan sifat antimoluska, antiserangga, dan antijamur (Hasibuan 2016). Menurut Ichwani. 2017 dan Sarimole dkk. 2014, buah dan bijinya juga sering dimanfaatkan sebagai obat borok, rematik, infeksi luka, gatal, jamur, bengkak, batuk dan peluruh dahak. Akar jarak pagar diketahui mengandung zat antimikroba yang dapat melawan 18 jenis organisme mikroba dan sebagai penangkal sengatan ular (Hasibuan 2016).

2.4 Gel

2.4.1 Definisi Gel

Gel adalah sistem semipadat dengan fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer tiga dimensi (terdiri dari gom alam atau gom sintetis) yang tingkat ikatan silang fisik (kadang-kadang kimia) tinggi. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semisintetis seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, karboksimetilselulosa, dan Carbopol (Amalia 2010).

Karakteristik gel yang digunakan harus sesuai dengan tujuan penggunaan gel. Gel topikal tidak boleh terlalu liat, konsentrasi bahan pembentuk gel yang terlalu tinggi atau penggunaan bahan pembentuk gel dengan berat molekul yang terlalu besar dapat mengakibatkan sediaan sulit dioleskan dan didispersikan. Dari teori tersebut dapat disimpulkan bahwa gel merupakan sediaan semi padat yang banyak

mengandung air. Pada gel yang bersifat polar (berasal dari polimer alam atau sintetik) dalam konsentrasi rendah ($<10\%$) membentuk matriks tiga dimensi pada keseluruhan masa hidrofilik. Karena zat pembentuk gel tidak larut sempurna atau karena membentuk agregat yang dapat membiaskan cahaya maka sistem ini dapat bersifat jernih atau keruh (Astria & Satria 2019).

2.4.2 Penggolongan Gel

Berdasarkan fase terdispersi, gel dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama, yaitu gel fase tunggal dan gel sistem dua fase.

a. Gel Sistem Fase Tunggal

Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dari cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari bahan pembentuk gel seperti tragakan, Na-Alginat, galatin, metilselulosa, Na CMC, karbopol, polifinil, alkohol, hidroksietil selulosa dan polioksietilena-polioksipropilena (Nurpangesti 2021).

b. Gel Sistem Dua Fase

Sistem dua fase ini, apabila ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, massa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma misalnya magma bentonit, baik gel maupun magma dapat berubah tiksotropik, membentuk semi padat jika dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan. Sediaan harus dikocok dahulu sebelum digunakan untuk menjamin homogenitas. Gel fase ganda dibuat dari interaksi garam aluminium yang larut, seperti suatu klorida atau sulfat, dengan larutan amonia, Na-Karbonat atau bikarbonat (Nurpangesti 2021).

2.4.3 Teknologi Pembuatan Gel

Dalam proses pembuatan sediaan gel, terdapat dua metode umum yang sering digunakan. Kedua metode ini memberikan pendekatan berbeda dalam pencampuran bahan aktif dan pembentuk gel, yang disesuaikan dengan karakteristik bahan serta tujuan formulasinya. Adapun dua metode tersebut adalah sebagai berikut :

a. Metode Pencampuran (*Incorporation*)

Sediaan gel dengan bahan obat larut dalam air atau minyak, maka dilarutkan terlebih dahulu kemudian larutan tersebut ditambahkan ke dalam bahan pembawa bagian per bagian sambil diaduk sampai homogen. Bahan obat tidak larut, maka partikel bahan obat harus dihaluskan, dan kemudian disuspensikan kedalam bahan pembawa. Tujuan pengecilan ukuran partikel adalah memudahkan dalam mendispersi dan untuk menjamin homogenitas dari produk yang dihasilkan. Penambahan bahan yang berupa cairan harus memperhatikan sifat-sifat sediaan, sehingga dapat dihasilkan sediaan semipadat dengan konsentrasi sesuai yang diharapkan (Nurpangesti 2021).

b. Metode Peleburan (*Fusion*)

Metode peleburan dilakukan dengan meleburkan atau memanaskan semua atau beberapa komponen dari formula, kemudian basis sambil didinginkan dan terus diaduk, apabila terdapat komponen yang labil terhadap panas, maka komponen tersebut ditambahkan pada saat campuran komponen yang dileburkan sudah mencapai suhu yang cukup rendah atau suhu kamar. Metode peleburan digunakan bila basis berupa semipadat, yang untuk pencampurannya harus dilebur terlebih dahulu, tetapi dalam prakteknya semua bahan dan obat yang tahan pemanasan dapat dilebur bersama, kemudian ditambahkan komponen lain

yang tidak dilebur dan diaduk sampai homogen dan mencapai suhu kamar. Bahan-bahan yang mudah menguap dan labil harus ditambahkan dalam kondisi campuran sudah dingin. Hal ini untuk mencegah penguapan dan penguraian yang berlebih dari komponen tersebut. Bahan berupa serbuk yang tidak larut, maka dapat disuspensikan ke dalam campuran, tetapi terlebih dahulu dilakukan penggerusan atau pengecilan partikel. Sediaan dalam satu formulasi bila terdapat beberapa bahan padat yang harus dilebur, sementara titik leburnya berbeda-beda, maka kalau tidak rusak (stabil terhadap panas) dapat dilebur bersama pada suhu yang relatif tinggi (sesuai dengan bahan yang memiliki titik lebur yang paling tinggi). Peleburan secara bersamaan, dapat juga dilakukan dengan menggunakan suhu rendah, kemudian dinaikkan perlahan sampai semua bahan meleleh, maka bahan yang memiliki titik lebur tinggi, diikuti bahan yang memiliki titik lebur terus diaduk dan didinginkan (Nurpangesti 2021).

2.4.4 Syarat Gel

Gel baik harus memenuhi persyaratan seperti homogen yaitu bahan obat dan dasar gel yang harus mudah larut dan terdispersi dalam air atau pelarut yang cocok sehingga pembagian dosis sesuai dengan tujuan terapi yang diharapkan, memiliki viskositas dan daya lekat tinggi, mudah merata bila dioleskan, mudah tercucikan dengan air dan bersifat lembut sehingga nyaman digunakan (Nurpangesti 2021).

2.5 Gel Metronidazole

Terapi tambahan yang dapat digunakan pada perawatan penyakit periodontal yaitu antibiotik topikal. Gel metronidazole merupakan antibiotik topikal yang sering digunakan pada penyembuhan penyakit periodontitis. Zat aktif yang terkandung

pada gel metronidazole sering digunakan dalam pengobatan sebagai antimikroba pada infeksi bakteri anaerob sub gingiva yang merupakan penyebab periodontitis seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, dan *Agregatibacter actinomycetemcomitans* (Nurwulan 2022).

Gel metronidazole mampu menembus membran sel bakteri, mengikat DNA dan mampu menyebabkan terjadinya kerusakan pada struktur heliks. Kerusakan DNA dapat mengakibatkan kematian pada sel. Gel metronidazole 25% yang digunakan dalam terapi periodontitis sebagai antibakteri yang efektif hingga hari ke- 7, dan akan mengalami penurunan daya kerja setelah itu. Eliminasi bakteri yang dilakukan oleh gel metronidazole ini akan menghilangkan semua kontaminasi yang dapat menghambat penyembuhan luka (Nurwulan 2022; Wijayanto dkk. 2014).

2.6 Tikus Wistar

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) atau biasa dikenal dengan nama lain Norway Rat berasal dari wilayah Cina dan menyebar ke Eropa bagian barat. Pada wilayah Asia Tenggara, tikus ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Malaysia, dan Singapura (Elitasari & Andriani 2017). Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan coba karena mempunyai respon yang cepat serta dapat memberikan gambaran secara ilmiah, yang mungkin terjadi pada manusia maupun hewan lain (Hermawati 2017).

Kelebihan dari tikus wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia, dan gizi yang dibutuhkan juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomi memiliki harga yang murah, ukuran yang kecil, berkembang dan menyesuaikan diri dengan cepat (Hermawati 2017).



Gambar 2. 4 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) (Hermawati 2017).

2.6.1 Klasifikasi Tikus Wistar

Klasifikasi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) menurut Elitasari & Andriani (2017) :

Kingdom : *Animalia*
 Filum : *Chordata*
 Kelas : *Mamalia*
 Ordo : *Rodentia*
 Subordo : *Sciurognathi*
 Famili : *Muridae*
 Sub-Famili : *Murinae*
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*
 Galur/Strain : *Wistar*

2.6.2 Morfologi Tikus Wistar

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul, badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, sebagian atas ekor berwarna lebih tua dan warna lebih muda pada bagian bawahnya

disertai dengan rambut pendek kaku 16-21 cm. Telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm, serta bulu pada bagian punggung berwarna abu-abu kecoklatan dan keabu-abuan pada bagian perut (Rahayu 2019; Etik 2022).

Terdapat tiga galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur *Sprague dawley* berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang dari badannya, galur Wistar ditandai dengan kepala besar dan ekor yang lebih pendek, dan galur *Long evans* yang lebih kecil daripada tikus putih dan memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan (Rahayu 2019).

