



**PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA  
(*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP JUMLAH  
PEMBULUH DARAH PADA PROSES  
PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK TIKUS  
PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SKRIPSI  
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN  
MEMPEROLEH GELAR SARJANA**

**Oleh:  
FIRZA FAIRUZA  
145070401111037**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2018**

## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Halaman Pernyataan Orisinalitas Skripsi .....	iii
Abstrak .....	iv
Abstract .....	vi
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv

### BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.2 Manfaat Akademik.....	7

### BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka .....	8
2.1.1 Definisi Luka.....	8
2.1.2 Tahap Penyembuhan Luka.....	9
2.1.3 Fase Penyembuhan Luka.....	11

2.2	Ulkus Traumatik .....	13
2.2.1	Definisi.....	13
2.2.2	Ulkus Traumatik Mekanik .....	14
2.2.3	Ulkus Trauma Termal .....	15
2.2.4	Ulkus Trauma Kimia.....	15
2.2.5	Proses Penyembuhan Ulkus Traumatik.....	15
2.3	Pembuluh Darah .....	16
2.3.1	Definisi Pembuluh Darah.....	16
2.3.2	Anatomi Pembuluh Darah.....	16
2.3.3	Angeogenesis .....	18
2.3.4	Fungsi Pembuluh Darah.....	20
2.4	Getah Buah Nangka .....	20
2.4.1	Definisi.....	20
2.4.2	Morfologi .....	22
2.4.3	Syarat Tumbuh.....	26
2.4.4	Kandungan Getah Buah Nangka.....	28
2.4.5	Kandungan Zat Aktif Ekstrak Getah Buah Nangka .....	29
2.4.6	Manfaat Getah Buah Nangka .....	30
2.5	Gel.....	30
2.6	Tikus Wistar ( <i>Rattus Norvegicus</i> ).....	31
2.6.1	Galur Tikus.....	32
2.6.2	Penggunaan Tikus Percobaan Dalam Penelitian .....	32

### **BAB III. KERANGKA KONSEP dan HIPOTESIS**

3.1 Kerangka Konsep.....	36
3.2 Hipotesis Penelitian .....	38

### **BAB IV. METODE PENELITIAN**

4.1 Desain Penelitian .....	39
4.2 Sampel Penelitian .....	39
4.2.1 Pemilihan Binatang Coba dan Teknik Randomisasi .....	39
4.2.1.1 Kriteria Inklusi.....	39
4.2.1.2 Kriteria Eksklusi .....	40
4.2.2 Estimasi Jumlah Pengulangan.....	40
4.3 Variabel Penelitian.....	41
4.3.1 Variabel Independen .....	41
4.3.2 Variabel Dependen.....	41
4.3.3 Variabel Terkendali.....	41
4.4 Tempat dan waktu Penelitian.....	42
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	42
4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba .....	42
4.5.2 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka ( <i>Artocarpus Heterophyllus</i> ) .....	42
4.5.3 Perlakuan Hewan Coba .....	43
4.5.4 Pemeriksaan Histologi .....	43
4.6 Definisi Operasional .....	43
4.6.1 Getah Buah Nangka .....	43

4.6.2	Gel Getah Buah Nangka .....	44
4.6.3	Ulkus Traumatik.....	44
4.6.4	Jumlah Pembuluh Darah .....	44
4.7	Prosedur Penelitian .....	45
4.7.1	Alur Penelitian .....	45
4.7.2	Persiapan Hewan Coba .....	46
4.7.3	Pemeliharaan Hewan Coba .....	46
4.7.4	Pengambilan Getah Buah Nangka .....	47
4.7.5	Pembuatan Gel Tropikal .....	48
4.7.6	Pembuatan Ulkus Traumatik.....	51
4.7.7	Pemberian Gel Getah Nangka.....	52
4.7.8	Pembedahan Hewan Coba.....	52
4.7.9	Prosedur Pembuatan Preparat.....	52
4.7.10	Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial Rahang Bawah <i>Rattus novegicus</i> .....	54
4.8	Analisis Data.....	54
4.9	Skema Prosedur Penelitian .....	57
4.9.1	Pembuatan Gel Getah Nangka .....	57
4.9.2	Uji Pengaruh Gel Getah Buah Nangka 0.5%, 1% dan 2%.....	58

## **BAB V. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

5.1	Hasil Penelitian .....	59
5.1.1	Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah .....	60
5.2	Analisa Data.....	65

5.2.1 Uji Normalitas Data .....	67
5.2.2 Uji Homogenitas Ragam .....	67
5.2.3 Uji <i>One Way</i> ANOVA .....	68
5.2.4 Uji Post-Hoc Multiple Comparison.....	70
5.2.5 Uji Korelasi Pearson .....	71
5.2.6 Uji Korelasi-Regesi.....	73
5.2.7 Uji <i>Paired</i> T-test .....	74
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b>	
Pembahasan .....	75
<b>BAB VII. PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan .....	80
7.2 Saran .....	81
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	82
<b>LAMPIRAN</b> .....	91

## DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Hal.
Tabel 2.1	Nilai Biologis dan Fisiologis Tikus.....	35
Tabel 4.1	Formulasi Sediaan Gel Getah Buah Nangka.....	49
Tabel 5.1	Uji Evaluasi Gel .....	60
Tabel 5.2	Hasil Perhitungan Rata-Rata Jumlah Pembuluh Darah	65
Tabel 5.3	Uji Turkey HSD hari ke 3 .....	70
Tabel 5.4	Uji Turkey HSD hari ke 7 .....	71
Tabel 5.5	Uji Korelasi Pearson hari ke 3.....	72
Tabel 5.6	Uji Korelasi Pearson hari ke 7.....	72

## DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Hal.
Gambar 2.1	Sitokin dan <i>Growth Factor</i> Berperan Penting untuk Proses Poliferasi .....	13
Gambar 2.2	Ulkus Traumatik pada Bibir Bawah .....	14
Gambar 2.3	Dinding Pembuluh Darah .....	17
Gambar 2.4	Pembuluh Darah pada Luka Pewarnaan HE Perbesaran 400x .....	18
Gambar 2.5	Buah Nangka .....	22
Gambar 2.6	Buah Nangka( <i>Artocarpus heterophyllus</i> ) .....	26
Gambar 2.7	Gel .....	31
Gambar 2.8	Tikus <i>Rattus norvegicus</i> Galur Wistar .....	32
Gambar 5.1	Pembuluh darah Kelompok K (Kontrol) Hari ke 3 .	61
Gambar 5.2	Pembuluh darah Kelompok P1 (Gel 0,5%) Hari ke 3	61
Gambar 5.3	Pembuluh darah Kelompok P2 (Gel 1%) Hari ke 3	62
Gambar 5.4	Pembuluh darah Kelompok P3 (Gel 2%) Hari ke 3	62
Gambar 5.5	Pembuluh darah Kelompok K (Kontrol) Hari ke 7 .	63
Gambar 5.6	Pembuluh darah Kelompok P1 (Gel 0,5%) Hari ke 7	63
Gambar 5.7	Pembuluh darah Kelompok P2 (Gel 1%) Hari ke 7	64
Gambar 5.8	Pembuluh darah Kelompok P3 (Gel 2%) Hari ke 7	64
Gambar 5.9	Diagram Jumlah Pembuluh Darah hari ke 3 dan ke 7 .....	66



## DAFTAR SINGKATAN

AGF	: <i>Angiogenic Growth Factor</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
TNF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



## ABSTRAK

Firza Fairuza, 145070401111037, Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang, 28 Juni 2018, “PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP JUMLAH PEMBULUH DARAH PADA PROSES PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)”, Tim Pembimbing: (1) Dr. drg. Nur Permatasari M.S (2) drg. Chandra Sari Kurniawati Sp. KG.

Ulkus atau ulser didefinisikan sebagai suatu kerusakan lapisan epitel yang sering ditemukan di rongga mulut. Ulkus traumatik atau masyarakat Indonesia sering menyebutnya dengan sariawan merupakan ulkus tunggal yang disebabkan oleh trauma, dapat berupa trauma fisik/mekanik, termal, maupun trauma kimia dan menimbulkan rasa sakit serta rasa tidak nyaman bagi penderitanya. Saat ini telah ditemukan obat-obatan yang dapat digunakan untuk menyembuhkan ulkus traumatik. *Triamcinolone acetonide* yang diketahui memiliki efek antiinflamasi, antialergi dan analgesik paling umum digunakan untuk pengobatan tambahan dan meringankan gejala-gejala terkait ulkus traumatikus. Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa yaitu diantaranya iritasi, rasa gatal, panas, merah, infeksi sekunder, atrofi, striae, purpura pada area yang diobati.

Oleh karena itu diperlukan alternatif obat yang memiliki efek samping minimal untuk penyembuhan ulkus traumatik. Salah satu bahan alam yang mampu meningkatkan proses penyembuhan luka yaitu flavonoid yang terkandung dalam getah buah nangka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*). Kelompok perlakuan yaitu kelompok tikus yang diberikan gel getah buah nangka dengan konsentrasi 0,5%, 1%, dan 2% pasca pembuatan ulkus dan didekaputasi pada hari ke 3 dan hari ke 7, sedangkan kelompok kontrol yaitu kelompok tikus yang diberikan gel tanpa getah buah nangka pasca pembuatan ulkus dan didekaputasi pada hari ke 3 dan hari ke 7. Berdasarkan uji statistik *one way Anova* ( $p < 0,05$ ), didapatkan perbedaan yang signifikan antara jumlah pembuluh darah tiap kelompok. Selanjutnya, dari uji korelasi *Pearson* didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah pada penyembuhan luka. Dari penelitian ini dapat disimpulkan adanya pengaruh gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Kata kunci : Ulkus traumatik, penyembuhan luka, gel getah buah nangka, pembuluh darah.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



## ABSTRACT

Firza Fairuza, 145070401111037, Dentistry Undergraduate Malang, Dentistry Faculty of Brawijaya University Malang, 28th June 2018, “The Effect Of The Gel Gum Fruits Jackfruits (*Artocarpus heterophyllus*) Towards The Number Of Blood Vessels On The Wound Healing Procces Traumatic Ulcer In White Rats (*Rattus norvegicus*”, Supervisor : (1) Dr. drg. Nur Permatasari M.S (2) drg. Chandra Sari Kurniawati Sp. KG.

Ulcer or ulser is defined as a layer of epithelial damage which is often found in the oral cavity. Traumatic ulcer or Indonesia community often call it with thrush is a single ulcer caused by trauma, trauma can be either physical/mechanical, thermal, or chemical trauma and cause pain and discomfort for the sufferer. Currently have found drugs that can be used to heal traumatic ulcer. Triamcinolone acetonide is known to have a bitter taste, antialergi and effects of analgesics most commonly used for additional treatment and relieve the symptoms of ulcer-related traumatikus. Side effects that may be brought about, namely include irritation, itching, hot, red, secondary infections, atrophy, strie, purpura on the area to be treated. Therefore needed an alternative drug that has side effects at least for traumatic ulcer healing. One of the natural

materials that are able to improve the healing process of wounds, namely flavonoids contained in the SAP of the fruit is jackfruit. This research aims to know the influence the gel fruit SAP jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) against the number of blood vessels in rat traumatic ulcer healing process (*Rattus norvegicus*) white. Group treatment i.e. the Group of mice given jackfruit fruit gum gel with konsentersasi 0.5%, 1%, and 2% post making ulcers and decapitation on day 3 and day 7, whereas the control group i.e. groups of rats given a gel without the SAP of the fruit jackfruit post making ulcers and decapitation on day 3 and day 7. Based on statistical tests one way Anova ( $p < 0.05$ ), obtained a significant difference between the number of blood vessels of each group. Next, test the correlation of Pearson obtained the existence of a significant relationship between the granting of jackfruit fruit gum gel against the number of blood vessels in wound healing. From this research it can be inferred the existence of the influence the gel gum fruits jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) against the number of blood vessels on traumatic ulcer healing process in white rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords : Traumatic ulcer, wound healing, gel gum fruits jackfruits, blood vessels.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ulkus atau ulser didefinisikan sebagai suatu kerusakan lapisan epitel yang sering ditemukan di rongga mulut (*Regezi et al., 2012*). Ulkus memiliki batas yang jelas berupa cekungan dengan kerusakan epitel yang dilapisi lapisan fibrin putih kekuningan (*Greenberg, 2008*). Penyebab paling sering dari ulkus adalah trauma (*Regezi et al., 2012*). Ulkus traumatik atau masyarakat Indonesia sering menyebutnya dengan sariawan merupakan ulkus tunggal yang disebabkan oleh trauma, dapat berupa trauma fisik/mekanik, termal, maupun trauma kimia dan menimbulkan rasa sakit serta rasa tidak nyaman bagi penderitanya (*Greenberg, 2008*). Ulkus traumatik termasuk ke dalam tiga kondisi yang sering ditemukan di rongga mulut (15,6%) dengan prevalensi cukup tinggi yaitu sekitar 83,6% (*Delong dan Burkhart, 2008*).

Proses penyembuhan luka pada jaringan lunak rongga mulut berlangsung lebih cepat tanpa munculnya jaringan parut karena susunan lapisan epitel mukosa mulut terus memperbaharui diri dan cepat berproliferasi sehingga restorasi integritas jaringan segera terjadi. Ulkus mulut tanpa diobati akan sembuh dalam waktu 10-14

hari (Coulthard *et.al*, 2003). Rasa nyeri yang menjadi keluhan utama penderita ulkus disebabkan karena reaksi inflamasi, sehingga diperlukan obat pereda nyeri. Proses penyembuhan luka ulkus dengan peradangan yang singkat akan mengurangi rasa nyeri.

Proses penyembuhan luka dengan reaksi inflamasi yang singkat maka pengeluaran faktor pertumbuhan (*Growth factor*) semakin cepat. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang merupakan salah satu *growth factor* yang diproduksi akan meningkatkan pembentukan endotel. Endotel yang banyak akan meningkatkan suplai darah. Suplai darah yang meningkat ke jaringan membawa bahan dan nutrisi yang diperlukan pada proses penyembuhan. Dimulai dari hari ke 1 pada proses penyembuhan akan terbentuk makrofag yang akan memproduksi VEGF. Hari ke 3 sel progenitor endotel yang ada pada sirkulasi darah menuju ke jaringan granulasi untuk menjadi endotel matur yang akan memulai angiogenesis. Hari ke 7 menunjukkan jumlah pembuluh darah yang paling banyak karena sel endotel mengalami puncak proliferasi (Lawrence, 2006).

Saat ini telah ditemukan obat-obatan yang dapat digunakan untuk menyembuhkan ulkus traumatik. *Triamcinolone acetonide* yang diketahui memiliki efek antiinflamasi, antialergi dan analgesik paling umum digunakan untuk pengobatan tambahan dan



meringankan gejala-gejala terkait ulkus traumatikus. Penggunaan obat gel topikal ini kontraindikasi dengan infeksi jamur, virus, ataupun bakteri di rongga mulut dan tenggorokan karena pada masa infeksi aktif dapat menyebabkan imun menurun. Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa yaitu diantaranya iritasi, rasa gatal, panas, merah, infeksi sekunder, atrofi, striae, purpura pada area yang diobati (Fauzi *et al.*, 2014). Oleh karena itu diperlukan alternatif obat yang memiliki efek samping minimal untuk penyembuhan ulkus traumatik.

Tanaman telah banyak digunakan sebagai bahan untuk obat dikarenakan memiliki efek samping seminimal mungkin. Seluruh bagian dari tanaman memiliki nilai dalam penelitian karena sifat obat dan gizinya. Bagian dari tanaman salah satunya adalah getah. Getah dari tanaman telah banyak digunakan sebagai obat tradisional sejak diketahui bahwa getah mampu menginduksi pembekuan dan melarutkan zat dalam hemostasis manusia, penyembuhan luka dan aktivitas antimikroba. Tanaman yang mengandung banyak getah salah satunya adalah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*). Setiap bagian dari tanaman buah nangka telah diteliti dapat digunakan sebagai obat-obatan karena banyak mengandung bahan aktif yang bermanfaat. Getah buah nangka telah diteliti mengenai kandungan fitokimia secara signifikan dan efek antimikroba yang menunjukkan bahwa getah dapat diteliti lebih lanjut tentang produk alami bioaktif

yang dapat mengakibatkan pengembangan obat-obatan baru yang memenuhi kebutuhan terapi (Madhavi *et al.*, 2013).

Getah buah nangka memiliki kandungan bahan aktif antara lain fenol, flavonoid, tanin, protein, karbohidrat, glikosida dan alkaloid (Madhavi *et al.*, 2013). Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi, antibakteri, antivirus, analgesik dan antialergi. Flavonoid memperpendek waktu peradangan yang dapat menghambat penyembuhan luka (Hodek, 2002). Flavonoid mampu memperbaiki disfungsi endotel melalui mekanisme reendotelisasi. Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat diantaranya yaitu sebagai *astringent*, antidiare, antibakteri dan antioksidan. Alkaloid merupakan senyawa antibakteri (Desmiaty *et al.*, 2008).

Penggunaan obat intraoral berbentuk salep (obat topikal yang dioleskan) tidak begitu bermanfaat karena ketidakmampuan bahan ini untuk berikatan dengan mukosa membran. Obat topikal dengan sediaan gel lebih baik dan dapat diterima karena lebih mudah diaplikasikan. Sediaan gel akan tetap melekat pada mukosa cukup lama. Perlekatan obat yang cukup lama akan mempermudah penetrasi obat ke lesi dan melindungi lesi dari kontaminasi benda asing (BPOM, 2015). Getah buah nangka dapat memanfaatkan lebih

baik sebagai obat intraoral untuk ulkus traumatik dalam bentukan gel.

Penelitian yang dilakukan Stefanus (2015) bahwa gel topikal serbuk kering getah buah nangka yang digunakan sebagai antijerawat menggunakan manusia menunjukkan semua probandus mengalami perbaikan kondisi jerawat dengan penurunan tingkat keparahan jerawat. Penelitian yang dilakukan Siswanto (2015) bahwa gel getah buah nangka yang digunakan sebagai antibakteri menggunakan *Staphylococcus aureus* juga memperlihatkan hasil yang memuaskan. Hasil uji efektivitas secara in vitro sediaan gel efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Bahan aktif yang diperlukan untuk antijerawat dan antibakteri sama seperti bahan aktif yang diperlukan untuk antiinflamasi yaitu flavonoid dan alkaloid.

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik sehingga berpotensi untuk dikembangkan dalam bidang kesehatan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan yang akan dibahas dalam penelitian ini adalah :

Apakah gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dapat berpengaruh terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh penggunaan gel getah buah nangka dalam jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui jumlah pembuluh darah pada ulkus traumatik tikus putih yang diberi gel getah buah nangka dosis 0,5%, 1% dan 2% pada hari ke 3 dan hari ke 7.
2. Mengetahui jumlah pembuluh darah pada ulkus traumatik tikus putih yang tidak diberi gel getah buah nangka pada hari ke 3 dan hari ke 7.
3. Menganalisa pembuluh darah ulkus traumatik tikus putih yang tidak diberi gel getah nangka dengan ulkus traumatik tikus putih dosis 0.5%, 1% dan 2% pada hari ke 3 dan hari ke 7.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu kedokteran gigi dalam pemanfaatan getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian lebih lanjut dalam bidang kesehatan, khususnya tentang penyembuhan ulkus traumatik.

### **1.4.2 Manfaat Akademik**

Hasil penelitian dijadikan sebagai bahan pertimbangan untuk menciptakan suatu inovasi baru dalam pemanfaatan gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) untuk membantu terhadap jumlah pembuluh darah dalam penyembuhan ulkus traumatik.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Luka

##### 2.1.1 Definisi Luka

Menurut *wound healing society*, luka adalah kerusakan fisik yang dihasilkan dari terbuka atau hancurnya kulit yang menyebabkan terganggunya fungsi dan anatomi normal kulit (Nagori, 2011). Luka dapat disebabkan oleh operasi, pukulan, luka, bahan kimia, panas/dingin, gesekan/gaya geser, tekanan atau akibat penyakit, seperti ulkus atau karsinoma (Mikhailychenko, 2015). Luka merupakan suatu area yang terlokalisir dengan jaringan mengalami nekrosis sebagai akibat dari tekanan jangka waktu yang lama yang menyebabkan peningkatan tekanan kapiler (Suriadi, 2004). Luka menyebabkan hilangnya kontinuitas epitel dengan atau tanpa disertai hilangnya jaringan ikat yang mendasarinya (Nagori, 2011). Luka diikuti dengan penyembuhan luka yang merupakan pemulihan dari hilangnya kontinuitas sel-sel (Brunner & Suddarth, 2002).

Penyembuhan luka merupakan proses pergantian dan perbaikan fungsi jaringan yang rusak, penyembuhan luka melibatkan proses fisiologi. Proses penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, proliferasi dan remodeling (Delima, 2013). Penyembuhan juga diartikan sebagai fase respon inflamasi yang menyebabkan hubungan

anatomi dan fisiologis yang baru di antara elemen-elemen tubuh yang rusak. Luka dapat sembuh dengan baik apabila tidak mengalami gangguan multifaktor yang menyangkut keadaan sistemik (meliputi suplai pembuluh darah), kebersihan dan perawatan (Perdanakusuma, 2007).

### **2.1.2 Tahap Penyembuhan Luka**

Penyembuhan luka yang diharapkan memiliki waktu yang singkat, rasa nyeri minimal, nyaman, dan jaringan parut yang terbentuk minimal (Soni, 2012). Idealnya pada penyembuhan luka, dari segi anatomi, fisiologi dan penampilan jaringan yang luka kembali normal. Dasar prinsip penyembuhan luka yang baik pun meliputi kerusakan jaringan yang minimal, penyediaan perfusi jaringan yang adekuat dan oksigenasi, nutrisi yang cukup untuk penyembuhan luka (Reddy *et al.*, 2012).

Penyembuhan luka dapat dikategorikan berdasarkan prinsip kedalam beberapa bentuk, diantaranya :

- a. Penyembuhan Luka Intensi Pertama (Penyembuhan Primer)

Luka yang terjadi bersih dan tertutup. Penyembuhan berjalan cepat dan jaringan parut yang terbentuk minimal (Peterson, 2004). Jaringan yang hilang hanya sedikit, seperti pada luka bersih yang

dibuat pada insisi bedah, yaitu menyatukan kedua tepi luka berdekatan dan saling berhadapan (Morison, 2003).

b. Penyembuhan Luka Intensi Kedua (Penyembuhan Sekunder)

Luka terkait dengan cedera avulsi, infeksi lokal, dan luka terbuka. Penyembuhan luka lebih rumit dan terbentuk eksudat. Terbentuk jaringan granulasi dan jaringan ikat (Peterson, 2004). Luka terbuka kronis, seperti dekubitus dan ulkus tungkai, demikian pula dengan luka operasi yang dengan sengaja dibiarkan terbuka, seperti abses yang baru saja dilakukan drain yang dibiarkan terbuka (Morison, 2003).

c. Penyembuhan Luka Intensi Ketiga (Penyembuhan Tersier)

Penyembuhan tersier merupakan penyembuhan primer yang tertunda. Luka primer mengalami infeksi, terbuka dan dibiarkan tumbuh jaringan granulasi dan kemudian dijahit. Daerah sekitar granulasi akan mempunyai respon seperti adanya kontriksi dan retraksi pembuluh darah disertai dengan reaksi hemostasis dikarenakan agregasi trombosit bersamaan dengan benang fibrin. Jaringan granulasi akan membesar sampai memenuhi daerah yang ditinggalkan oleh jaringan yang rusak. Penyembuhan tersier biasanya mengakibatkan jaringan parut yang lebih luas dari penyembuhan primer atau sekunder. (Perdanakusuma, 2007; Peterson, 2004).



### 2.1.3 Fase Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka meliputi proses yang telah diatur dan saling tumpang tindih untuk meningkatkan integritas jaringan terlibat yang mengalami kerusakan. Komponen utama dalam penyembuhan luka adalah pembuluh darah disamping kolagen dan epitel. Makrofag merupakan sel yang bertanggung jawab atas pembentukan pembuluh darah. Fisiologi penyembuhan luka secara alami terdiri dari fase-fase utama seperti di bawah ini :

#### a. Fase Inflamasi

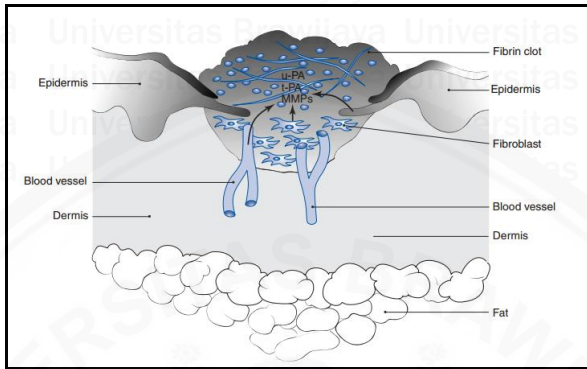
Fase ini dimulai sejak terjadinya luka sampai hari ketiga atau kelima. Segera setelah terjadinya luka, pembuluh darah yang rusak dan terputus mengalami konstiksi dan retraksi disertai reaksi hemostasis karena agregasi trombosit yang bersamaan dengan jala fibrin membekukan darah. Bekuan darah berfungsi sebagai penampung dari sitokin dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang dilepaskan.

Salah satu faktor pertumbuhannya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Proses hemostasis selanjutnya yaitu vasokonstriksi yang dimediasi salah satunya oleh prostaglandin. Meningkatnya permeabilitas pembuluh darah menyebabkan plasma darah dan sel mediator penyembuhan lainnya melewati dinding pembuluh darah. Hal tersebut berkorelasi dengan

manifestasi klinik dari fase inflamasi yaitu bengkak, kemerahan, panas dan nyeri. Sitokin keluar menuju luka yang dapat mempercepat neutrofil dan monosit menuju luka. Monosit aktif menjadi Makrofag. Proses mikrodebridemen luka terjadi selanjutnya yang telah diprakarsai oleh neutrofil. Makrofag mengatur proses penyembuhan diantaranya meningkatkan angiogenesis, jumlah epitel dan jumlah fibroblast (Peterson, 2004).

b. Fase Poliferasi

Sitokin dan faktor pertumbuhan yang disekresikan selama fase inflamasi menstimulasi fase poliferasi secara berturut-turut. Dimulai dari hari ke 3 setelah terbentuk luka sampai minggu ke tiga. Tahap pertama yang penting yaitu pembentukan mikrosirkulasi untuk mensuplai oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk regenerasi jaringan. Pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) itu berasal dari vaskular yang terputus didukung oleh hipoksia dan juga faktor pertumbuhan terutama VEGF, FGF-2, dan TGF- $\beta$ . Pada waktu yang bersamaan fibroblast migrasi menuju luka yang dipicu oleh sitokin dan faktor pertumbuhan. Fibroblast mulai mensintesis *Extracellular matrix* (ECM) baru dan kolagen tipe III yang immature. Di permukaan dermal luka terbentuk jaringan epitel yang baru (reepithelisasi) (Peterson, 2004).



**Gambar 2.1 Sitokin dan Growth Factor Berperan Penting untuk Proses Poliferasi (Sumber : Peterson,2004)**

### c. Fase remodeling

Fase Poliferasi secara progresif digantikan oleh progresif remodeling dan penguatan dari jaringan skar yang immature. Dapat terjadi selama bertahun-tahun. Proses metabolisme dari penyembuhan luka mulai menurun (Peterson, 2004).

## 2.2 Ulkus Traumatik

### 2.2.1 Definisi

Ulkus atau Ulser didefinisikan sebagai suatu kerusakan lapisan epitel yang sering ditemukan di rongga mulut (*Regezi et al*, 2012). Ulkus traumatik adalah luka yang terjadi pada mukosa rongga mulut bersifat akut atau kronis yang sering terjadi (Neville, 2016). Ulkus Traumatik merupakan ulkus tunggal yang disebabkan oleh

trauma, dapat berupa trauma fisik/mekanik, termal, maupun trauma kimia (Greenberg, 2008).

### 2.2.2 Ulkus Trauma Mekanik

Ulkus Traumatik paling sering terjadi akibat dari trauma mekanik sederhana secara tidak sengaja. Biasanya terjadi pada regio dimana dapat terjebak oleh gigi-gigi seperti bibir bawah, lidah, dan mukosa bukal. Pada bayi dapat terbentuk ulkus pada lidah anterior akibat trauma mekanik dari *neonatal teeth* yang dikenal sebagai *Riga-Fede disease*. Trauma mekanik dari penggunaan gigi tiruan pun dapat menyebabkan ulkus traumatik yang bersifat akut maupun kronis. Ulkus trauma mekanik pun dapat disebabkan oleh iatrogenik, penggunaan alat-alat kedokteran gigi pada proses diagnosa maupun perawatan. (Laskaris, 2011 ; Neville, 2016 ; Regezi, 2012).



**Gambar 2.2** Ulkus Traumatik pada Bibir Bawah (Sumber : Laskaris, 2011)

### **2.2.3 Ulkus Trauma Termal**

Ulkus intraoral karena suhu tinggi atau panas jarang terjadi. Sensasi *pizza burn* dapat disebabkan oleh keju panas yang menempel di palatum. Iatrogenik, penggunaan material cetakan thermoplastic dapat menyebabkan timbulnya ulkus traumatik (Regezi, 2012).

### **2.2.4 Ulkus Trauma Kimia**

Bahan kimia dapat menimbulkan ulkus rongga mulut karena sifat asam dan alkalimya atau karena kemampuan iritasi lokal atau alergi. Penggunaan aspirin maupun penggunaan bahan medikasi lubang gigi yang mengandung fenol dapat menyebabkan iatrogenik ulkus rongga mulut. Penggunaan bahan kimia etsa dan hidrogen peroksida pun dapat menyebabkan ulkus (Regezi, 2012).

### **2.2.5 Proses Penyembuhan Ulkus Traumatik**

Proses penyembuhan luka salah satunya ulkus traumatik pada jaringan lunak rongga mulut berlangsung lebih cepat tanpa munculnya jaringan parut karena proses proliferasi berlangsung cepat sehingga restorasi integritas jaringan segera terjadi. Ulkus Traumatik tanpa diobati dapat sembuh sendiri dalam waktu 10-14 hari (Coulthard dkk., 2013).

## **2.3 Pembuluh Darah**

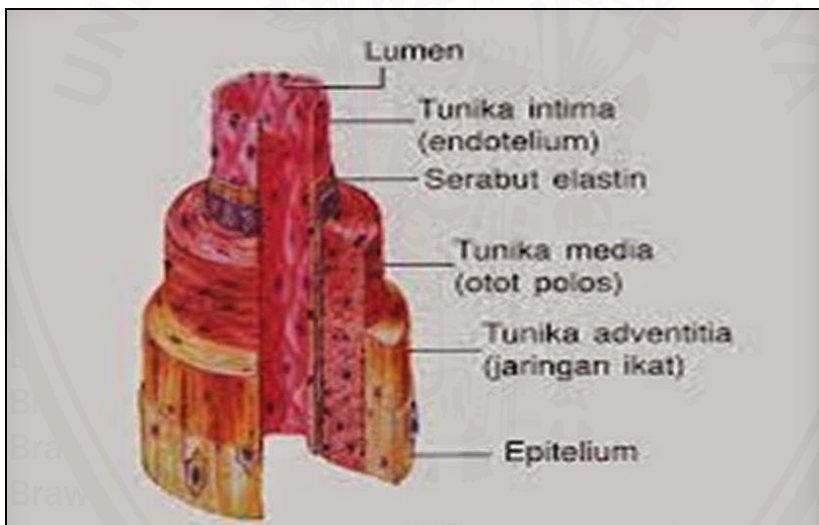
### **2.3.1 Definisi Pembuluh Darah**

Pembuluh darah merupakan jaringan yang terbentuk dalam suatu proses yaitu angiogenesis. Terjadinya angiogenesis distimulasi dan diawali oleh faktor stimulasi yaitu VEGF pada pembentukan pembuluh darah baru yang disebut sebagai neovaskularisasi (Carranza, 2006). Anigogenesis terjadi bersamaan dengan fibroplasia dan saling bergantung satu sama lain. Pembentukan pembuluh darah baru merupakan faktor yang penting pada tingkat sel. Proses ini merupakan proses proliferasi endothel yang membentuk jaringan vaskuler penunjang semua kebutuhan sel selama proses penyembuhan luka (Peterson, 2004).

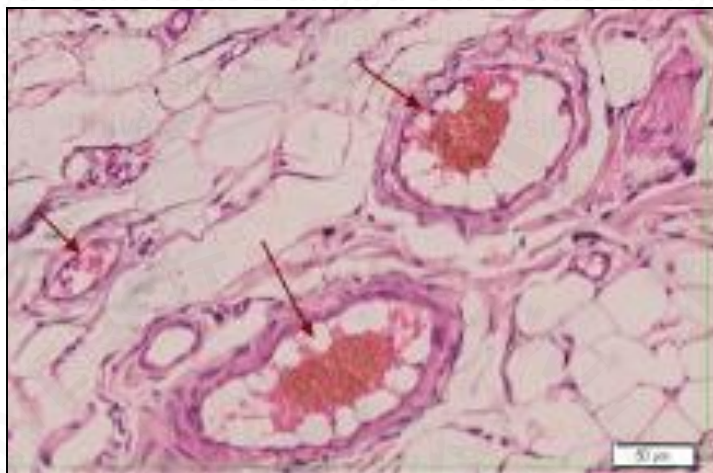
### **2.3.2 Anatomi Pembuluh Darah**

Pembuluh darah memiliki dinding. Dinding pembuluh darah terdiri dari 3 bagian lapisan, yaitu lapisan terdalam (tunik intima), lapisan tengah (tunika media), dan lapisan terluar (tunika adventisia). Tunika intima terdiri dari selapis sel endotel yang bersentuhan langsung dengan darah yang berada di lumen, dan membrane basalis berupa selapis jaringan elastin berpori. Tunika media terdiri dari sel-sel otot polos, jaringan elastin, peptidoglikan, glikoprotein, dan jaringan kolagen. Tunika adventisia terdiri dari jaringan ikat. Dalam dinding kapiler pembuluh darah, tidak didapatkan lagi lapisan tunika media dan yang ada hanyalah lapisan sel endotel (Baraas F., 2006 ; Guyton,2000).

Lapisan terdalam dari tunika intima terdiri dari selapis sel endotel. Sel ini berbentuk pipih, polygonal dengan ukuran sekitar  $10 \times 50 \mu\text{m}$  dan tebalnya sekitar  $1-3 \mu\text{m}$ , dengan sumbu panjang sel sejajar dengan aliran darah. Sel endotel berfungsi mengatur aliran darah dan memiliki kemampuan luar biasa dalam mengadaptasikan dirinya, secara jumlah maupun mengatur untuk tujuan memenuhi kebutuhan lokal. Disamping itu apabila sel endotel rusak akan mudah diganti dengan adanya VEGF (Baraas F., 2006).



**Gambar 2.3 Dinding Pembuluh Darah (Sumber : Guyton, 2000)**



**Gambar 2.4 Pembuluh Darah pada Luka Pewarnaan HE Perbesaran 400x (Sumber : Retty, 2013)**

### **2.3.3 Angiogenesis**

Angiogenesis adalah proses pertumbuhan pembuluh darah baru yang bias disebut juga dengan neovaskularisasi (Falanga, 2007). Pembentukan pembuluh darah baru merupakan faktor yang berperan dalam tikatan sel. Proses ini merupakan proses proliferasi endotel yang terus menerus membentuk jaringan vaskuler yang menunjang semua kebutuhan sel selama fase penyembuhan luka (Carranza, 2006). Neovaskularisasi juga meliputi pertumbuhan endotel pada jaringan sekitarnya, migrasi distal dari endotel menghadap sumber angiogenik dengan mitosis proksimal, proliferasi sel endotel, pembentukan lumen (kanalisasi), anastomosis dengan tunas endotel lainnya yaitu pembentukan simpul, perkembangan sirkulasi serta



maturasi dan evolusi saluran-saluran dengan segmen-segmen arteri dan vena. Proses pembentukan pembuluh darah baru juga merupakan suatu proses dimana kapiler-kapiler pembuluh darah yang baru tumbuh atau pembentukan jaringan baru (*granulation tissue*) secara klinis akan tampak kemerahan pada daerah luka (Brunner & Suddarth, 2002).

Proses dikeluarkannya faktor pertumbuhan (*growth factor*) oleh daerah yang mengalami injuri, baik diproduksi oleh makrofag ataupun sel lain merupakan awal dari proses pembentukan pembuluh darah. *Angiogenic growth factor* (AGF) akan berkaitan dengan reseptor pada pembuluh darah (*parent vessels*). Ikatan antara faktor pertumbuhan dengan reseptornya akan mengaktifasi sinyal pertumbuhan pada sel endotel. Sel endotel yang aktif akan memproduksi enzim proteolitik yang dapat menghancurkan membran basal yang mengelilingi *parent vessels*. Sel endotel akan berpoliferasi dan membentuk cabang menembus membran basal serta bermigrasi menuju daerah luka menggunakan molekul adhesi permukaan sel yang disebut integrins. Proses perjalanan menuju daerah luka, enzim MMPs (Matrix metalloproteinase) akan melarutkan jaringan matrix disekitarnya di bagian depan tunas pembuluh darah. Tunas vaskular akan membentuk kanal tubular untuk membentuk *vascular loops* yang akan berkembang menjadi

ujung vena dan ujung arteri. Pembuluh darah akan mengalami maturasi dan menarik *mural cells* (sel otot polos dan *pericytes*) untuk menstabilkan struktur vaskular dan darah akan mulai mengalir pada pembuluh darah yang sudah stabil (William, 2003).

### **2.3.4 Fungsi Pembuluh Darah**

Pembuluh darah memiliki peranan penting untuk memberikan nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi. Pembuluh darah juga memiliki peranan untuk menghantarkan sel-sel radang yang dibentuk pada sumsum tulang hingga mendekati jaringan yang terluka hingga sel radang tersebut bermigrasi menuju luka. Pembuluh darah akan membentuk tunas-tunas pembuluh darah baru yang nantinya berkembang menjadi percabangan baru di daerah jaringan yang terluka. Tunas-tunas pembuluh darah muncul oleh aktivitas mitosis pada sel-sel endotel pembuluh darah tua diikuti oleh migrasinya ke arah luka. Proses seluler penting pada fase penyembuhan luka adalah proliferasi sel endotel. Pembentukan pembuluh darah baru pada proses penyembuhan mencapai puncaknya pada hari ke-7 (Bayu et., al., 2010).

## **2.4 Getah Buah Nangka**

### **2.4.1 Definisi**

Nangka merupakan salah satu tanaman buah yang sudah lama dibudidayakan manusia. Tanaman ini termasuk golongan tanaman tropis sehingga penyebaran dan pengembangannya lebih banyak ditemukan di daerah yang beriklim tropis. Masa berbunga

angka adalah sepanjang tahun. Di Indonesia pohon angka dapat tumbuh hampir di setiap daerah. Tanaman tumbuh dengan cepat, mampu menghasilkan buah yang banyak, regenerasinya relative mudah, dapat ditanam bersamaan dengan tanaman lain dan dapat mencegah erosi. Karena dapat mencegah erosi, maka tanaman angka termasuk sebagai salah satu tanaman penghijauan (Balgia, 2011).

Tanaman angka merupakan salah satu jenis tanaman buah tropis yang multifungsi dan dapat ditanam di daerah tropis dengan ketinggian kurang dari 1.000 meter di atas permukaan laut yang berasal dari India Selatan. Menurut Sunarjo (2008), ada dua macam angka, yakni *Artocarpus heterophyllus Lamk* atau *Artocarpus integer (Thumb) Merr* yang biasa disebut angka (Gambar 2.5) dan *Artocarpus champeden (Lour) Stokes* atau *Artocarpus integrifolia Lf.* yang biasa disebut cempedak. Cempedak mempunyai bulu kasar pada daunnya serta beraroma harum spesifik dan tajam, sedangkan angka tidak.

Kedudukan taksonomi tanaman angka menurut Baligia (2011), adalah sebagai berikut :

*Kingdom* : *Plantae*

*Divisi* : *Spermatophyta*

*Sub-divisi* : *Angiospermae*

*Kelas* : Dicotyledonae  
*Ordo* : Morales  
*Famili* : Moraceae  
*Genus* : Artocarpus  
*Spesies* : Artocarpus heterophyllus



**Gambar 2.5 Buah Nangka (Sumber : Wicaksono, 2013)**

#### **2.4.2 Morfologi**

Pohon nangka memiliki tinggi 10-15 m. Pohon nangka memproduksi buah yang terbesar di dunia. Pohon nangka dapat tumbuh dimana-mana. Satu pohon dapat memproduksi 10 sampai 200 buah. Batangnya tegak, berkayu, bulat, kasar dan berwarna hijau kotor. Daun nangka tunggal, berseling, lonjong, memiliki tulang daun yang menyirip, daging daun tebal, tepi rata, ujung runcing,

panjang 5-15 cm, lebar 4-5 cm, tangkai panjang lebih kurang 2 cm dan berwarna hijau. Bunga nangka merupakan bunga majemuk yang berbentuk bulir, berada di ketiak daun dan berwarna kuning. Bunga jantan dan betinanya terpisah dengan tangkai yang memiliki cincin, bunga jantan ada di batang baru di antara daun atau di atas bunga betina. Buah berwarna kuning ketika masak, oval, dan berbiji coklat muda (Balgia, 2011).

#### **a. Akar**

Tanaman nangka memiliki akar berbentuk tunggang. Namun juga memiliki akar cabang yang ditumbuhi bulu yang sangat banyak. Akar tanaman nangka ini dapat menembus permukaan tanah hingga kedalaman 10-15 meter. Selain itu, akar tanaman ini berguna untuk menyokong pertumbuhannya hingga kuat dan berdiri kokoh (Rita Purwanti, 2015).

#### **b. Batang**

Batang pada tanaman nangka merupakan pohon yang berkayu keras, yang berbentuk bulat, silindris, dan berdiameter sampai sekitar 1 meter. Mempunyai tajuk yang padat dan lebat, dan juga melebar serta membulat apabila di tempat terbuka (Rita Purwanti, 2015).

### c. Daun

Daun pada tanaman Nangka merupakan daun tunggal (*folium komplek*) dan berbentuk bulat memanjang (*oblongus*). Memiliki ujung daun (*apex folii*) berbentuk meruncing (*acuminatus*), memiliki tepi daun (*margo folii*) berbentuk rata (*integer*), serta memiliki tulang daun (*nervatio/ veneratio*) bertulang menyirip (*penninervis*). Selain itu, memiliki daging daun (*intervenum*) yang tipis lunak (*herbaceus*), dan juga permukaan atas daun licin (*laevis*) dan mengkilap (*nitidus*) dengan warna hijau tua. Sedangkan permukaan bawah daun kasar (*scaler*) dan berwarna hijau muda. Daun pada tanaman nangka juga memiliki daun penumpu yang berbentuk segitiga dengan warna kecoklatan (Rita Purwanti, 2015).

### d. Bunga

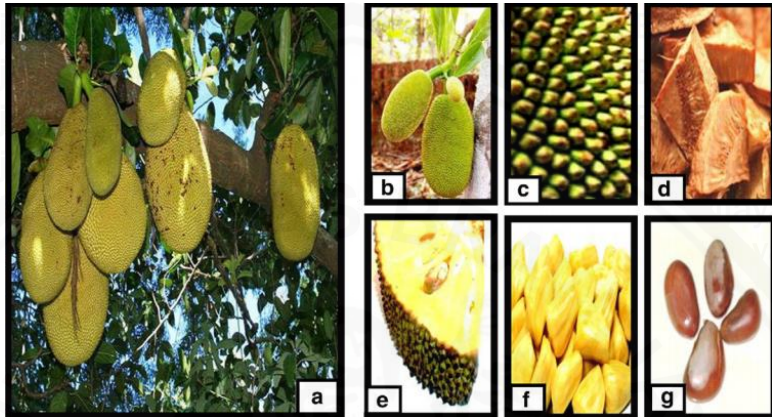
Bunga pada tanaman nangka merupakan bunga berumah satu (*monoecious*). Artinya, dalam satu tanaman terdapat bunga jantan dan juga bunga betina. Bunga ini muncul pada ketiak daun yang pendek dan khusus, yang tumbuh pada sisi batang atau cabang tua. Bunga jantan ini memiliki ciri khas berbentuk gada yang membengkok dan berwarna hijau tua. Sedangkan bunga betina memiliki bentuk silindris dan pipih. Pada Tanaman Nangka ini, proses pembuahan sering terjadi pada kelopak bunga (*calyx*) dan benang sari (*stamen*). Biasanya dalam proses penyerbukan dibantu oleh angin dan juga binatang sekitar (Rita Purwanti, 2015).

#### **e. Buah**

Buah pada tanaman nangka merupakan buah majemuk (*syncarp*) dan berbentuk gelendong memanjang. Buah nangka dapat mencapai ukuran panjang 36 inci dengan diameter dapat mencapai 20 inci. Sisi luar buah membentuk duri pendek yang lunak. Daging buah yang sesungguhnya merupakan perkembangan dari tenda bunga. Daging Buah ini berwarna kuning keemasan apabila telah masak, berbau harum-manis, berdaging, dan kadang-kadang berisi cairan (*nektar*) yang manis. Namun ketika buah nangka masih muda, buahnya berwarna putih dan coklat, biasanya dimanfaatkan untuk sayuran. Buah nangka ini tumbuh pada batang dan juga percabangan. Di dalam buah nangka, terdapat dami – dami yang sebetulnya itu adalah buah nangka yang tidak diserbuki (Balgia, 2011 ; Rita Purwanti, 2015).

#### **f. Biji**

Biji pada tanaman nangka memiliki bentuk bulat memanjang dan ada juga yang bulat telur. Memiliki warna keabu - abuan, dan juga terdiri dari lapisan luar yang tipis dan lapisan dalam yang tebal serta berwarna putih. Selain itu, biji nangka ini diselimuti daging tebal berwarna kekuningan hingga kuning pekat, serta terdapat keping biji yang tidak setangkup (Rita Purwanti, 2015).



**Gambar 2.6 Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) (Sumber : Baliga, 2011)**

- Keterangan :**
- a.** Buah nangka dengan variasi ukuran
  - b.** Buah nangka dengan variasi tingkat kematangan
  - c.** Buah nangka dengan aspek berbentuk kerucut
  - d.** Buah nangka mentah
  - e.** Buah nangka matang
  - f.** Buah nangka yang siap untuk dimakan
  - g.** Biji buah nangka

### **2.4.3 Syarat Tumbuh**

Untuk keberhasilan penanaman pohon nangka perlu diperhatikan ketiga (3) hal dibawah ini, yakni:



### **a. Iklim**

Angin berperan dalam membantu penyerbukan bunga pada tanaman nangka. Pohon nangka cocok tumbuh di daerah yang memiliki curah hujan tahunan rata-rata 1.500-2.500 mm dan musim keringnya tidak terlalu keras. Nangka dapat tumbuh di daerah kering yaitu di daerah-daerah yang mempunyai bulan-bulan kering lebih dari 4 bulan. Sinar matahari sangat diperlukan nangka untuk memacu fotosintesa dan pertumbuhan, karena pohon ini termasuk intoleran. Kekurangan sinar matahari dapat menyebabkan terganggunya pembentukan bunga dan buah serta pertumbuhannya. Rata-rata suhu udara minimum 16-21 derajat C dan suhu udara maksimum 31- 31,5 derajat C. Kelembaban udara yang tinggi diperlukan untuk mengurangi penguapan (Nanda Oktara, 2014).

### **b. Media Tanam**

Pohon nangka dipelihara di berbagai tipe tanah, tetapi lebih menyukai aluvial, tanah liat berpasir/liat berlempung yang dalam dan beririgasi baik. Umumnya tanah yang disukai yaitu tanah yang gembur dan agak berpasir. Pohon ini hidup pada tanah tandus sampai subur dengan kondisi reaksi tanah asam sampai alkalis. Bahkan pada tanah gambut pun pohon ini dapat tumbuh dan menghasilkan buah. Pohon nangka tahan terhadap pH rendah (tanah masam) dengan pH

6,0-7,5, tetapi yang optimum pH 6–7. Kedalaman air tanah yang cocok bagi pertumbuhan nangka adalah 1-2 m atau antara 1-2.5 m. Karena perakarannya sangat dalam, maka sebaiknya ditanam pada tanah yang cukup tebal lapisan atasnya kira-kira 1 m (Nanda Oktara, 2014).

### **c. Ketinggian Tempat**

Pohon nangka dapat tumbuh dari mulai dataran rendah sampai ketinggian tempat 1.300 m dpl. Namun ketinggian tempat yang terbaik untuk pertumbuhan nangka adalah antara 0-800 m dpl (Nanda Oktara, 2014).

#### **2.4.4 Kandungan Getah Buah Nangka**

Daun tanaman ini di rekomendasikan oleh pengobatan ayurveda sebagai obat antidiabetes karena ekstrak daun nangka memberi efek hipoglikemi (Candrika, 2006). Selain itu daun pohon nangka juga dapat digunakan sebagai pelancar ASI, borok (obat luar), dan luka (obat luar). Daging buah nangka muda (tewel) dimanfaatkan sebagai makanan sayuran yang mengandung albuminoid dan karbohidrat. Sedangkan biji nangka dapat digunakan sebagai obat batuk dan tonik (Balgia, 2011). Biji nangka dapat diolah menjadi tepung yang digunakan sebagai bahan baku industri makanan (bahan makan campuran). Khasiat kayu sebagai antispasmodic dan sedative, daging buah sebagai ekspektoran, daun sebagai laktagog. Getah kulit kayu juga telah digunakan sebagai obat

demam, obat cacing dan sebagai antiinflamasi. Pohon nangka dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Kandungan kimia dalam kayu adalah morin, sianomaklurin (zat samak), flavon, dan tannin. Selain itu, dikulit kayunya juga terdapat senyawa flavonoid yang baru, yakni morusin, artonin E, sikloartobilosanton, dan artonol B (Ersam, 2001). Bioaktivitasnya terbukti secara empirik sebagai antikanker, antivirus, antiinflamasi, diuretik, dan antihipertensi (Ersam, 2001).

#### **2.4.5 Kandungan Zat Aktif Ekstrak Getah Buah Nangka**

Hasil analisis kuantitatif fitokimia dan biokimia menunjukkan bahwa getah buah nangka mengandung zat aktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, protein, karbohidrat, dan glikosida dalam jumlah yang cukup banyak. Dicampur dengan cuka, getah buah nangka dapat menyembuhkan abses, gigitan ular dan pembengkakan kelenjar. Getah buah nangka pun dapat digunakan sebagai antibakteri karena mengandung methanol, etanol, dan klorofom (Madhavi, 2013).

#### **Senyawa Flavonoid**

Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar. Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga pastilah ditemukan pula pada setiap telaah ekstrak tumbuhan. Dalam

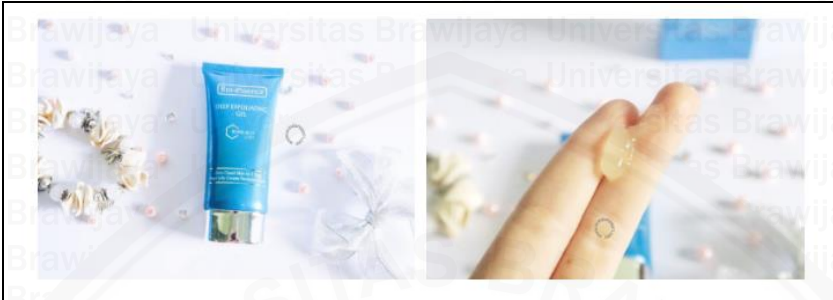
tumbuhan, flavonoid terdapat dalam berbagai struktur. Semuanya mengandung 25 atom karbon dalam inti dasarnya, yang tersusun dalam konfigurasi C<sub>6</sub> – C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub> yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh satuan tiga karbon yang dapat atau tak dapat membentuk cincin ketiga (Eko Cahyono, 2010).

#### **2.4.6 Manfaat Getah Buah Nangka**

Sejak dulu tumbuhan nangka banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia. Getah dari buah nangka ini dapat digunakan sebagai lem, kayu akar, setelah dijemur dan diremas, airnya dapat diminum untuk menghentikan murus darah (Erwin, 2001). Getah buah nangka bermanfaat untuk pengobatan. Penelitian telah dilakukan untuk membuktikan bahwa getah buah nangka dapat digunakan sebagai antibakteri dan antijamur (Madhavi, 2013).

#### **2.5 Gel**

Gel merupakan suatu sediaan semisolid mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid yang mempunyai kekuatan yang disebabkan jaringan material saling berikatan pada fase terdispersi. Gel bermanfaat pada pengobatan karena kemampuan bahan ini untuk berikatan dengan mukosa membran. Obat topikal dengan sediaan gel lebih baik dan dapat diterima karena lebih mudah diaplikasikan. Sediaan gel akan tetap melekat pada mukosa cukup lama. Perlekatan obat yang cukup lama akan mempermudah penetrasi obat ke lesi dan melindungi lesi dari kontaminasi benda asing (BPOM, 2015).



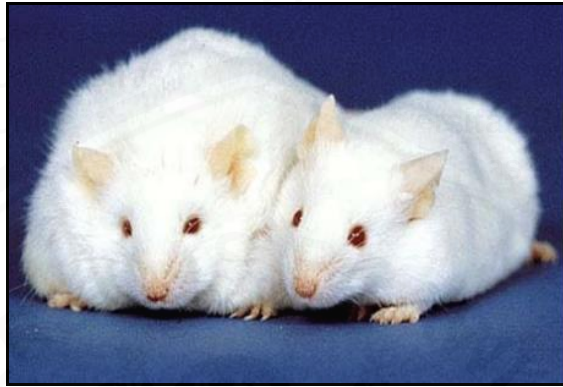
**Gambar 2.7 Gel (Windana, 2016)**

## 2.6 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Sifat-sifat yang dimiliki tikus atau rat (*Rattus Norvegicus*) antara lain mudah dipelihara dan relatif sehat, sehingga memenuhi kriteria sebagai hewan percobaan di dalam suatu penelitian. Tikus yang digunakan secara luas di dalam penelitian laboratorium adalah tikus putih yang berasal dari Asia Tengah (Sudrajat, 2008).

Pada sistematika taksonomi hewan, *rattus norvegicus* diklasifikasikan sebagai berikut :

<i>Kerajaan</i>	:	<i>Animalia</i>
<i>Filum</i>	:	<i>Chordata</i>
<i>Kelas</i>	:	<i>Mammalia</i>
<i>Ordo</i>	:	<i>Rodentia</i>
<i>Subordo</i>	:	<i>Myomorpha</i>
<i>Keluarga</i>	:	<i>Muridae</i>
<i>Genus</i>	:	<i>Rattus</i>
<i>Spesies</i>	:	<i>norvegicus</i>



**Gambar 2.8 Tikus *Rattus norvegicus* Galur Wistar (Husaeni, 2008)**

### **2.6.1 Galur tikus**

Galur atau varietas tikus yang memiliki ciri khas tertentu antar lain galur *Sprague-Dawley* dengan ciri-ciri berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang daripada badannya. Galur wistar dengan ciri-ciri kepala besar, telinga panjang dan ekor yang lebih pendek; *Long-Evans* bercirikan ukuran lebih kecil daripada tikus putih serta memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan; serta galur *inbred* (Sudrajat, 2008).

### **2.6.2 Penggunaan tikus percobaan dalam penelitian**

Tikus merupakan salah satu alasan pengguna hewan-hewan ini dalam penelitian berbasis percobaan nutrisi. Penelitian menggunakan tikus percobaan akan bermanfaat jika digunakan dalam demonstrasi fisiologi dan farmakologi. Anatomi dan fisiologis

tikus mendukung suatu penelitian percobaan nutrisi dengan menggunakan metode *ad libitum*. Ada dua sifat yang membedakan tikus dari hewan percobaan lain, yaitu bahwa tikus tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus yang bermuara ke dalam lambung, serta tidak memiliki kantong empedu. Pernyataan yang hampir sama dikemukakan bahwa karakteristik tikus yaitu : (1) tidak memiliki kantung empedu (*gall blader*), (2) tidak dapat memuntahkan kembali isi perutnya, (3) tidak pernah berhenti tumbuh, namun kecepatannya akan menurun setelah berumur 100 hari (Sudrajat, 2008).

Penelitian menggunakan tikus percobaan harus memenuhi aspek kenyamanan hewan percobaan selama masa penelitian, hal tersebut dilakukan untuk meminimalkan bias lingkungan penelitian terhadap hewan percobaan. Kandang tikus harus berlokasi pada tempat yang bebas dari suara ribut dan terjaga dari asap industri atau polutan lainnya. Kandang harus cukup kuat, tidak mudah rusak, terbuat dari bahan yang mudah dibongkar, mudah dibersihkan dan mudah dipasang kembali. Kandang harus tahan gigitan, hewan tidak mudah lepas, tetapi hewan harus tampak jelas dari luar. Alas kandang selalu kering dan tidak berbau untuk mencegah gangguan respirasi, serta alat-alat dalam kandang dibersihkan 1-2kali/minggu. Suhu kandang yang ideal berkisar antar 18-27<sup>0</sup> C dan kelembaban

berkisar antara 40-70%. Cahaya harus diusahakan agar terdapat keadaan 12 jam terang dan 12 jam gelap (Sudrajat, 2008).

Tikus tergolong hewan yang makan pada malam hari (*nocturnal*) dan tidur pada siang hari. Kualitas makanan tikus merupakan faktor penting yang mempengaruhi kemampuan tikus mencapai potensi genetik untuk tumbuh, berbiak serta aktifitas hidup sehari-hari. Makanan tikus tidak berbeda seperti hewan percobaan lainnya yang membutuhkan protein, lemak, energi serta mineral. Tikus mengkonsumsi makanan dalam sehari tiap ekor berkisar 12-20 g dan konsumsi minum 20-45 ml air (Sudrajat, 2008).

Sebelum penelitian dilakukan, beberapa sifat yang dimiliki oleh tikus percobaan perlu diketahui. Sifat tersebut salah satunya adalah nilai fisiologis dari tikus percobaan tersebut. Tabel di bawah ini menyajikan beberapa nilai biologis dan fisiologis tikus percobaan yang menunjang kebutuhan penelitian.



**Tabel 2.1 Nilai Biologis dan Fisiologis Tikus**

<b>Kriteria</b>	<b>Nilai</b>
Temperatur tubuh ( $^{\circ}\text{C}$ )	35,9-37,5
Konsumsi makanan (g/100 g bobot badan/hari)	10
Konsumsi air minum (ml/100 g bobot badan/hari)	10-12
Jumlah pernapasan (/menit)	70-115
Detak jantung (/menit)	250-450
Trigliserida (mg/dl)	26-145

**(Sumber : Sudrajat, 2008)**

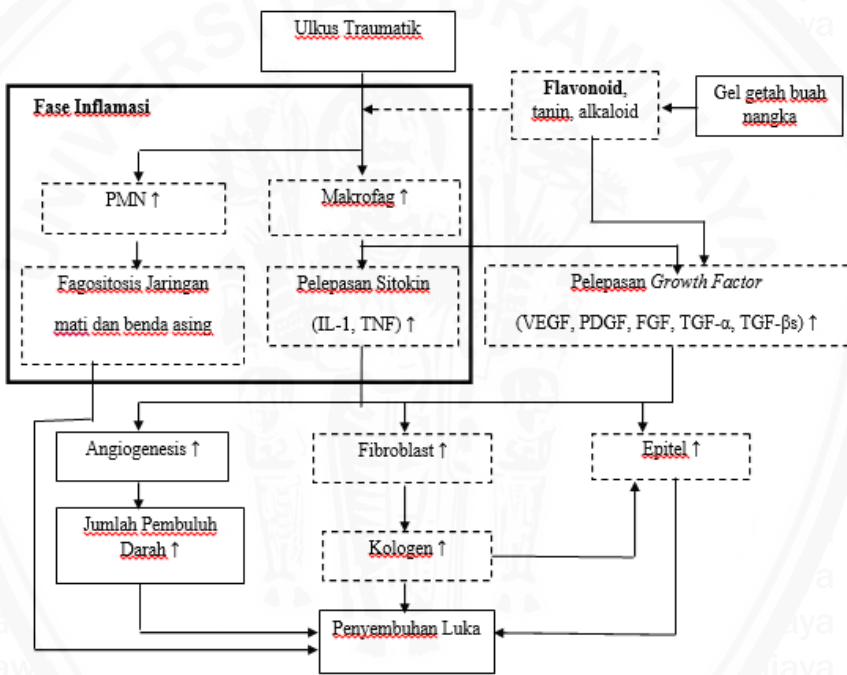
Konsentrasi TPC normal pada tikus adalah 40-130 mg/dl dan trigliserida darah normal 26-145 mg/dl. Jika dianalogikan dengan manusia, apabila konsentrasi total darah tikus meningkat ~20% maka dapat dikatakan bahwa tikus tersebut mengalami hiperkolesterolemia. Peningkatan kolesterol plasma juga dipengaruhi oleh jenis lemak yang ada dalam diet. Hal ini dapat dihubungkan dengan berbagai studi mengenai diet yang berhubungan dengan kolesterolemia yang telah dikemukakan bahwa, lemak jenuh akan meningkatkan kolesterol sedangkan lemak tidak jenuh akan menurunkannya (Purnamaningsih, 2001; Sudrajat, 2008).



**BAB III**

**KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS**

**3.1 Kerangka Konsep**



Keterangan :

- : Variable yang diteliti
- : Variable yang tidak diteliti
- : Mempengaruhi
- : Mempercepat

Pada ulkus traumatikus, sesaat setelah terjadinya luka, akan terjadi beberapa proses menuju penyembuhan. Proses penyembuhan ulkus terdiri dari 3 fase, yaitu fase inflamasi, poliferasi dan maturasi. Salah satu sel inflamasi yang mempunyai peranan penting dalam proses penyembuhan luka adalah makrofag. Makrofag meregulasi *growth factor* seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang menyebabkan sekresi proteinase oleh sel endothelial yang dapat memulai pendegradasian membrane basal, merangsang migrasi sel endothelial dan poliferasi untuk pembentukan pembuluh darah baru (Lawrence, 2006).

Gel getah buah nangka memiliki kandungan bahan aktif antara lain fenol, flavonoid, tanin, protein, karbohidrat, glikosida dan alkaloid. Fungsi dari berbagai bahan aktif tersebut khususnya flavonoid, tanin, dan alkaloid adalah meningkatkan jumlah makrofag yang akan mempengaruhi pelepasan sitokin dan *growth factor*. Pelepasan sitokin dan *growth factor* akan memperpendek durasi proses inflamasi, meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis meningkat) pada luka sehingga suplai oksigen dan nutrisi lebih banyak, membantu pembentukan sel-sel fibroblas, serta memperkuat dan mempercepat pertumbuhan kolagen dan epitel. Flaonoid, tanin, dan alkaloid pun akan meningkatkan PMN untuk fagositosis jaringan mati dan benda asing. Flavonoid pun mampu memperbaiki disfungsi endotel melalui mekanisme reendotelisasi.

Hal tersebut akan mempercepat proses penyembuhan luka yang terjadi (Lawrence, 2006; Yosaphat, 2012).

### **3.2 Hipotesis Penelitian**

Gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dapat berpengaruh terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).



## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan desain yang digunakan berupa *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok secara random, dengan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I (K) merupakan kelompok kontrol yang diberikan pembawa gel tanpa getah, sementara kelompok II (P1), III (P2), dan IV (P3) merupakan kelompok perlakuan yang diberi gel getah buah nangka secara topikal dengan dosis 0,5%, 1%, dan 2%. Perlakuan diberikan sehari 2 kali setiap harinya selama 3 dan 7 hari. Kemudian jaringan diobservasi dan dibandingkan pengaruh gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darahnya.

#### 4.2 Sampel Penelitian

##### 4.2.1 Pemilihan Binatang Coba dan Teknik Randomisasi

###### 4.2.1.1 Kriteria Inklusi

Sampel penelitian dipilih berdasarkan ketentuain kriteria inklusi, yaitu:

- a. Tikus putih strain wistar
- b. Berkelamin jantan
- c. Usia 2,5-3 bulan
- d. Berat badan 250-300 gram
- e. Sehat, yang ditandai dengan gerakannya yang aktif, mata jernih, bulu yang tebal dan berwarna putih mengkilap

#### 4.2.1.2 Kriteria Eksklusi

Sampel penelitian dipilih berdasarkan ketentuan kriteria eksklusi, yaitu:

- a. Tikus yang pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya.
- b. Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung

#### 4.2.2 Estimasi Jumlah Pengulangan

Jumlah sampel pada penelitian, setiap tikus mendapatkan perlakuan berbeda dalam rongga mulut, yaitu dibagi menjadi 4 perlakuan (K, P1, P2, dan P3). Penelitian ini menggunakan *2 time series* yaitu hari ke 3 dan ke 7. Menurut Hanafilah tahun 2005, jumlah sampel tiap perlakuan didapatkan dari rumus  $(t - 1)(r - 1) \geq 15$ , dengan  $t$  adalah jumlah perlakuan dan  $r$  adalah jumlah sampel yang diperlukan disetiap perlakuan. Dari rumus tersebut maka diperoleh hasil perhitungan :

$$(t - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$(4 \text{ perlakuan} \times 2 \text{ time series} - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$(8 - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$7(r - 1) \geq 15$$

$$7r - 7 \geq 15$$

$$7r \geq 22$$

$r \geq 3,14 \approx 4+1 = 5$  (untuk menghindari berkurangnya subjek akibat tikus mati sebelum dan/atau selama diberi perlakuan)

Sampel yang digunakan adalah 5 tikus untuk setiap kelompok perlakuan. Total tikus yang akan digunakan pada penelitian ini sejumlah 4 (perlakuan) x 2 (hari pengamatan) x 5 (tikus yang dibedah setiap *time series*) = 40 tikus. Maka diperlukan sampel sejumlah 40 tikus dengan pembedahan pada 2 *time series*.

### **4.3 Variabel Penelitian**

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 3, yaitu :

#### **4.3.1 Variabel Independen**

Gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diberikan kepada kelompok perlakuan. Dosis gel getah buah nangka secara topikal adalah dosis 0,5%, 1% dan 2%.

#### **4.3.2 Variabel Dependen**

Jumlah pembuluh darah yang terlihat dalam preparat histologi

#### **4.3.3 Variabel Terkendali**

- a. Nutrisi makanan dan minuman sampel
- b. Kebersihan kandang
- c. Jenis kelamin tikus
- d. Jenis tikus



- e. Berat badan tikus
- f. Umur tikus

#### **4.4 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di UPT Materia Medica kota Batu, Laboratorium Fisiologi Hewan Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Brawijaya, Laboratorium Farmasi, Laboratorium Biokimia, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dalam jangka waktu  $\pm 3$  bulan dimulai dari bulan November tahun 2017 sampai bulan Januari tahun 2018.

#### **4.5 Alat dan Bahan Penelitian**

##### **4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba**

Alat yang dibutuhkan adalah kandang tikus ukuran 15 x 30 x 42 cm<sup>3</sup> yang masing-masing diisi 2 - 3 ekor tikus, tutup kandang dari anyaman kawat, tempat makan, dan botol air minum. Makanan tikus dewasa adalah 40 mg/hari/ekor. Diet normal terdiri dari 67% Comfeed PAR-S, 33% terigu dan air secukupnya (Anwari,2003). Bahan yang dibutuhkan adalah pakan tikus (pelet), terigu, sekam, dan air mineral.

##### **4.5.2 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus Heterophyllus*)**

Alat yang dibutuhkan untuk membuat gel getah buah nangka adalah pisau, gelas ukur, sendok porselen, *freeze dryer*, wadah, *mortar*, *pestle*, dan pot untuk menyimpan gel. Bahan yang dibutuhkan adalah getah buah nangka, natrium metabisulfit 0,7%,

etanol 96%, karbopol 940, gliserol, trietanolamin (TEA), metil paraben, propil paraben, dan aquadest.

#### **4.5.3 Perlakuan Hewan Coba**

Alat yang dibutuhkan adalah *cement stopper*, bunsen, *handle scalpel* dan *blade*, pinset, *petridish*, tempat antiseptik, *syringe* irigasi, dan tabung organ. Bahan yang dibutuhkan adalah *handscoon*, masker, *ketamine* 0,2 ml, Novalgin 500 mg/ml sebanyak 0,3 ml, *cotton roll*, *cotton pellet*, *povidone iodine*, alkohol 70%, dan kassa steril.

#### **4.5.4 Pemeriksaan Histologi**

Alat yang dibutuhkan adalah talenan, pisau *scalpel*, pinset, saringan, *tissue cassette*, mesin prosesor otomatis, mesin vakum, mesin *blocking*, *freezer*, mesin dan pisau mikrotom, *water bath*, *object glass*, kaca penutup, rak khusus untuk pewarnaan, dan oven. Bahan yang dibutuhkan adalah, potongan jaringan yang telah difiksasi dengan formalin 10%, *ethanol absolute*, xylol, *paraffin*, gliserin 99,5% , albumin, larutan Hematoksilin, *lithium carbonate*, larutan eosin.

### **4.6 Definisi Operasional**

#### **4.6.1 Getah buah nangka**

Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diperoleh dari buah nangka di UD. Putra Fajar, Kota Batu. Getah diperoleh

dengan memotong-motong buah nangka. Getah yang keluar ditampung dalam wadah steril, kemudian ditambahkan natrium metabisulfid 0,7% untuk mencegah terjadinya oksidasi (Siswanto, 2015).

#### **4.6.2 Gel getah buah nangka**

Gel yang digunakan pada penelitian ini adalah campuran getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dengan basis dalam 3 konsentrasi yakni 0,5%, 1%, dan 2%. Warna gel adalah putih kekuningan (Siswanto, 2015).

#### **4.6.3 Ulkus traumatik**

Ulkus traumatik adalah peradangan mukosa mulut yang ditandai dengan lesi berupa bercak putih kekuningan atau putih pucat, bentuk bulat atau oval, dikelilingi oleh pinggiran kemerahan dan batasnya tidak lebih tinggi dari permukaan mukosa dan merupakan lesi yang dangkal. Ulkus traumatik yang dibuat adalah dengan induksi panas, yakni menggunakan ujung *cement stopper* berdiameter  $\pm 4$  mm yang dipanaskan dengan *bunsen* selama 10 detik atau sampai warna *cement stopper* berwarna merah, kemudian ditempelkan tanpa tekanan pada mukosa labial rahang bawah tikus putih untuk membentuk ulkus dengan kedalaman mencapai  $\pm 1$  mm selama 2 detik yang sebelumnya dianastesi dengan *ketamin* 0,2 ml secara intramuskular (Setianingtyas, 2012).

#### **4.6.4 Jumlah Pembuluh Darah**

Penghitungan jumlah pembuluh darah dilihat dan diukur pada hari ke 3 dan ke 7. Pembuluh darah yang terlihat pada preparat diambil dari gingiva tikus yang dipotong dengan arah antero-

posterior. Preparat dilakukan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Jumlah pembuluh darah dilihat dalam 5 lapang pandang dengan menggunakan mikrometer okuler pada mikroskop digital dan aplikasi *software Olyvia-Olympus* dengan pembesaran 400x (Atik *et al.*, 2009) pada sediaan preparat sampel gingiva terkena ulkus traumatik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hasil dari teknik pewarnaan yang dilakukan, neokapiler akan terpulas seperti bulatan berbatas jelas, lumennya berwarna putih terisi bulatan kecil berwarna merah dibagian tengahnya yaitu sel darah merah atau eritrosit, dan terlihat gambaran inti dibagian tepi berwarna ungu.

#### **4.7 Prosedur penelitian**

##### **4.7.1 Alur penelitian**

Penelitian ini, akan dibuat sediaan gel getah buah nangka dengan dosis 0,5%, 1% dan 2%. Pada 40 hewan coba dilakukan penyesuaian selama 7 hari pada temperatur ruangan konstan (27°C) (Tandon, *et. Al.*, 2000). Setelah itu, dilakukan injeksi *ketamin* 0,2 ml secara intramuskular *dan* prosedur induksi panas pada mukosa labial rahang bawah seluruh hewan coba untuk membentuk ulkus traumatikus, pengelompokan perlakuan dan sampel, diinkubasi sebelum pemberian gel getah buah nangka pada masing-masing kelompok perlakuan dengan dosis 0,5%, 1% dan 2%.

Hewan coba dikelompokkan dalam kandang yang sudah diberi label sesuai dengan perlakuan yang diberikan. Masing-masing kandang terdapat 2-3 ekor tikus dengan perlakuan yang sama. Pengaplikasian gel getah buah nangka dilakukan 2x sehari selama 3 dan 7 hari. Tikus tidak diperbolehkan untuk makan dan minum selama 30 menit setelah pengaplikasian gel getah buah nangka. Hari ke 3 dan ke 7 dilakukan *euthanasia* menggunakan kethamine dosis lethal dan pembedahan pada 40 hewan coba [5 tikus kelompok kontrol (K), 5 tikus kelompok perlakuan 1 (P1), 5 tikus kelompok perlakuan 2 (P2) dan 5 tikus kelompok perlakuan 3 (P3)] pada 2 *time series* yaitu pada hari ke 3 dan ke 7. Proses selanjutnya dilakukan pembuatan preparat histologi jaringan, perhitungan jumlah pembuluh darah, analisa dan kesimpulan dosis efektif serta analisis data dan kesimpulan.

#### **4.7.2 Persiapan Hewan Coba**

Hewan coba diseleksi berdasarkan kriteria sampel, kemudian dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kandang terdiri dari 2-3 ekor tikus yang dipelihara di dalam tempat pemeliharaan hewan coba.

#### **4.7.3 Pemeliharaan Hewan Coba**

Tikus dipelihara dan diadaptasikan dalam laboratorium selama 1 minggu pada temperature ruangan konstan (27<sup>0</sup>) (Tandon *et. al.*, 2000). Untuk tempat pemeliharaannya digunakan 15-20 box plastik yang masing-masing box diisi 2-3 ekor tikus, ditutup dengan kawat kasa, diberi alas sekam yang diganti setiap minggu.

Kebutuhan makanan tikus dewasa adalah 40 gram/hari/ekor. Diet normal terdiri dari 67% comfeed PAR-S, 33% terigu dan air secukupnya (Anwari, 2003). Pada hari pertama setelah induksi panas pada mukosa labial rahang bawah tikus putih, agar saat makan tidak terasa nyeri, tikus diberikan diet lunak menggunakan sonde.

#### **4.7.4 Pengambilan Getah Buah Nangka**

Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diperoleh dari buah nangka di UD. Putra Fajar, Kota Batu. Buah nangka yang dipilih merupakan pohon nangka yang tumbuh di daerah tropis bersuhu 15-35°C dengan curah hujan 1000-2500 mm/tahun. Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diperoleh dari buah nangka di UD. Putra Fajar, Kota Batu. Getah buah nangka diperoleh dari memotong buah nangka. Getah yang keluar ditampung dalam wadah steril, kemudian ditambahkan natrium metabisulfid 0,7% untuk mencegah terjadinya oksidasi (Siswanto, 2015).

#### **Kriteria buah nangka yang digunakan getahnya untuk penelitian :**

- Buah nangka telah matang
- Buah nangka yang berbau harum
- Buah nangka yang durinya besar-besar dan jarak antar duri cukup lebar

- Jika buah nangka dipukul maka akan seperti ada ruang kosong di dalamnya.

#### **4.7.5 Pembuatan Gel Topikal**

Buah nangka dilakukan determinasi di UPT Materia Medica, kota Batu. Pengambilan getah dari buah nangka yang dimasukan ke dalam wadah steril. Getah yang telah dimasukkan kedalam wadah steril kemudian dikirim ke laboratorium Fisiologi Hewan di Fakultas Matematika dan IPA (FMIPA) Universitas Brawijaya untuk dilakukan proses *freeze drying*. Proses tersebut memakan waktu minimal 24 jam. Hasil yang didapatkan dari proses tersebut berupa sediaan getah dalam bentuk solid dan siap dibentuk menjadi sediaan gel di laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Prosedur pembuatan gel dilakukan dengan cara:

## a. Formulasi sediaan gel getah buah nangka

Tabel 4.1 Formulasi Sediaan Gel Getah Buah Nangka

Bahan	Formula (%)		
	1	2	3
Solid getah buah nangka ( <i>Artocarpus heterophyllus</i> )	0,5% (0,15 gram)	1% (0,3 gram)	2% (0,6 gram)
Karbopol 940	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
TEA	0,375 gram	0,375 gram	0,375 gram
Gliserol	3,75 gram	3,75 gram	3,75 gram
Natrium metabisulfit	0,15 gram	0,15 gram	0,15 gram
Metil paraben	0,054 gram	0,054 gram	0,054 gram
Propil paraben	0,06 gram	0,06 gram	0,06 gram
Aquadest	<i>add.</i> 30 ml	<i>add.</i> 30 ml	<i>add.</i> 30 ml



b. Pembuatan gel getah buah nangka

- (1) Alat dan bahan disiapkan, ditimbang bahan-bahan yang diperlukan
- (2) Karbopol 940 dikembangkan dalam aquadest sebanyak 20 kali jumlah karbopol 940 yang digunakan, lalu digerus hingga terbentuk dispersi yang homogen
- (3) Setelah mengembang ditambahkan natirum metabisulfit, metil paraben dan propil paraben yang telah dilarutkan di dalam gliserol hingga homogen
- (4) Kemudian ditambahkan getah buah nangka dan aquadest sampai volume yang diinginkan dengan pengadukan perlahan secara kontinu sampai membentuk gel yang homogen
- (5) TEA ditambahkan sampai mencapai pH yang diinginkan
- (6) Gel disimpan dalam wadah gel pada suhu ruangan (Siswanto, 2015).

c. Evaluasi sediaan gel dilakukan, meliputi:

(1) Uji organoleptik

Pengamatan visual dengan melihat perubahan warna dan bau

(2) Uji homogenitas

Gel dioleskan diatas kaca objek, kemudian kaca objek tersebut dikatupkan dengan kaca objek lainnya dan dilihat apakah gel tersebut homogen atau tidak.

### (3) Uji pemeriksaan Ph

Elektroda dicuci dan dibilas dengan air suling. Dikalibrasi pH meter dengan menggunakan larutan dapar Ph 7 (dapar fosfat ekimolal) dan dapar pH 4 (dapar KHP) kemudian nilai pH gel getah nangka ditentukan (Stefanus, 2015).

#### **Kriteria Gel yang memenuhi standar :**

- Gel semisolid/setengah padat
- Warna transparan atau putih kekuningan
- Memiliki viskositas/kekentalan sesuai kebutuhan
- Memiliki stabilitas yang baik

#### **4.7.6 Pembuatan Ulkus Traumatik**

Pembuatan ulser traumatik yang diinduksi panas didahului dengan anestesi intramuskular menggunakan *ketamine* 0,2 ml, kemudian diinduksi dengan ujung *cement stopper* kedokteran gigi dengan diameter 4 mm yang sebelumnya telah dipanaskan dengan bunsen selama 10 detik dan ditempelkan pada mukosa labial rahang bawah tanpa tekanan selama 4 detik sehingga terbentuk ulkus setelah diinkubasi pasca induksi (Herlina, 2016).

4.7.6.1 Mempersiapkan alat dan bahan

4.7.6.2 Melakukan anestesi intramuskular menggunakan *ketamine* 0,2 ml

4.7.6.3 Ujung *cement stopper* kedokteran gigi yang sebelumnya telah dipanaskan dengan *bunsen* selama 10 detik pada mukosa labial tikus selama 4 detik (Herlina, 2016).

#### **4.7.7 Pemberian Gel Getah Nangka**

Pemberian gel getah nangka dilakukan setelah 24 jam setelah pemberian panas dan terbentuknya ulserasi dengan frekuensi 2 kali sehari sampai hari ke 3 dan ke 7 pada kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3), sedangkan kelompok kontrol diberikan senyawa pembawa gel tanpa getah nangka.

#### **4.7.8 Pembedahan Hewan Coba**

Pada hari ke 3 dan ke 7, hewan coba *dieuthanasia* dengan menggunakan kethamine dosis lethal. Setelah proses *euthanasia* selesai, jaringan ulkus *diswab* dengan alkohol 70% lalu dibuat biopsi eksisi.

#### **4.7.9 Prosedur Pembuatan Preparat**

##### **a. Fiksasi**

Pada tahap fiksasi, dilakukan perendaman jaringan ulkus pada larutan formalin 10% selama 18-24 jam. Kemudian jaringan dicuci dengan menggunakan aquadest selama 15 menit (Jusuf, 2009).

##### **b. Embedding**

Jaringan ulkus dimasukkan pada beberapa cairan, yaitu aseton selama 1 jam x 4, xylol selama setengah jam x 4, paraffin cair selama 1 x 3 dan penanaman jaringan mukosa pada paraffin blok (Jusuf, 2009).

### **c. Slicing**

Blok yang sudah tertanam jaringan ulkus diletakkan pada blok selama  $\pm 15$  menit, kemudian blok ditempelkan pada cakram *mikrotom rotary* kemudian sayat jaringan ulkus secara vertikal dengan ukuran 4 mikron. Sayatan jaringan ulkus yang berbentuk pita diambil dengan menggunakan kuas kecil, kemudian diletakkan pada *waterbath* yang mengandung gelatin dengan suhu  $36^{\circ}\text{C}$ . Setelah sayatan ulkus merentang, sayatan diambil dengan menggunakan *object glass* dan didiamkan selama 24 jam (Jusuf, 2009).

### **d. Staining**

*Object glass* dimasukkan dalam xylol selama 15 menit x 3, alkohol 96% selama 15 menit x 3, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. Setelah itu, *object glass* dimasukkan pada pewarna Haematoxylin eosin selama 15 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan kedalam *Lithium Carbonate* selama 20 detik, dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan kedalam pewarna Eosin selama 15 menit, alkohol 96% selama 15 menit x 3, dan *xylol* selama 15 menit x 3. Terakhir, preparat ditutup dengan menggunakan *deck glass Entellan* (Jusuf, 2009).

#### **4.7.10 Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial Rahang Bawah *Rattus norvegicus***

Pengamatan sediaan histologi mukosa labial rahang bawah tikus yang dibedah pada hari ke 3 dan ke 7 dilakukan dengan menggunakan mikroskop mikrometer okuler pada mikroskop digital dan aplikasi *software Olyvia-Olympus* dengan pembesaran 400x (Atik *et al.*, 2009) dan dibuat foto dari preparat histologi tersebut lalu dilakukan pengukuran jumlah pembuluh darah yang terlihat, kemudian membandingkan jumlah pembuluh darah antara kelompok yang tidak diberi perlakuan dengan kelompok yang diberi perlakuan (Herlina, 2016).

#### **4.8 Analisis Data**

Hasil pengukuran jumlah pembuluh darah pada kontrol dan perlakuan dianalisis secara statistik dengan program SPSS for windows 7 dengan tingkat signifikansi 0,05 ( $p = 0,05$ ) dan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Langkah-langkah uji hipotesis komparatif dan korelatif adalah sebagai berikut :

1. Uji normalitas data : bertujuan untuk menginterpretasikan apakah suatu data memiliki distribusi normal atau tidak. Untuk penyajian data yang terdistribusi normal, maka digunakan mean dan standar deviasi sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran, uji hipotesis menggunakan uji parametrik. Sedangkan untuk penyajian data yang tidak terdistribusi normal digunakan median dan minimum-maksimum sebagai pasangan ukuran pemusatan

dan penyebaran, uji hipotesis menggunakan uji non parametrik.

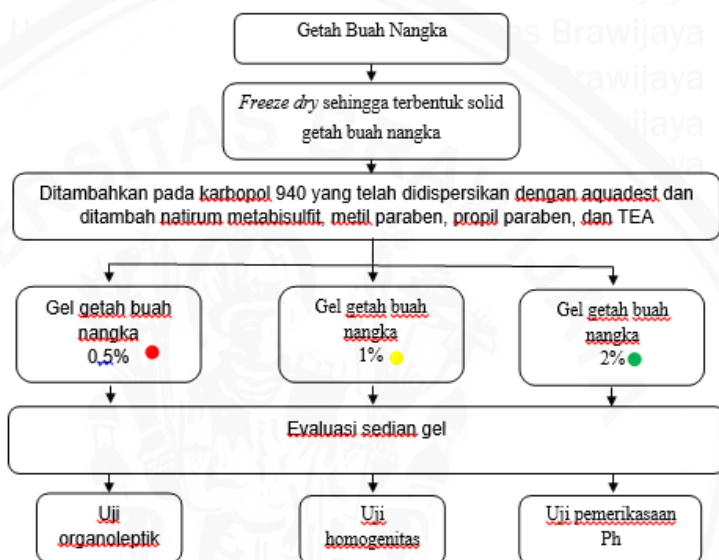
2. Uji homogenitas varian : bertujuan untuk menguji berlaku atau tidaknya asumsi ANOVA, yaitu apakah data yang diperoleh dari sertiap perlakuan memiliki varian yang homogeny. Jika didapatkan varian yang homogen, maka analisa dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA.
3. Uji *One-Way* ANOVA : bertujuan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan dan mengetahui minimal ada dua kelompok yang berbeda signifikan.
4. *Post Hoc test* (uji *Least Significant Difference*) : bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil tes ANOVA. Uji *Pos Hoc* yang digunakan adalah uji Turkey dengan tingkat kemaknaan 95% ( $p < 0,05$ ).
5. Uji korelasi Pearson : bertujuan untuk mengetahui besarnya perbedaan secara kualitatif kelompok yang berbeda secara signifikan yang telah ditentukan sebelumnya dari hasil Uji *Pos Hoc* Turkey HSD.

6. Uji korelasi-regesi : bertujuan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara hari pemberian gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah.
7. Uji *Paired T-test* : berujuan untuk membandingkan rata-rata dua grup yang tidak saling berpasangan atau tidak saling berkaitan (Dahlan, 2008).



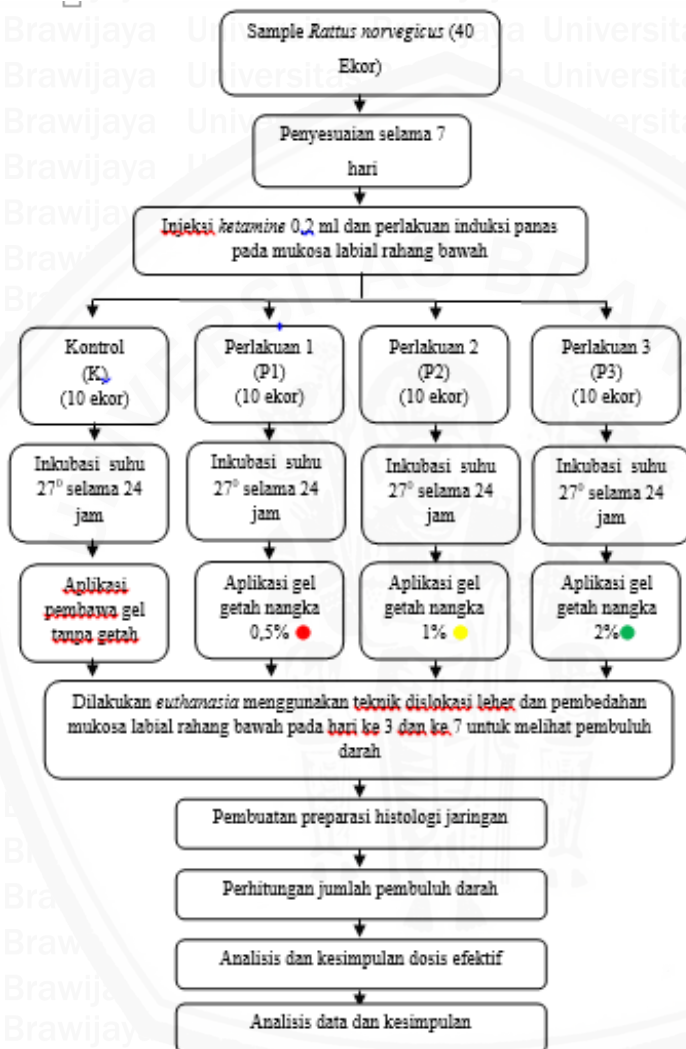
## 4.9 Skema Prosedur Penelitian

### 4.9.1 Pembuatan Gel Getah Nagka





#### 4.9.2 Uji Pengaruh Gel Getah Buah Nangka 0.5%, 1% dan 2



## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1 Hasil Penelitian

Pada penelitian ini perlakuan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok I (kelompok kontrol/K, kelompok hewan coba yang diberi perlakuan pembuatan ulkus traumatik dan tidak diaplikasikan gel getah buah nangka), kelompok II (kelompok perlakuan 1/P1, kelompok hewan coba yang diberi perlakuan pembuatan ulkus traumatik dan diaplikasikan gel getah buah nangka dengan dosis 0,5%), kelompok III (kelompok perlakuan 2/P2, kelompok hewan coba yang diberi perlakuan pembuatan ulkus traumatik dan diaplikasikan gel getah buah nangka dengan dosis 1%), kelompok IV (kelompok perlakuan 3/P3, kelompok hewan coba yang diberi perlakuan pembuatan ulkus traumatik dan diaplikasikan gel getah buah nangka dengan dosis 2%) dengan 2 *time series*.

Terdapat hasil uji evaluasi terhadap gel tanpa getah buah nangka dan dengan getah buah nangka sebagai berikut :

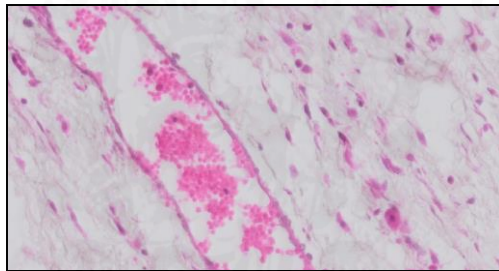
**Tabel 5.1 Uji Evaluasi Gel**

Gel	Jenis Evaluasi			
	Organoleptik	pH	Homogenitas	Daya Sebar
Tanpa getah	Bening, tidak berbau	7,0	Homogen	43 mm
Getah Buah Nangka 0,5%	Bening keruh (hampir putih), berbau khas getah nangka tapi samar	6,5	Putih-putih yang terlihat tidak menyatu	33 mm
Getah Buah Nangka 1%	Putih tulang, berbau khas getah nangka	6,5	Putih-putih kecil yang tidak menyatu	33 mm
Getah Buah Nangka 2%	Putih kekuningan, berbau khas getah nangka	6,6	Putih-putih yang lebih banyak tidak menyatu	33 mm

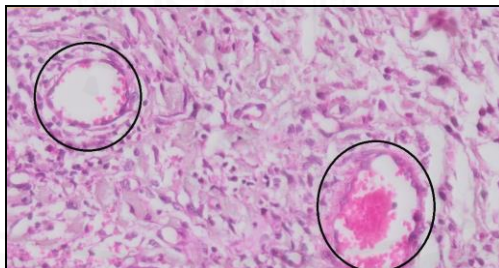
### 5.1.1 Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah

Pembuluh darah terdapat pada mukosa labial bawah luka ulkus traumatik tikus putih. Jumlah pembuluh darah dapat dilihat dan dihitung setelah dilakukan pewarnaan Hemotoksin Eosin. Keterangan lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar kelompok hari

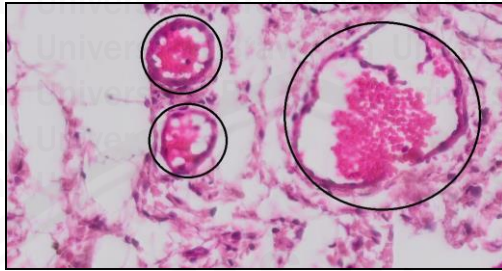
ke 3 (Gambar 5.1 – 5.4). Berdasarkan gambar hasil pewarnaan Hemotoksin Eosin dan perbesaran mikroskop 400x pembuluh darah mukosa labial bawah pada tikus putih ditandai dengan lingkaran warna hitam. Lapang pandang yang digunakan adalah 5 lapang pandang. Pembuluh darah ditandai dengan ber dinding endothel yang masih tebal dan berepitel pipih selapis disertai adanya saluran atau kanal berisi sel darah merah.



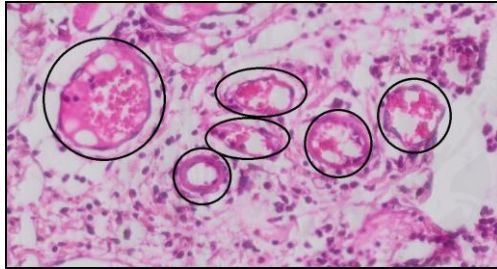
**Gambar 5.1** Pembuluh darah Kelompok K  
(Kontrol) Hari ke 3



**Gambar 5.2** Pembuluh darah Kelompok P1  
(Gel 0,5%) Hari ke 3



**Gambar 5.3 Pembuluh darah Kelompok P2  
(Gel 1%) Hari ke 3**

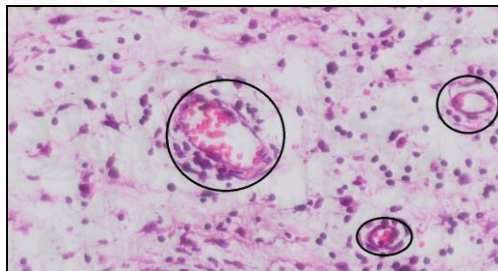


**Gambar 5.4 Pembuluh darah Kelompok P3  
(Gel 2%) Hari ke 3**

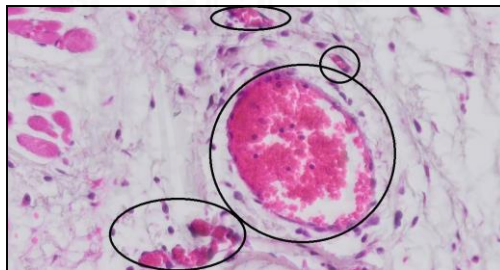
Berdasarkan gambar 5.1 hasil pewarnaan kelompok kontrol hari ke 3 tampak jumlah pembuluh darah yang sedikit. Berdasarkan gambar 5.2 hasil pewarnaan mukosa labial bawah tikus putih kelompok gel 0,5% (hari ke 3). Terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol (hari ke 3).

Berdasarkan gambar 5.3 hasil pewarnaan mukosa labial bawah tikus putih kelompok gel 1% (hari ke 3) tampak gambaran jumlah pembuluh darah yang lebih banyak jika dibandingkan dengan kelompok gel 0,5% pada perlakuan hari ke 3. Berdasarkan gambar

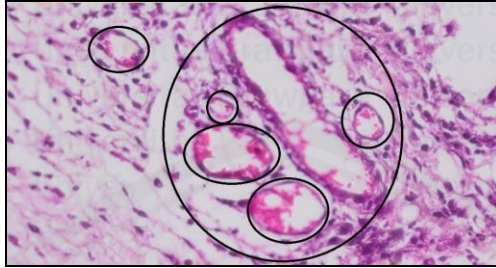
5.4 hasil pewarnaan mukosa labial bawah tikus putih kelompok gel 2% tampak gambaran pembuluh darah yang meningkat dan mencapai puncak pada hari ketiga (hari ke 3). Jumlah pembuluh darah pada kelompok gel 2% menempati jumlah tertinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.



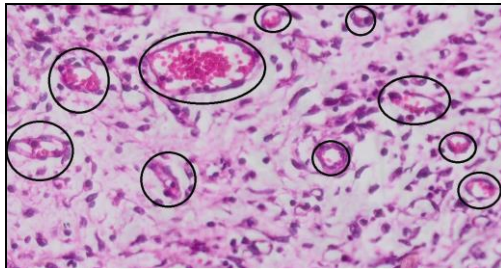
**Gambar 5.5** Pembuluh darah Kelompok K (Kontrol) Hari ke 7



**Gambar 5.6** Pembuluh darah Kelompok P1 (Gel 0,5%) Hari ke 7



**Gambar 5.7 Pembuluh darah Kelompok P2  
(Gel 1%) Hari ke 7**



**Gambar 5.8 Pembuluh darah Kelompok P3  
(Gel 2%) Hari ke 7**

Berdasarkan gambar 5.5 hasil pewarnaan mukosa labial bawah tikus putih kelompok kontrol pada hari ketujuh (hari ke 7) tampak jumlah pembuluh darah yang meningkat jika dibandingkan dengan kelompok kontrol hari ketiga (hari ke 3). Berdasarkan gambar 5.6 hasil pewarnaan mukosa labial bawah tikus putih kelompok gel 0,5% hari ketujuh (hari ke 7) tampak jumlah pembuluh darah yang meningkat dibandingkan dengan kelompok gel 0,5% pada hari ketiga (hari ke 3) dan kelompok kontrol pada hari ketujuh (hari ke 7).

Berdasarkan gambar 5.7 hasil pewarnaan mukosa labial bawah tikus putih kelompok gel 1% pada hari ketujuh (hari ke 7)

mengalami peningkatan dibandingkan dengan kelompok gel 1% pada hari ketiga (hari ke 3). Berdasarkan gambar 5.8 hasil pewarnaan mukosa labial rahang bawah tikus putih hari ketujuh (hari ke 7) tampak gambaran pembuluh darah yang tinggi dan mencapai puncak dengan jumlah darah paling tinggi apabila dibandingkan dengan semua kelompok hari ketiga (hari ke 3), kelompok kontrol, P1 dan P2 pada hari ketujuh (hari ke 7).

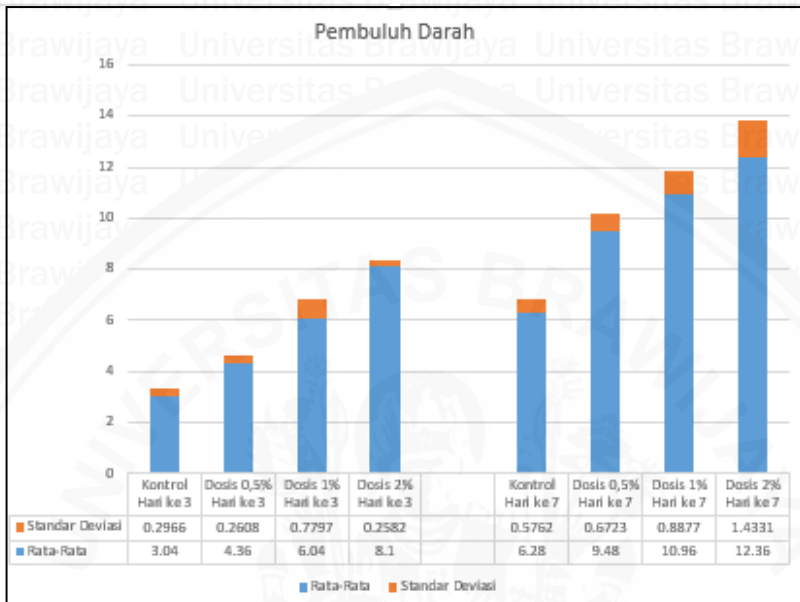
## 5.2 Analisis Data

Penyajian data hasil perhitungan jumlah pembuluh darah ditulis dengan format Rata-Rata  $\pm$  Standar Deviasi.

**Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Rata-Rata Jumlah Pembuluh Darah**

Kelompok		Rata-Rata	Std. Deviasi
Hari 3	Kontrol	3,040	0,2966
	Gel 0,5%	4,360	0,2608
	Gel 1%	6,040	0,7797
	Gel 2%	8,100	0,2582
	Total	5,242	1,9328
Hari 7	Kontrol	6,280	0,5762
	Gel 0,5%	9,480	0,6723
	Gel 1%	10,960	0,8877
	Gel 2%	12,360	1,4331
	Total	9,770	2,4754





**Gambar 5.9 Diagram Jumlah Pembuluh Darah hari ke 3 dan ke 7**

Hasil penelitian ini dianalisis menggunakan analisis statistik. Data hasil penelitian berupa perubahan jumlah pembuluh darah dianalisis menggunakan metode *One Way Anova*. Sebelum dilakukan pengujian dengan *One Way Anova*, dilakukan pengujian yang melandasi *One Way Anova*. Terdapat dua pengujian yang melandasi *One Way Anova*, yakni uji normalitas dan uji homogenitas ragam. Pengujian normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk*.

Uji *One Way Anova*, hipotesis ditentukan melalui suatu rumusan yaitu  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi yang diperoleh

$> 0,05$  atau  $H_0$  ditolak jika nilai signifikansi yang diperoleh  $< 0,05$ .  $H_0$  dari penelitian ini adalah tidak terdapat perbedaan rata-rata jumlah pembuluh darah antar kelompok, sedangkan  $H_1$  adalah terdapat perbedaan rata-rata jumlah pembuluh darah antar kelompok.

### 5.2.1 Uji Normalitas Data

Pengujian normalitas data dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk*. Uji normalitas dikatakan terpenuhi jika nilai signifikansi hasil perhitungan lebih besar dari  $p = 0,05$ . Menggunakan bantuan *software* didapatkan koefisien *Shapiro-Wilk* pada hari ke 3 sebesar 0,961 dengan signifikansi sebesar 0,096. Jika nilai signifikansi dibandingkan dengan nilai  $p = 0,05$  maka dapat dipastikan bahwa nilai signifikansi lebih besar daripada  $p = 0,05$  ( $0,096 > 0,05$ ). Hasil pengujian hari ke 3 ini dapat disimpulkan bahwa uji normalitas telah terpenuhi dan data terdistribusi normal. Koefisien *Shapiro-Wilk* pada hari ke 7 sebesar 0,943 dengan signifikansi sebesar 0,271. Jika nilai signifikansi dibandingkan dengan nilai  $p = 0,05$  maka dapat dipastikan bahwa nilai signifikansi lebih besar daripada  $p = 0,05$  ( $0,271 > 0,05$ ). Hasil pengujian hari ke 7 juga dapat disimpulkan bahwa uji normalitas telah terpenuhi dan data terdistribusi normal.

### 5.2.2 Uji Homogenitas Ragam

Pengujian homogenitas ragam dilakukan dengan menggunakan uji *Levene*. Uji homogenitas ragam dikatakan

terpenuhi jika nilai signifikansi hasil perhitungan lebih daripada  $p = 0,05$ . Hasil pengujian homogenitas ragam pada hari ke 3 dengan bantuan *software* didapatkan koefisien *Levene statistic* sebesar 1,124 dengan nilai signifikansi sebesar 0,371. Nilai signifikansi dibandingkan dengan  $p = 0,05$ , maka dapat dipastikan bahwa nilai signifikansi lebih besar daripada  $p = 0,05$  ( $0,371 > 0,05$ ). Pengujian pada hari ke 3 ini dapat disimpulkan bahwa asumsi homogenitas ragam telah terpenuhi. Hasil pengujian homogenitas ragam pada hari ke 7 dengan bantuan *software* didapatkan koefisien *Levene statistic* sebesar 0,687 dengan nilai signifikansi sebesar 0,573. Nilai signifikansi dibandingkan dengan  $p = 0,05$ , maka dapat dipastikan bahwa nilai signifikansi lebih besar daripada  $p = 0,05$  ( $0,573 > 0,05$ ). Pengujian pada hari ke 7 juga dapat disimpulkan bahwa asumsi homogenitas ragam telah terpenuhi.

### 5.2.3 Uji *One Way Anova*

Kedua pengujian yang melandasi uji *One Way Anova* telah terpenuhi, selanjutnya dilakukan pengujian untuk mengetahui perubahan jumlah pembuluh darah. Dijelaskan bahwa dalam metode penelitian, perilaku hewan coba dengan aplikasi gel getah buah nangka pada proses penyembuhan ulkus traumatik menggunakan beberapa varian dosis yaitu dosis 0,5%, 1% dan 2%. Hasil pengujian pengaruh gel getah buah nangka pada proses penyembuhan ulkus traumatik terhadap jumlah pembuluh darah mukosa labial bawah tikus putih dengan menggunakan uji *One Way Anova* pada hari ke 3 didapatkan sumber keragaman (SK) Perlakuan memiliki nilai F-hitung sebesar 98,263 dengan signifikansi sebesar 0,000. Nilai F-

hitung tersebut lebih besar dari F- tabel ada taraf 5% serta nilai signifikansi yang didapatkan dari proses perhitungan lebih kecil daripada  $p = 0,05$ . Pengujian hari ke 3 ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan penggunaan gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih. Terdapat perbedaan yang signifikan jumlah pembuluh darah dari kelompok perakuan yang diberi aplikasi gel getah buah nangka pada beberapa tahapan kelompok. Hasil pengujian pengaruh gel getah buah nangka pada proses penyembuhan ulkus traumatik terhadap jumlah pembuluh darah mukosa labial bawah tikus putih dengan menggunakan uji *One Way Anova* pada hari ke 7 didapatkan sumber keragaman (SK) Perlakuan memiliki nilai F- hitung sebesar 37,548 dengan signifikansi sebesar 0,000. Nilai F- hitung tersebut lebih besar dari F- tabel ada taraf 5% serta nilai signifikansi yang didapatkan dari proses perhitungan lebih kecil daripada  $p = 0,05$ . Pengujian hari ke 7 juga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan penggunaan gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih. Terdapat perbedaan yang signifikan jumlah pembuluh darah dari kelompok perakuan yang diberi aplikasi gel getah buah nangka pada beberapa tahapan kelompok.

### 5.2.4 Uji Post-Hoc Multiple Comparison

Analisis mengenai perbedaan rata-rata dari keempat kelompok dapat diketahui melalui uji Post-Hoc Multiple Comparison. Metode Post-Hoc yang digunakan adalah uji Turkey HSD. Pada uji ini dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai signifikansi  $p < 0,05$  serta interval kepercayaan 95%.

Hasil Turkey HSD dapat dijelaskan bahwa pada hampir semua perbandingan perlakuan didapatkan signifikansi kurang dari  $p = 0,05$ . Pengujian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan penggunaan gel getah buah nangka mampu meningkatkan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih.

**Tabel 5.3 Uji Turkey HSD hari ke 3**

	Kontrol	Dosis 0,5 %	Dosis 1%	Dosis 2%
Kontrol	-	,002	,000	,000
Dosis 0,5%	,002	-	,000	,000
Dosis 1%	,000	,000	-	,000
Dosis 2%	,000	,000	,000	-

**Tabel 5.4 Uji Turkey HSD hari ke 7**

	Kontrol	Dosis 0,5 %	Dosis 1%	Dosis 2%
Kontrol	-	,105	,000	,000
Dosis 0,5%	,000	-	,105	,001
Dosis 1%	,000	,000	-	,133
Dosis 2%	,000	,001	,133	-

Perbedaan yang tidak signifikan ( $P > 0,05$ ) terdapat pada hari ke 7 antara dosis 0,5% dengan kontrol; dosis 1% dengan dosis 0,5%; dosis 1% dengan dosis 2%; dan dosis 2% dengan dosis 1%.

### 5.2.5 Uji Korelasi Pearson

Korelasi pearson digunakan untuk mengukur kekuatan hubungan dua variabel atau lebih yang berskala interval. Uji korelasi pearson digunakan untuk membuktikan korelasi antara peningkatan dosis gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah.

Signifikansi hubungan antara dua variabel dapat dianalisis dengan ketentuan, jika probabilitas atau signifikansi  $< 0,05$  hubungan kedua variabel signifikan. Jika probabilitas atau signifikansi  $> 0,05$  hubungan kedua variabel tidak signifikan.

**Tabel 5.5 Uji Korelasi Pearson hari ke 3****Correlations**

		Konsentrasi	Pembuluh Darah 3
Konsentrasi	Pearson Correlation	1	.970**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	19	19
Pembuluh Darah 3	Pearson Correlation	.970**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	19	19

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabel 5.6 Uji Korelasi Pearson hari ke 7****Correlations**

		Konsentrasi	Pembuluh Darah 7
Konsentrasi	Pearson Correlation	1	.872**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	20	20
Pembuluh Darah 7	Pearson Correlation	.872**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	20	20

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hasil analisis korelasi pearson pada hari ke 3 didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,970 (positif) dengan signifikansi sebesar 0,000. Signifikansi kurang dari  $p = 0,05$  menunjukkan bahwa terdapat hubungan atau korelasi signifikan antara dosis gel getah buah nangka dengan jumlah pembuluh darah. Koefisien yang positif mengindikasikan bahwa hubungan yang terbentuk bersifat positif,

yaitu penambahan dosis gel getah nagka akan berdampak pada peningkatan jumlah pembuluh darah. Hari ke 7 didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,872 (positif) dengan signifikansi 0,000.

Hasil uji hari ke 7 menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan jumlah pembuluh darah seiring peningkatan dosis gel getah buah nangka. Penambahan dosis gel getah buah nangka akan berdampak pada peningkatan jumlah pembuluh darah. Pengujian ini membuktikan bahwa penambahan dosis gel getah buah nangka akan berdampak pada peningkatan jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih.

### **5.2.6 Uji Korelasi-Regesi**

Pengujian korelasi regresi pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui pemberian gel getah buah nangka lebih efektif pada hari keberapa. Pada hasil pengujian korelasi regresi pada hari ke 3 didapatkan nilai R Square sebesar 0,941 (pengaruh pemberian gel getah buah nangka sebesar 94,1 %) sedangkan pada hari ke 7 didapatkan nilai R Square sebesar 0,761 (pengaruh pemberian gel getah buah nangka sebesar 76,1 %). Berdasarkan keterangan tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian gel getah buah nangka lebih efektif pada hari ke 3 dibandingkan hari ke 7.



### 5.2.7 Uji *Paired T-test*

Hasil untuk menentukan apakah hubungan antara 4 kelompok dapat digunakan pengujian dengan menggunakan *paired t test*.

Hasil pengujian tersebut, jika nilai *sig. (2-tailed)*  $< 0,05$ , maka terdapat perbedaan signifikan antara kelompok hari ke 3 dibandingkan dengan kelompok hari ke 7 dan begitu pula sebaliknya. Kesimpulannya bahwa pada kelompok kontrol pada hari ke 3 dibandingkan hari ke 7 signifikansi sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan, perlakuan dosis 0,5% pada hari ke 3 dibandingkan hari ke 7 signifikansi sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ) sehingga terdapat perbedaan signifikan, perlakuan 1% pada hari ke 3 dibandingkan hari ke 7 signifikansi sebesar 0,002 ( $p < 0,05$ ) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan, dan perlakuan 2% pada hari ke 3 dibandingkan hari ke 7 signifikansi sebesar 0,027 ( $p < 0,05$ ) sehingga terdapat perbedaan yang signifikan.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) merupakan bahan yang diharapkan dapat berpengaruh terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Penelitian hari ke 3 menunjukkan rata-rata kenaikan jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol adalah sebesar  $3,040 \pm 0,2966$ , kelompok gel 0,5% sebesar  $4,360 \pm 2,608$ , kelompok gel 1% sebesar  $6,040 \pm 0,7797$ , dan kelompok gel 2% sebesar  $8,100 \pm 0,2582$ . Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol masih sangat minimal jumlah pembuluh darah yang terdapat pada luka ulkus traumatik. Keadaan normal proses pada hari ke 1 sampai ke 3 setelah terjadinya luka adalah proses inflamasi yang didalamnya terjadi pelebaran pembuluh darah dan terdapat sel-sel inflamasi seperti PMN yang keluar dari pembuluh darah. Dapat disimpulkan bahwa kelompok kontrol hari ke 3 belum terjadi proses pembuluh darah yang maksimal. Kelompok gel 0,5% sudah terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, proses inflamasi berjalan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol, sehingga telah memasuki proses

poliferasi meskipun jumlahnya masih sedikit. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi suatu perbedaan jumlah pembuluh darah dari kelompok yang diaplikasikan gel 0,5% dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diaplikasikan gel getah buah nangka. Pada dosis 1% (hari ke 3) peningkatan pembuluh darah nyata terlihat, jumlah pembuluh darah kelompok gel 1% lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok gel 0,5% pada hari yang sama. Kelompok gel 2% (hari ke 3) menempati jumlah paling banyak, kecepatan proses inflamasi yang disusul proses poliferasi sangat jauh lebih cepat dibandingkan semua dosis pada hari ketiga.

Peningkatan jumlah pembuluh darah tersebut dikarenakan dengan bertambahnya dosis gel getah buah nangka. Bertambahnya dosis gel getah buah nangka berarti kandungan zat-zat aktif seperti flavonoid, saponin dan tanin jumlahnya semakin banyak, zat-zat aktif tersebut memiliki efek untuk meningkatkan faktor angiogenesis seperti TGF (*Transformer Growth Factor*), AGF (*Angiogenesis Growth Factor*), FGF (*Fibroblast Growth Factor*) dan juga VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Flavonoid mampu memperbaiki disfungsi endotel melalui mekanisme reendotelisasi serta mampu menurunkan permeabilitas dan fragilitas pembuluh darah. Saponin merangsang pembentukan sel-sel baru, meningkatkan ekspresi mRNA dari VEGF sel endotel pembuluh darah, meningkatkan proses transkripsi, sehingga menyebabkan pengandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel otot pembuluh darah dan fibroblas, sehingga menimbulkan pertumbuhan seluler

yang akhirnya memperbaiki dinding pembuluh darah yang rusak. Tanin mempunyai sifat antioksidatif yang berperan melawan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah. Peningkatan faktor angiogenesis tersebut dapat mempercepat proliferasi endotel yang membentuk dinding pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan jumlah pembuluh darah yang signifikan di setiap kelompok perlakuan. Semakin tinggi dosis gel, maka semakin besar volume gel getah buah nangka yang terkandung dalam sediaan tersebut, dengan kata lain zat aktif yang mengaktifkan faktor angiogenesis juga semakin besar. Peningkatan jumlah pembuluh darah terjadi secara berurutan dari kelompok kontrol, kelompok gel 0,5%, kelompok gel 1% dan kelompok gel 2%. Hasil korelasinya adalah positif dimana terjadi peningkatan jumlah pembuluh darah seiring dengan peningkatan dosis.

Penelitian hari ketujuh jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol mengalami peningkatan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada hari ketiga. Luka memasuki masa fase puncak proliferasi, namun jumlah ini adalah jumlah paling sedikit apabila dibandingkan dengan kelompok lainnya pada hari yang sama.

Luka normal proses proliferasi memuncak pada hari ke 7 sehingga kelompok kontrol yang diamati pada hari ketujuh mulai

terjadinya peningkatan jumlah pembuluh darah secara drastis dan signifikan. Kelompok gel 0,5% (hari ke 7) fase poliferasi meningkat menuju puncak, jumlah pembuluh darah yang ditemukan mengalami peningkatan dibandingkan hari ketiga. Kelompok gel 1% meningkat menuju puncak, jumlah pembuluh darah yang ditemukan mengalami peningkatan dibandingkan hari ketiga. Kelompok gel 2% menempati puncak dalam fase poliferasi pada hari ke 7, jumlah pembuluh darah meningkat jauh lebih banyak dibandingkan dengan hari ke 3 dan jumlah pembuluh darah pada dosis 2% (hari ke 7) adalah jumlah paling tinggi dari semua kelompok pada hari ke 3 dan hari ke 7. Pada fase ini gel 2% mencapai puncak disebabkan karena pengaruh waktu yang memang sudah memasuki fase puncak poliferasi dan dibantu dengan percepatan pembentukan pembuluh darah baru yang dipicu oleh dosis gel getah buah nangka yang diberikan. Gel 2% memiliki jumlah pembuluh darah paling tinggi dan disusul kelompok gel 1%, kelompok gel 0,5%, dan kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil uji statistik dengan *One Way Anova* menunjukkan bahwa pemberian gel getah buah nangka menunjukkan kenaikan yang signifikan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan nilai  $p = 0,000$ . Dikatakan signifikan apabila  $p < 0,05$ . Hasil penelitian pada Post Hoc Test (Turkey HSD) diperoleh data bahwa bahwa kelompok K (kontrol) memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok gel dosis 2% yaitu  $p = 0,05$ . Hal ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara jumlah pembuluh darah pada kelompok tikus yang hanya diberi perlakuan gel getah

buah nangka 2% proses penyembuhan ulkus traumatik dengan kelompok tikus yang tidak diberikan getah buah nangka proses penyembuhan ulkus traumatik. Digambarkan adanya kolerasi hubungan antara percepatan proses penyembuhan luka yang diukur dari jumlah pembuluh darah yang cenderung meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Pemberian gel getah buah nangka yang paling efektif adalah gel dengan dosis yang semakin tinggi yaitu dosis gel 2%.





## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa :

1. Hipotesis bahwa pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dengan varian dosis 0,5%, 1% , dan 2% dapat berpengaruh terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan ulkus traumatik pada tikus putih yang diaplikasikan gel getah buah nangka pada hari ke 3 paling tinggi dosis 2% disusul dosis 1% dan 0,5%, hari ke 7 paling tinggi dosis 2% disusul dosis 1% dan 0,5%.
3. Korelasi dari pemberian gel getah buah nangka terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah adalah positif, yaitu terjadi peningkatan jumlah pembuluh darah seiring dengan peningkatan dosis gel getah buah nangka.



4. Dosis yang paling menunjukkan peningkatan jumlah pembuluh darah paling signifikan adalah dosis 2% pada hari ke 3 dan dosis 2% pada hari ke 7.

## **7.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian tentang kandungan fitokimia sediaan gel getah buah nangka.
2. Perlu dilakukan uji toksisitas gel getah buah nangka untuk menentukan dosis yang aman apabila diaplikasikan pada manusia.
3. Perlu dilakukan pengembangan lebih lanjut apabila gel getah buah nangka dosis 2% digunakan sebagai sediaan orabase.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Atik et., al. 2009. *Perbedaan Efek Pemberian Topical Gel Lidah Buaya (Aloe vera L.) dengan Solusio Poyidone Iodine terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit*. Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universtas Padjajaran Bandung.
- Anwari. 2003. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Edisi pertama, Yogyakarta : Universitas Gajah Mada.
- Balgia T. 2011. *Tumbuhan Berguna Indonesia Jilid II*. Badan Litbang Kehutanan, Jakarta.
- Baraas F., 2006. *Kardio Molekuler, Radikal Bebas, Disfungsi Endotel, Arterosklerosis, Antioksidan, Latihan Fisik dan Rehabilitasi Jantung*. Yayasan Kardia Iqratama, RS. Jantung Harapan Kita.
- Bayu, Febram, et al. 2010. *Aktivitas Sediaan Salep Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon dalam Proses Penyembuhan Luka pada Mencit*. Jurnal Veteriner 11(2): 70-73.

BPOM RI. 2015. *Obat untuk Ulserasi dan Inflamasi Mulut*. Pusat Informasi Obat Nasional. (online)

<http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-12-telinga-hidung-dan-tenggorok/123-obat-yang-bekerja-pada-tenggorok/1231-obat-untuk> (diakses 2 April 2017, 11:44)

Brunner & Suddarth. 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah*. Jakarta : EGC.

Carranza, Fermina A., dkk. 2006. *Clinical Periodontology 10 th Edition*. St. Louis : Saunders.

Candrika. 2006. *Hypoglycaemic Action of The Flavonoid Fraction of Artocarpus heterophyllus Leaf*, *Afr. J. Trad. CAM*. 3 (2) : 42-50.

Coulthard P, et al. 2003. *Master Dentistry : Oral and Maxillofacial Surgery, Radiology, Pathology and Oral Medicine*. Edinburgh : Churchill Livingstone. P. 93.

Dahlan. 2008. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Salemba Medika.

Delima M. 2013. *Hubungan Perawatan Luka dengan Proses Penyembuhan Luka pada Klien Luka Robek (Vulnus laceratum) di Ruang Bedah RSI IBNU SINA Bukittinggi.*

Delong L, et al. 2008. *General and Oral Pathology for The Dental Higienist.* Philadelphia, US: Lippincott Williams & Wilkins. P. 297-295.

Desmiaty, Y.; Ratih H.; Dewi M.A.; Agustin R. 2008. *Penentuan Jumlah Tanin Total pada Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lamk) dan Daun Sambang Darah (Excoecaria bicolor Hassk.) secara Kolorimetri dengan Pereaksi Biru Prusia.* Orthocarpus. P. 106-109.

Eko Cahyono. 2010. *Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Metanol Fraksi N-Heksan dari Umbi Rumput Teki (C. Rotundus).* (Online) Tersedia. <http://www.dokterkimia.com/2010/05/isolasi-dan-karakteristik-senyawa.html> .

Ersam T. 2001. *Senyawa Kimia Makromolekul Beberapa Tumbuhan Artocarpus Hutan Topika Sumatera Barat.* Disertasi ITB, Bandung.

- Erwin. 2001. *Profil Kimia Artocarpus The Chemical Profile of Artocarpus*. Kimia F-MIPA Universitas Mulawarman.
- Falanga, V. 2007. *Wound Repair : Mechanisms and Practical Cpndition. Dermatology in General Medicine*. Edisi 6.
- Fauzi Kasim, et al. 2014. *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, 49th. Jakarta : PT ISFI Penerbitan. P. 278.
- Greenberg MS. 2008. *Burket's Oral Medicine*, 11th Ed. New York: BC Decker Inc. P. 72-71.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E., 2000. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta : Buku Kedokteran EGC.
- Hanafiah, K.A. 2005. *Rancangan Percobaan Aplikatif*. Jakarta : PT Raja Grafindo Persada.
- Herlina. 2016. *Kadar Low Density Lipoprotein dan Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 1 dengan Pemberian Ekstrak Etanol Curcuma longa L*. Jurnal Ilmu dan Teknologi Hasil Ternak, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya Malang.

Hodek, P, Trefil P, Stibova M. 2002. *Flavonoids-Potent abd Versatile Biologically Active Compounds Interacting with Cytocrome P450*. Jurnal Internasional Biologi Kemikal. P. 21-1.

Jusuf A., A. 2009. *Histotenik Dasar*. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran. Jakarta : Universitas Indonesia.

Laskaris, G. 2011. *Color Atlas of Oral Disease*, 2th Ed. New York : Theime Medical Publishers, Inc. P. 44 - 45.

Lawrance F. Peter. 2006. *Essential of General Surgery*, 4th Ed. USA : Lippincott Williams & Wilkins. P. 106-105.

Madhavi Y, *et al.* 2013. *Studies on Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of Arthocarpus heterophyllus fruit latex against selected pathogenic microorganisms*. Jurnal Internasional Penelitian Sains dan Teknik. P. 1468-1458.

Mera Delima, Ardi. 2013. *Hubungan Perawatan Luka dengan Proses Penyembuhan Luka pada Klien Luka Robek (Vulnus Laceratum) di Ruangun Bedah RSI Ibnu Sina Bukittinggi*. Tugas Akhir. Program Studi Ilmu Keperawatan, STIKES Perintis, Sumbar.

- Mikhailychenko V, Sarykh A A. 2015. *Wounds*. Departemen of General Surgery, Ministry of Education and Science of The Russian Federation.
- Morison, M.J. *Manajemen Luka*. Jakarta : EGC. P.9-10.
- Nagori. 2011. *Role of Medicinal Plants in Wound Healing*. Research Journal of Medical Plant 5. P. 392-405.
- Nanda Oktara. 2014. *Aplikasi Penyalut Edibel Berbasis Pati Biji Nangka dengan Penambahan Natrium Metabisulfit pada uah Salak Pondoh Kupas*. Skripsi, Universitas Tribhuwana Tungga Dewi, Malang.
- Neville, et. al. 2016. *Oral and Maxillofacial Pathology Ed. 4*. St. Louis : Elsevier. P. 260 - 262.
- Rita Purwanti. 2015. *Buah Nangka*. Depok : Penebar Swadaya.
- Perdanakusuma, David. 2007. *Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka*. Plastic Surgery Departement, Airlangga University School of Medicine, Surabaya.
- Peterson. 2004. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery Ed.2*. Canada : BC Dacker Inc. P. 3-6.



- Purnamaningsih H, Wuryastuti H, Rharjo S. 2001. *Pengaruh Pemberian Ransum Tinggi Kolesterol dan/atau Tinggi Lemak terhadap Kolesterol Plasma pada Tikus Sqraque Dawley*. Skripsi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Reddy, G.A.K., *et al.* 2012. *Woundhealing Potential of Indian Medical Plants*. International Journal of Pharmacy Review & Research. Vol. 2. P. 75-87.
- Regezi, *et al.* 2012. *Oral Pathology : Clinical Pathologic Corellation* , 6th Ed.USA : Saunders Elsevier Inc. P. 26-23.
- Setianingtyas D., Hardiano I. K., Sarianoferni. 2012. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Ganggang Coklat (Paeophyceae) Jenis Sarrgassum sp. Terhadap Jumlah Limfosit pada Ulkus Traumatikus*. Departement Ilmu Penyakit Mulut. Surabaya : Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah.
- Siswanto. 2015. *Formulasi Sediaan Gel Serbuk Getah Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus) dan Uji Efektivitasnya terhadap Staphylococcus aureus secara In Vitro*. Jurnal Farmasi dan Ilmu Farmasi Universitas Pancasila.

- Soni, H. and Singhai, A.K. 2012. *A recent Update of Botanicals for Wound Healing Activity*. International Reserch Journal of Pharmacy.
- Stefanus. 2015. *Formulasi dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Topikal Serbuk Kering Getah Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk.) sebagai Antijerawat secara In Vivo*. Jurnal Farmasi dan Ilmu Farmasi Universitas Pancasila.
- Sudrajat J. 2008. *Profil Lemak, Kolesterol Darah dan Respon Fisiologi Tikus Wistar yang diberi Ransum Mengandung Gulai Daging Sapi Lean*. Skripsi. Institut Pertanian Bogor.
- Sunarjo H. 2008. *Budidaya Pisang dengan Bibit Kultur Jaringan*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Suriadi. 2004. *Perawatan Luka*. Jakarta : Sagung Seto.
- William. 2003. *Angiogenesis in Wound Healing. Contemporary Surgery. A Supplement to Contemporary Surgery*.
- Tandon et., al. 2000. *Antioxidants and Cardiovascular Health*. JK Science.

Windana. 25 November 2016. *Memiliki Wajah Tirus dengan Bio-Essence*

*SkincareSeries*.(online)<https://windanasari.com/wpcontent/cache/all/2016/11/cara-meniruskan-wajah-dengan-bio-essence-skincare-series/index.html> (diakses 17 Juni 2017, 08:00)

Yosaphat. 4 Juli 2012. *Getah Pisang untuk Benang Operasi*. Kompas Surabaya.

(online)<http://sainskompas.com/read/2012/07/04/04362131/Getah.Pisang.untuk.Benang.Operasi> (diakses 3 Maret 2017, 17:33)