

**PENGARUH GEL ESKTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus
hystrix*) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG PADA
GINGIVITIS
(Studi *In Vivo* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)**

Usulan Penelitian Skripsi

Diajukan guna memenuhi sebagian syarat memperoleh
derajat Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Lambung Mangkurat

Diajukan oleh
Marcel Arianto Putra
2211111210014



**UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
BANJARMASIN**

Mei, 2026

**PENGARUH GEL ESKTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus
hystrix*) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG PADA
GINGIVITIS
(Studi *In Vivo* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)**

Usulan Penelitian Skripsi

Diajukan guna memenuhi sebagian syarat memperoleh
derajat Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Lambung Mangkurat

Diajukan oleh
Marcel Arianto Putra
2211111210014



**UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
BANJARMASIN**

Mei, 2026

HALAMAN PERSETUJUAN UJIAN SKRIPSI

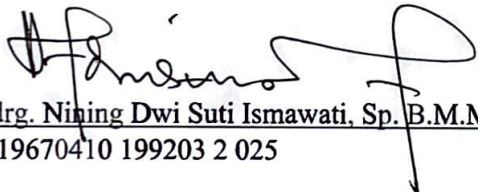
Skripsi oleh Marcel Arianto Putra ini
Telah diperiksa dan disetujui untuk diseminarkan

Banjarmasin, 19 Mei 2026
Pembimbing Utama



(drg. Beta Widva Oktiani, Sp. Perio)
NIP. 19851030 201404 2 001

Banjarmasin, 19 Mei 2026
Pembimbing Pendamping



(Dr. drg. Nining Dwi Suti Ismawati, Sp. B.M.Mf., Subsp. Ped.O.Mf)
NIP. 19670410 199203 2 025

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

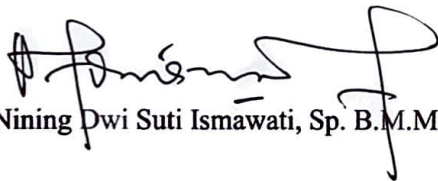
Skripsi oleh Marcel Arianto Putra
Telah dipertahankan di depan dewan penguji
Pada tanggal 19 Mei 2026

Dewan Penguji
Ketua (Pembimbing Utama)



(drg. Beta Widya Oktiani, Sp. Perio)

Anggota (Pembimbing Pendamping)



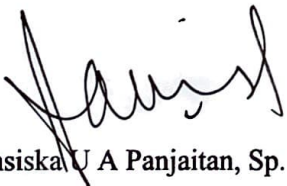
(Dr. drg. Nining Dwi Suti Ismawati, Sp. B.M.Mf., Subsp. Ped.O.Mf)

Anggota



(Dr. drg. Debby Saputera, Sp. Pros)

Anggota



(drg. Fransiska U A Panjaitan, Sp. Perio)

Skripsi

**PENGARUH GEL ESKTRAK KULIT LIMAU KUIT
(*CITRUS HYSTRIX*) TERHADAP JUMLAH SEL
MAKROFAG PADA GINGIVITIS (STUDI *IN VIVO* PADA
TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) JANTAN)**

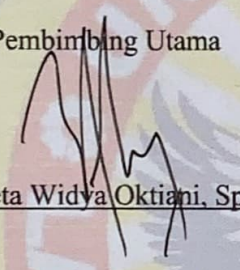
Dipersiapkan dan disusun oleh

Marcel Arianto Putra

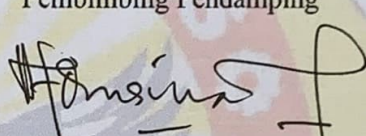
Telah dipertahankan di depan dewan penguji
pada tanggal **19 Mei 2026**

Susunan Dewan Penguji

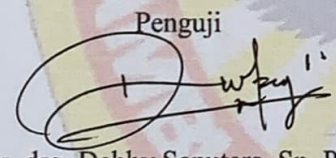
Pembimbing Utama


drg. Beta Widya Oktiani, Sp. Perio

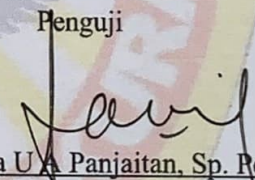
Pembimbing Pendamping


Dr. drg. Nining Dwi Suti Ismawati,
Sp. B.M.Mf., Subsp. Ped.O.Mf.(K)

Penguji


Dr. drg. Debby Saputera, Sp. Pros

Penguji


drg. Fransiska U A Panjaitan, Sp. Perio

Skripsi ini telah diterima sebagai salah satu persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi


drg. Amy Nindia Carabelly, M. Si

Koordinator Program Studi Kedokteran Gigi

HALAMAN PERNYATAAN ORIGINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini merupakan hasil karya saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Semua sumber yang dikutip atau dirujuk dalam skripsi ini telah saya sebutkan dalam daftar pustaka.

Banjarmasin, 19 Mei 2026

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical strokes and a horizontal line at the bottom, representing the name Marcel Arianto Putra.

Marcel Arianto Putra

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Lambung Mangkurat, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Marcel Arianto Putra
NIM : 2211111210014
Program Studi : Kedokteran Gigi
Fakultas : Kedokteran Gigi
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Lambung Mangkurat Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Nonexclusive Royalty Free Right) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“PENGARUH GEL EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG PADA GINGIVITIS (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Lambung Mangkurat berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Banjarmasin
Pada tanggal : 19 Mei 2026
Yang menyatakan



Marcel Arianto Putra

RINGKASAN

PENGARUH GEL EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG PADA GINGIVITIS (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)

Gingivitis merupakan salah satu penyakit periodontal yang sering dijumpai dan disebabkan oleh akumulasi plak bakteri yang memicu respon inflamasi pada jaringan gingiva. Inflamasi ini merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang melibatkan berbagai sel imun, salah satunya adalah makrofag. Makrofag berperan penting dalam proses penyembuhan luka, terutama pada fase inflamasi, dengan melakukan fagositosis terhadap bakteri dan jaringan nekrotik serta mensekresikan sitokin dan *growth factor* yang berperan dalam regenerasi jaringan. Makrofag mulai bermigrasi ke area luka dalam 24–48 jam pertama, meningkat pada hari ke-3, dan menurun pada hari ke-5 seiring dengan berakhirnya fase inflamasi dan dimulainya fase proliferasi.

Penggunaan obat antiinflamasi sintetis seperti ibuprofen sering digunakan dalam penatalaksanaan inflamasi, namun memiliki efek samping jika digunakan dalam jangka panjang. Oleh karena itu, penggunaan bahan herbal sebagai alternatif terapi semakin diminati karena memiliki efek samping yang lebih minimal. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai agen antiinflamasi adalah limau kuit (*Citrus hystrix*) yang mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, fenolik, triterpenoid, dan saponin. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi yang berperan dalam modulasi respon imun serta percepatan proses penyembuhan luka.

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *post-test only control group design* menggunakan tikus wistar jantan yang diinduksi gingivitis. Sampel dibagi menjadi beberapa kelompok perlakuan dan kontrol, dimana kelompok perlakuan diberikan gel ekstrak kulit limau kuit (*Citrus hystrix*) konsentrasi 20%, sedangkan kelompok kontrol diberikan basis gel dan kontrol positif (ibuprofen). Perlakuan diberikan selama masa pengamatan dan tikus dikorbankan pada hari ke-1, ke-3, dan ke-5 untuk dilakukan pengambilan jaringan gingiva. Sampel kemudian dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan hematoxylin eosin dan diamati menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400x untuk menghitung jumlah sel makrofag.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari ke-1 jumlah sel makrofag masih relatif rendah pada semua kelompok karena fase inflamasi awal masih didominasi oleh neutrofil. Pada kelompok perlakuan, jumlah makrofag cenderung lebih tinggi dibandingkan kontrol, yang menunjukkan bahwa ekstrak limau kuit mampu meningkatkan respon imun awal. Hal ini disebabkan oleh kandungan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan imunomodulator yang dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag.

Pada hari ke-3 terjadi peningkatan jumlah sel makrofag yang signifikan pada seluruh kelompok, yang menunjukkan puncak fase inflamasi. Kelompok perlakuan menunjukkan jumlah makrofag yang lebih tinggi dibandingkan kontrol, yang mengindikasikan bahwa ekstrak limau kuit mampu mengoptimalkan respon

inflamasi. Peningkatan ini berperan dalam mempercepat proses fagositosis serta stimulasi angiogenesis dan proliferasi fibroblas melalui sekresi *growth factor*.

Pada hari ke-5 terjadi penurunan jumlah sel makrofag pada seluruh kelompok, terutama pada kelompok perlakuan. Penurunan ini menunjukkan bahwa proses inflamasi mulai berakhir dan memasuki fase proliferasi. Penurunan jumlah makrofag pada kelompok perlakuan terjadi lebih cepat dibandingkan kontrol, yang menunjukkan bahwa ekstrak limau kuit mampu mempercepat resolusi inflamasi. Hal ini disebabkan oleh kemampuan flavonoid dalam menghambat jalur inflamasi seperti NF- κ B, menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), serta menghambat sintesis mediator inflamasi seperti prostaglandin.

Hasil analisis statistik menggunakan uji *Two-Way* ANOVA menunjukkan bahwa terdapat pengaruh signifikan antara perlakuan, waktu pengamatan, serta interaksi keduanya terhadap jumlah sel makrofag ($p < 0,05$). Uji lanjut *Post Hoc Bonferroni* juga menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dan kontrol.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak kulit limau kuit (*Citrus hystrix*) konsentrasi 20% berpengaruh terhadap jumlah sel makrofag pada gingivitis tikus wistar jantan pada hari ke-1, ke-3, dan ke-5. Ekstrak limau kuit mampu memodulasi respon inflamasi dengan meningkatkan jumlah makrofag pada fase awal dan mempercepat penurunannya pada fase akhir, sehingga berpotensi sebagai terapi herbal alternatif dalam penatalaksanaan gingivitis.

SUMMARY

THE EFFECT OF LIME PEEL EXTRACT GEL (*Citrus hystrix*) ON THE NUMBER OF MACROPHAGES CELLS IN GINGIVITIS (In Vivo Study on Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*))

Gingivitis is one of the most common periodontal diseases caused by the accumulation of bacterial plaque, which triggers an inflammatory response in the gingival tissue. This inflammatory process represents a physiological defense mechanism involving various immune cells, including macrophages. Macrophages play a crucial role in wound healing, particularly during the inflammatory phase, by performing phagocytosis of bacteria and necrotic tissue and secreting cytokines and growth factors that support tissue regeneration. Macrophages begin to migrate to the wound site within the first 24–48 hours, reach their peak on day 3, and decrease on day 5 as the inflammatory phase resolves and the proliferative phase begins.

The use of synthetic anti-inflammatory drugs such as ibuprofen is common in managing inflammation; however, prolonged use may cause adverse effects. Therefore, herbal-based therapies have gained attention due to their lower side effects and better safety profiles. One of the potential herbal agents is kaffir lime (*Citrus hystrix*), which contains bioactive compounds such as flavonoids, phenolics, triterpenoids, and saponins. These compounds exhibit antioxidant, antibacterial, and anti-inflammatory properties that contribute to immune modulation and acceleration of wound healing.

This study was a true experimental study using a post-test only control group design with male Wistar rats induced with gingivitis. The samples were divided into several treatment and control groups. The treatment group received 20% kaffir lime peel extract gel, while the control groups received base gel and a positive control (ibuprofen). The treatment was administered during the observation period, and the rats were sacrificed on days 1, 3, and 5 for gingival tissue sampling. The samples were processed into histopathological preparations using hematoxylin-eosin staining and observed under a light microscope at 400× magnification to count macrophage cells.

The results showed that on day 1, the number of macrophages was relatively low in all groups, as the early inflammatory phase was still dominated by neutrophils. However, the treatment group exhibited a higher number of macrophages compared to the control group, indicating that kaffir lime extract could enhance the early immune response. This effect is attributed to flavonoids, which act as antioxidants and immunomodulators that enhance macrophage phagocytic activity.

On day 3, a significant increase in macrophage count was observed in all groups, indicating the peak of the inflammatory phase. The treatment group showed a higher number of macrophages compared to the control group, suggesting that

kaffir lime extract optimizes the inflammatory response. This increase plays a role in accelerating phagocytosis and stimulating angiogenesis and fibroblast proliferation through growth factor secretion.

On day 5, a decrease in macrophage count was observed in all groups, particularly in the treatment group. This decrease indicates the resolution of inflammation and the transition to the proliferative phase. The faster reduction of macrophages in the treatment group suggests that kaffir lime extract accelerates the resolution of inflammation. This effect is associated with the ability of flavonoids to inhibit inflammatory pathways such as NF- κ B, reduce reactive oxygen species (ROS), and suppress the synthesis of inflammatory mediators such as prostaglandins.

Statistical analysis using Two-Way ANOVA showed a significant effect of treatment, observation time, and their interaction on macrophage count ($p < 0.05$). Post Hoc Bonferroni analysis also revealed significant differences between treatment and control groups.

In conclusion, 20% kaffir lime (*Citrus hystrix*) peel extract gel has a significant effect on macrophage cell count in gingivitis of male Wistar rats on days 1, 3, and 5. The extract is capable of modulating the inflammatory response by increasing macrophage activity in the early phase and accelerating its decrease in the later phase, indicating its potential as an alternative herbal therapy in the management of gingivitis.

ABSTRAK

PENGARUH GEL EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG PADA GINGIVITIS (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)

Marcel Arianto Putra, Beta Widya Oktiani, Nining Dwi Suti Ismawati

Latar Belakang: Gingivitis merupakan penyakit periodontal yang umum ditandai dengan inflamasi gingiva akibat akumulasi plak. Makrofag berperan penting dalam fase inflamasi penyembuhan luka dengan melakukan fagositosis terhadap patogen dan jaringan nekrotik. Terapi konvensional seperti NSAID (misalnya ibuprofen) dapat menimbulkan efek samping jika digunakan dalam jangka panjang. Kulit limau kuit (*Citrus hystrix*) diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid yang memiliki sifat sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri, serta berpotensi sebagai alternatif terapi berbasis herbal untuk pengobatan gingivitis. **Tujuan:** Untuk membuktikan dan menganalisis pengaruh gel ekstrak kulit limau kuit (*Citrus hystrix*) konsentrasi 20% terhadap jumlah sel makrofag pada gingivitis tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan pada hari 1, 3, dan 5. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan desain *post-test only control group* yang melibatkan 36 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 9 kelompok berdasarkan hari pengamatan (hari ke-1, ke-3, dan ke-5) dan perlakuan, yaitu kontrol negatif (basis gel), kontrol positif (gel ibuprofen), dan gel ekstrak kulit limau kuit 20%. Gingivitis diinduksi menggunakan ligatur benang sutra, dan gel diaplikasikan secara topikal dua kali sehari. Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan pewarnaan HE, dan jumlah sel makrofag dihitung menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. **Hasil:** Uji *Two-way* ANOVA menunjukkan terdapat pengaruh bermakna berdasarkan pada perlakuan dan hari ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh gel ekstrak kulit limau kuit (*Citrus hystrix*) konsentrasi 20% terhadap jumlah sel makrofag pada penyembuhan gingivitis tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan pada hari 1, 3, dan 5.

Kata kunci: *Citrus hystrix*, gel ekstrak kulit limau kuit, gingivitis, makrofag, inflamasi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF LIME PEEL EXTRACT GEL (*Citrus hystrix*) ON THE NUMBER OF MACROPHAGES CELLS IN GINGIVITIS (In Vivo Study on Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*))

Marcel Arianto Putra, Beta Widya Oktiani, Nining Dwi Suti Ismawati

Background: *Gingivitis is a common periodontal disease characterized by inflammation of the gingival tissue due to plaque accumulation. Macrophages play an important role in the inflammatory phase of wound healing by phagocytosing pathogens and necrotic tissue. Conventional therapies such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including ibuprofen, may cause side effects when used over a prolonged period. Lime peel (*Citrus hystrix*) peel is known to contain bioactive compounds such as flavonoids, which possess anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties, and has potential as a herbal-based alternative therapy for the treatment of gingivitis.* **Objective:** *To determine and analyze the effect of 20% *Citrus hystrix* peel extract gel on macrophage cell count in gingivitis of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) on days 1, 3, and 5.* **Methods:** *This study was a true experimental study using a post-test only control group design involving 36 male Wistar rats divided into 9 groups based on observation days (days 1, 3, and 5) and treatments, namely negative control (gel base), positive control (ibuprofen gel), and 20% *Citrus hystrix* peel extract gel. Gingivitis was induced using silk ligature, and the gel was applied topically twice daily. Histopathological examination was performed using hematoxylin-eosin (HE) staining, and macrophage cells were counted under a light microscope at 400× magnification.* **Results:** *Two-way ANOVA analysis showed a significant effect of treatment and observation time on macrophage cell count ($p < 0.05$).* **Conclusion:** *There was a significant effect of 20% *Citrus hystrix* peel extract gel on macrophage cell count in the healing process of gingivitis in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) on days 1, 3, and 5.*

Keywords: *Citrus hystrix, lime peel extract gel, Gingivitis, Macrophages, inflammation.*

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH GEL EKSTRAK KULIT LIMAU KUIT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JUMLAH SEL MAKROFAG PADA GINGIVITIS (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)”**, tepat pada waktunya. Skripsi ini disusun untuk memenuhi sebagian syarat guna memperoleh derajat Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Gigi, Prof. Dr. drg. Maharani Laillyza Apriasari, Sp. PM yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian. Wakil Dekan Bidang Akademik, drg. Isnur Hatta, MAP. Wakil Dekan Bidang Keuangan & umum, drg. I Wayan Arya Krishnawan Firdaus, M. Kes. Wakil Dekan Bidang Kemahasiswaan & alumni, drg. Deby Kania Tri Putri, M. Kes yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian. Koordinator Program Studi Kedokteran Gigi drg. Amy Nindia Carabelly, M. Si yang telah memberi kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian.

Kedua dosen pembimbing, drg. Beta Widya Oktiani, Sp. Perio dan Dr. Nining Dwi Suti Ismawati, drg., Sp. BMM, Subsp. Ped.O.M (K) yang berkenan memberikan saran serta arahan dalam penyelesaian skripsi ini. Kedua dosen penguji, Dr. drg. Debby Saputera, Sp. Pros dan drg. Fransiska U A Panjaitan, Sp. Perio yang telah memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi semakin baik. Seluruh staff pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat yang telah mendidik, membantu dan memberikan masukan kepada penulis selama menjalani masa pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini. Seluruh karyawan dan laboran Laboratorium FMIPA ULM, Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran ULM, Laboratorium Farmakologi Sari Mulia Banjarmasin, dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin yang telah memberikan izin, fasilitas, ilmu, dan bantuan sehingga penelitian berjalan dengan lancar.

Kedua orangtua saya, Ayah Sukamto, Ibu Farina, beserta saudari saya, kakak Della Anggreini dan rekan sepayung penelitian, Muhammad Rayhan Syahputra dan Akmal Ghifari yang selalu memberikan perhatian dan dukungan penuh baik moral, materil, motivasi, harapan, doa, dan bantuan dikala kesulitan sampai terselesaikannya skripsi ini. Rekan – rekan seperjuangan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat angkatan 2022 yang selalu kebersamai dan memberikan masukan dan semua pihak yang telah membantu proses penelitian serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas sumbangan pikiran dan bantuan yang telah diberikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi penulis berharap penelitian ini bermanfaat bagi dunia ilmu pengetahuan terutama di bidang Kedokteran Gigi.

Banjarmasin, 19 Mei 2026



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
BANJARMASIN	i
HALAMAN PERSETUJUAN UJIAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORIGINALITAS	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
RINGKASAN	vii
<i>SUMMARY</i>.....	ix
ABSTRAK	xi
<i>ABSTRACT</i>	xii
KATA PENGANTAR.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Klinis.....	5
1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Gingivitis	7

2.2	Proses Penyembuhan Luka pada Gingivitis	10
2.2.1	Fase Inflamasi	10
2.2.2	Fase Proliferasi	12
2.2.3	Fase Maturasi (<i>Remodelling</i>)	13
2.3	Sel Makrofag	14
2.4	Tanaman Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>)	16
2.4.1	Klasifikasi Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>)	17
2.4.2	Morfologi Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>)	17
2.4.3	Kandungan Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>)	18
2.5	Ibuprofen gel.....	20
2.6	Basis Gel.....	21
2.7	Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	22
2.8	Kerangka Teori	24
BAB III	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA	28
3.1	Kerangka Konsep	28
3.2	Hipotesis	28
BAB IV	METODE PENELITIAN.....	29
4.1	Rancangan Penelitian	29
4.2	Populasi dan Sampel.....	29
4.2.1	Populasi	29
4.2.2	Sampel.....	29
4.2.3	Teknik Pengambilan Sampel.....	30
4.2.4	Besar & Perlakuan terhadap Sampel	32
4.3	Variabel Penelitian	32
4.3.1	Variabel Bebas	32
4.3.2	Variabel Terikat.....	33
4.3.3	Variabel Terkendali.....	33
4.3.4	Definisi Operasional.....	34
4.4	Bahan Penelitian	36
4.5	Alat Penelitian	37
4.6	Tempat dan Waktu Penelitian	39

4.6.1	Tempat Penelitian.....	39
4.6.2	Waktu Penelitian	39
4.7	Prosedur Penelitian	39
4.7.1	Uji Determinasi Tumbuhan Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>)	39
4.7.2	Persiapan Alat dan Bahan	40
4.7.3	Pembuatan Ekstrak Kulit Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>)..	40
4.7.4	Pembuatan Ibuprofen Gel 5%	41
4.7.5	Pembuatan Basis dan Konsentrasi Gel Ekstrak Kulit Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>).....	42
4.7.6	Penyimpanan Gel Ekstrak Kulit Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>).....	43
4.7.7	Persiapan Hewan Coba.....	43
4.7.8	Induksi Gingivitis pada Tikus Wistar Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>)	44
4.7.9	Perlakuan Hewan Coba	45
4.7.10	Aplikasi Gel Ekstrak pada Hewan Coba.....	46
4.7.11	<i>Euthanasia</i> Hewan Coba.....	46
4.7.12	Pengambilan Jaringan	47
4.7.13	Penanganan Hewan Coba setelah Pengambilan Jaringan	47
4.7.14	Pembuatan Preparat Histopatologi.....	47
4.7.15	Pewarnaan HE (<i>Haematoxylin Eosin</i>).....	48
4.7.16	Pengamatan Sediaan Histopatologi.....	49
4.7.17	Alur Penelitian	51
4.8	Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data.....	52
4.9	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	52
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	53
5.1	Data Penelitian.....	53
5.1.1	Data Pengamatan Histopatologi Sel Makrofag	53
5.2	Analisis Penelitian dan Hasil Penelitian.....	59

BAB VI PEMBAHASAN.....	64
BAB VII PENUTUP.....	70
7.1 Kesimpulan.....	70
7.2 Saran	71
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR SINGKATAN

AINS	: <i>Anti Inflamasi Non Steroid</i>
BNF	: <i>Buffer Neutral Formalin</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
HE	: <i>Haematoxylin Eosin</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LOX	: <i>Lipooksigenase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
Na-CMC	: <i>Sodium Carboxymethyl Cellulose</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NSAID	: <i>Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
WITA	: <i>Waktu Indonesia Tengah</i>

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kandungan metabolit sekunder kulit limau kuit dan perannya.....	18
4.1 Perlakuan Terhadap Sampel.....	32
4.2 Definisi Operasional.....	34
4.3 Rancangan Formulasi Gel Ekstrak Kulit Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>), Basis Gel, dan Ibuprofen Gel.....	43
5.1 Rerata dan Standar Deviasi Jumlah Sel Makrofag pada Masing – Masing Kelompok.....	57
5.2 Hasil Uji statistik <i>two way</i> ANOVA	60
5.3 Data Signifikasi dan Perbedaan Rata-rata Hasil Uji Statistik <i>Post Hoc Bonferroni</i> untuk Jumlah Sel Makrofag	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Sel makrofag dengan perbesaran 400x.	14
2.2 Buah Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>).	16
2.3 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	22
2.4 Kerangka Teori Pengaruh Gel Ekstrak Kulit Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>) Terhadap Jumlah Sel Makrofag pada Gingivitis (Studi <i>In Vivo</i> pada Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan).....	24
4.1 Histopatologi sel makrofag pada luka mukosa tikus wistar perbesaran 400x dengan tanda panah berwarna kuning. ³⁵	50
4.2 Alur Penelitian Pengaruh Ekstrak Kulit Limau Kuit (<i>Citrus hystrix</i>) Terhadap Jumlah Sel Makrofag pada Gingivitis (Studi <i>In Vivo</i> pada Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan).....	51
5.1 Gambaran histopatologi Sel Makrofag (panah hitam) dengan perbesaran 400x menggunakan <i>Leica DM 1000</i>	54
5.1.1 Gambaran mikroskopik F1 (gel ekstrak kulit limau kuit) konsentrasi 20% hari ke -1 dengan jumlah rata – rata 16,07 sel.....	54
5.1.2 Gambaran mikroskopik F1 (gel ekstrak kulit limau kuit) konsentrasi 20% hari ke -3 dengan jumlah rata – rata 30,80 sel.....	54
5.1.3 Gambaran mikroskopik F1 (gel ekstrak kulit limau kuit) konsentrasi 20% hari ke -5 dengan jumlah rata – rata 8,60 sel.....	54
5.1.4 Gambaran mikroskopik F2 (basis gel) hari ke -1 dengan jumlah rata – rata 12,73 sel.....	55
5.1.5 Gambaran mikroskopik F2 (basis gel) hari ke -3 dengan jumlah rata – rata 15,60 sel.....	55

5.1.6	Gambaran mikroskopik F2 (basis gel) hari ke -5 dengan jumlah rata – rata 19,87 sel.....	55
5.1.7	Gambaran mikroskopik F3 (ibuprofen gel) hari ke -1 dengan jumlah rata – rata 15,53 sel.....	56
5.1.8	Gambaran mikroskopik F3 (ibuprofen gel) hari ke -3 dengan jumlah rata – rata 22,80 sel.....	56
5.1.9	Gambaran mikroskopik F3 (ibuprofen gel) hari ke -5 dengan jumlah rata – rata 15,27 sel.....	56
5.2	Grafik Rata-rata Jumlah Sel Makrofag pada Jaringan Gingivitis Mukosa Anterior Tikus Wistar Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Jadwal Kegiatan Penelitian
2. Rincian Biaya
3. Surat Keterangan Kelaikan Etik
4. Surat Izin Determinasi Tanaman
5. Surat Izin Pembuatan Ekstrak dan Gel Kulit Limau Kuit
6. Surat Izin Penelitian di Lab Mikrobiologi Farmakologi Universitas Sari Mulia
7. Surat Izin Penelitian di Lab Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin
8. Surat Izin Pembuatan Ekstrak dan Gel Kulit Limau Kuit
9. Surat Izin Perlakuan Hewan Uji di Lab Mikrobiologi Farmasi Universitas Sari
Mulia
10. Sertifikat Hasil Uji Determinasi
11. Surat Hasil Uji Bebas Etanol
12. Tabel Rata – rata Jumlah Sel Makrofag
13. Surat Selesai Penelitian
14. Alat dan Bahan
15. Prosedur Pembuatan Ekstrak Kulit Limau Kuit
16. Prosedur Pembuatan Gel Ekstrak Kulit Limau Kuit
17. Prosedur Perlakuan Hewan Coba
18. Prosedur Pembuatan Preparat Histologi
19. Hasil Analisis Statistik