



**PERBEDAAN JUMLAH ANGIOGENESIS PADA
PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK TIKUS WISTAR
(*Rattus novergicus*) SETELAH PEMBERIAN NANO GEL
GETAH JARAK CINA (*Jatropha multifida L*)**

SKRIPSI

**UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN MEMPEROLEH
GELAR SARJANA**

OLEH:

YOLANDA AULIA HAPSARI

NIM : 155070401111056

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

DAFTAR ISI

| | Hal. |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| LEMBAR ORISINALITAS..... | iii |
| ABSTRAK | iv |
| KATA PENGANTAR..... | ix |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xvi |
| BAB | |
| I. PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelian | 4 |
| II. TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2.1 Ulserasi | 7 |
| 2.1.1 Klasifikasi..... | 7 |
| 2.1.2 Gambaran Klinis..... | 9 |
| 2.1.3 Gambaran Histologi..... | 9 |
| 2.1.4 Diagnosis Banding..... | 10 |
| 2.1.5 Penatalaksanaan..... | 10 |
| 2.2 Fase Penyembuhan Luka | 10 |
| 2.2.1 Penyembuhan Luka | 11 |
| 2.3 Angiogenesis | 14 |
| 2.4 Tanaman Getah Jarak Cina..... | 16 |
| 2.4.1 Taksonomi..... | 15 |
| 2.4.2 Morfologi..... | 17 |
| 2.4.3 Kandungan Antibakteri pada Tanaman | 17 |



| | |
|---|----|
| III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS | 19 |
| 3.1 Kerangka Konsep | 19 |
| 3.2 Hipotesis Penelitian | 21 |
| IV. METODE PENELITIAN | 21 |
| 4.1 Desain Penelitian | 21 |
| 4.2 Sampel Penelitian | 22 |
| 4.2.1 Sampel yang Digunakan | 22 |
| 4.2.2 Jumlah Sampel Penelitian..... | 23 |
| 4.3 Variabel Penelitian | 24 |
| 4.4 Tempat dan Waktu Penelitian..... | 24 |
| 4.5 Alat dan Bahan Penelitian | 24 |
| 4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba..... | 24 |
| 4.5.2 Perlakuan Ulser | 25 |
| 4.5.3 Pembuatan Gel..... | 25 |
| 4.5.4 Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat | 25 |
| 4.6 Definisi Istilah (Operasional) | 26 |
| 4.6.1 Nanogel Getah Jarak Cina | 26 |
| 4.6.2 Jumlah Angiogenesis..... | 26 |
| 4.6.3 Ulkus Traumatik..... | 26 |
| 4.7 Prosedur Penelitian | 26 |
| 4.7.1 Persiapan Hewan Coba..... | 26 |
| 4.7.2 Metode Pembuatan Ekstraksi | 27 |
| 4.7.3 Metode Pembuatan Gel | 28 |
| 4.7.4 Metode Pembuatan Nanogel..... | 31 |
| 4.7.5 Pembuatan Ulserasi | 32 |
| 4.7.6 Pemberian Bahan Uji..... | 32 |
| 4.7.7 Pembedahan Hewan Coba | 32 |
| 4.7.8 Pembuatan Preparat dan Pengamatan Sediaan | 32 |
| 4.7.9 Identifikasi Angiogenesis | 32 |
| 4.8 Analisis Data..... | 36 |
| 4.9 Alur Penelitian..... | 38 |
| V. HASIL DAN PEMBAHASAN | 41 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 5.1 Hasil Penelitian..... | 41 |
| 5.2 Analisis Data..... | 42 |
| 5.2.1 Uji Normalitas | 42 |
| 5.2.2 Uji Homogenitas Ragam | 43 |
| 5.2.3 Uji One Way Anova | 43 |
| 5.2.4 Uji Post-Hoc Turkey..... | 43 |
| 5.3 Pembahasan Penelitian | 44 |
| | |
| VI. PENUTUP | 51 |
| 6.1 Kesimpulan | 51 |
| 6.2 Saran | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 53 |
| LAMPIRAN-LAMPIRAN..... | 59 |



DAFTAR TABEL

| No. | Judul Tabel | Hal. |
|------------|---|-------------|
| 4.7 | Tabel Formulasi Basis Gel Karbopol 940..... | 37 |
| 4.8 | Tabel Formulasi Uji..... | 38 |
| 5.1 | Tabel Rerata Jumlah Angiogenesis..... | 41 |



DAFTAR GAMBAR

| No. | Judul Gambar | Hal. |
|------------|---------------------|-------------|
|------------|---------------------|-------------|

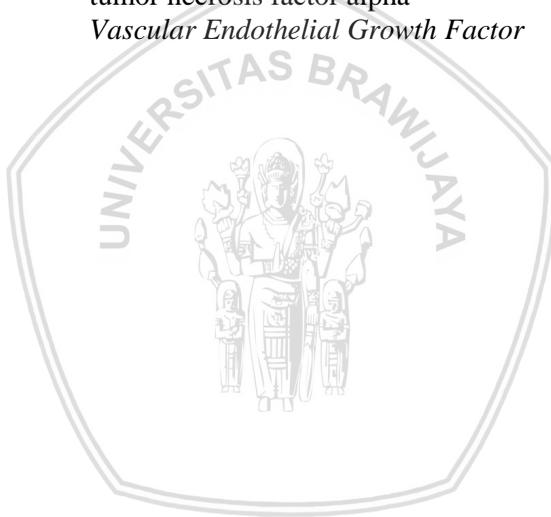


| | |
|--|----|
| 2.1 Ulser Traumatik Akut..... | 7 |
| 2.2 Ulser Traumatik Kronis..... | 7 |
| 2.5 Tanaman Jarak Cina | 16 |
| 5.1 Gambaran Histologis Angiogenesis | 34 |
| 5.2 Diagram Rata-Rata Angiogenesis | 35 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------------|--|
| Ang-1 | Angiopoten 1 |
| bFGF | <i>Basic fibroblast growth factor</i> |
| ECM | <i>Extra Cellular Matrix</i> |
| FGF | <i>Fibroblast Growth Factor</i> |
| HE | Hematoksilin dan Eosin |
| IL-8 | <i>interleukin-8</i> |
| MMP | <i>matriksmetalloproteinase</i> |
| TGF- β | <i>Transforming Growth Factor β</i> |
| TGF- α | tumor necrosis factor alpha |
| VEGF | <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |



ABSTRAK

Yolanda Aulia Hapsari, 155070401111056, Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang, 20 Desember 2018, **“Perbedaan Jumlah Angiogenesis pada Penyembuhan Ulkus Traumatik Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) setelah Pemberian Nanogel Getah Jarak (*Jatropha multifida L*)”**, Tim Pembimbing: (1) drg. Prasetyo Adi, MS (2) drg. Astika Swastirani, M.Si.

Sariawan atau ulserasi merupakan suatu keadaan patologis ditandai dengan hilangnya jaringan epitel akibat mengelupasnya jaringan radang yang nekrotik. Angiogenesis berperan penting dalam proses penyembuhan luka untuk membentuk pembuluh darah baru yang akan menyuplai darah pada luka. Tanaman jarak cina (*Jatropha multifida L*) mengandung senyawa kimia flavonoid, alkanoid, saponin, tanin, yang bermanfaat dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus novergicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*). Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan eksperimental laboratoris secara *in vivo*. Desain penelitian yang digunakan adalah *Randomized Post-Test Only Control Group Design*. Tikus Wistar jantan 28 ekor dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K, P1, P2 dan P3 dengan pemberian konsentrasi 1%, 3%, dan 5%. Ulserasi tikus dengan induksi panas menggunakan semen stopper panas diletakan pada mukosa labial tikus selama 4 detik. Pemberian nano gel getah jarak cina pada kelompok P1, P2 dan P3 dengan konsentrasi masing-masing 1%, 3%, dan 5% dua kali sehari selama 5 hari. Dekaputasi tikus dilakukan hari ke-5 dilanjutkan pewarnaan jaringan menggunakan pewarnaan HE. Uji homogenitas dan normalitas menunjukkan bahwa data homogen dan berdistribusi normal. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi 0,000 dan 0,001 artinya ada

perbedaan signifikan jumlah angiogenesis pada tiap kelompok. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan terdapat perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) dengan formula efektif nanogel getah jarak cina dengan konsentrasi 1%.

Kata kunci: Angiogenesis, nanogel getah jarak cina, ulserasi



ABSTRACT

Yolanda Aulia hapsari , 155070401111056, Dentistry Undergraduate Program, Dentistry Faculty of Brawijaya University Malang, 15 th Oct 2018, **“Differences Number of Angiogenesis in Healing Traumatic Ulcer of Wistar Mice (*Rattus norvegicus*) after Giving the Sap of Nanogel Jarak Cina (*Jatropha multifida L*)”** Supervisor: (1) drg. Prasetyo Adi, MS (2) drg. Astika Swastirani, M.Si.

Ulceration is an inflammation of mucosa oral that can be caused by various factors such as trauma, infection, immune-related diseases and neoplasms. Angiogenesis plays an important role in the wound healing process to form new blood vessels that will supply blood to the wound. The sap of nanogel jarak cina (*Jatropha multifida L*) contains chemical compounds of flavonoids, alkanoid, saponins, tannins, which are useful in accelerating the healing process of wounds. The purpose of this study was to determine the differences number of angiogenesis in healing traumatic ulcer of Wistar mice (*Rattus norvegicus*) after giving the sap of nanogel jarak cina (*Jatropha multifida L*). This study was carried out with a laboratory experimental approach in vivo. The research design used was Randomized Post-Test Only Control Group Design. Male 28 Wistar mice were divided into 4 groups: K, P1, P2, and P3 with concentration of 1%, 3%, and 5%. Ulceration of mice with heat induction using a hot cement stopper was placed on the labial mucosa of the mice for 4 seconds. The administration The sap of nanogel jarak cina in groups P1, P2, and P3 with a concentration of 1%, 3%, and 5% for 5 days. Decapitation of the mice was carried out on the 5th day followed by tissue staining using HE staining. Homogeneity and normality tests show that the data was homogeneous and normally distributed. One Way ANOVA test shows a significance value of 0.000 and 0.001, meaning that there is a significant difference in the number of angiogenesis in each group. Based on this study, it can be concluded that there are differences number of angiogenesis in healing traumatic ulcer of Wistar mice (*Rattus norvegicus*) after giving the sap of nanogel jarak cina

(*Jatropha multifida L*) with an effective formula the sap of nanogel jarak cina (*Jatropha multifida L*) with concentration 1%.

Keywords: Angiogenesis, the sap of nanogel jarak cina, ulceration



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan hal yang sangat mendasar diperlukan oleh banyak orang salah satunya yaitu kesehatan gigi mulut. Kesehatan gigi dan mulut merupakan salah satu hal yang sangat penting bagi manusia karena berperan penting dalam aktivitas sehari-hari. Apabila kesehatan gigi dan mulut terganggu maka dapat mempengaruhi kesehatan seseorang dan mengganggu kegiatan sehari-hari oleh karena itu memelihara kesehatan gigi dan mulut adalah hal harus dilakukan setiap orang (Gede dkk., 2013). Banyak orang yang kurang memelihara kebersihan mulut mereka karena kesibukan dan rutinitas sehari-hari. Hal ini dapat berpengaruh menurunkan daya tahan tubuh serta dapat menyebabkan terjadinya sariawan (Yogasedana, 2015). Sariawan atau ulserasi merupakan suatu keadaan patologis ditandai dengan hilangnya jaringan epitel akibat mengelupasnya jaringan radang yang nekrotik (Hidayati dkk., 2015). Ulserasi disebabkan oleh berbagai faktor seperti trauma, infeksi, penyakit terkait imun dan neoplasma. Prevalensi terjadinya ulserasi pada rongga mulut diperkirakan 15-25% dari populasi di seluruh dunia (Hardjito dkk., 2014).

Selama ini pengobatan yang sering dilakukan pada ulserasi yaitu dengan aplikasi kortikosteroid secara topikal (*hidrokortison, triamcinolone, fluocinolone, beclomethasone*). Apabila lesi sangat sakit dapat digunakan obat kumur (*natrium bikarbonat* dalam air,

klorheksidin atau *benzylamine*) (Lewis dan Jordan, 2012). Namun, penggunaan jangka panjang obat-obatan tersebut dapat menyebabkan infeksi jamur serta resistensi obat yang selanjutnya dapat menyebabkan efek samping yang lebih berat. Banyaknya efek samping yang ditimbulkan oleh pengobatan yang digunakan selama ini maka sudah saatnya beralih pada pengobatan dengan efek samping minimal. Pengobatan tersebut dapat diperoleh dengan menggunakan obat-obatan berbahan dasar herbal. Obat herbal dapat meringankan nyeri, menurunkan inflamasi dan mencegah infeksi dalam pengobatan. Terapi ini merupakan metode alternatif yang digunakan sebagai terapi dengan efek samping minimal dan ekonomis (Putri, 2015).

Penyembuhan luka merupakan respon fisiologis tubuh untuk mengembalikan kontinuitas, struktur dan fungsi jaringan yang mengalami cedera agar kembali seperti semula (Yunanda dkk., 2016). Proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase yaitu, fase hemostatis, fase inflamasi, proliferasi dan maturasi. Fase proliferasi merupakan fase penting dalam penyembuhan luka yang ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang terdiri dari sel inflamasi, fibroblas dan angiogenesis. Proses angiogenesis menghasilkan aliran darah yang lebih besar ke luka sehingga dapat meningkatkan perfusi faktor penyembuhan. Angiogenesis ditandai dengan migrasi sel endotel dan pembentukan kapiler. Hasil dari angiogenesis adalah terbentuknya pembuluh darah baru yang akan menyuplai darah pada luka dan juga faktor faktor yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka (Simon, 2016).

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki sumber daya alam yang melimpah. Terdapat banyak tanaman yang digunakan sebagai alternatif pengobatan terhadap berbagai macam penyakit. Berbagai tanaman di Indonesia dapat dimanfaatkan untuk berbagai hal salah satunya dalam pembuatan obat-obatan herbal. Selain itu WHO juga mendukung upaya peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional. Penggunaan obat tradisional umumnya dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Salah satunya yaitu tanaman getah jarak cina (*Jatropha multifida L*). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan diketahui adanya kandungan beberapa senyawa kimia yang terkandung dalam getah jarak cina yang dapat berpengaruh dalam proses penyembuhan luka (Andiana, 2018).

Jarak cina atau *Jatropha Multifida L* merupakan salah satu tanaman obat yang banyak tumbuh di Indonesia. Tanaman ini relatif mudah ditemukan di daerah pedesaan dan sering digunakan sebagai obat tradisional. Nama umum di Indonesia dikenal dengan nama jarak tintir, jarak gurita atau jarak cina. Tanaman ini di Philippina dikenal sebagai tumbuhan Mana, Manaku (Malaysia), Kuthirnevala (Thamil) dan Bhadradanti (Sansekerta) (Destri, 2017).

Beberapa senyawa kimia pada jarak cina antara lain: flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Flavonoid pada jarak cina dapat mengurangi inflamasi serta memiliki efek antiseptik dan antifungi. Kemudian peran saponin yang dapat merangsang pembentukan sel baru dan meningkatkan pertumbuhan kolagen sehingga berperan penting dalam proses penutupan luka (Andiana, 2018). Selanjutnya

alkaloid yang memiliki aktivitas antibakteri yang dapat menghambat penyusunan peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga dapat menyebabkan kematian sel bakteri (Khotimah, 2016). Tanin berperan sebagai antioksidan, antimikroba memiliki efek hemodinamik dengan vasokonstriksi dan dapat menghentikan pendarahan ringan (Bone dan Mills, 2013). Berdasarkan data-data diatas, penulis ingin meneliti perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).

1.4 Tujuan Khusus

Mengetahui perbedaan jumlah angiogenesis hari ke 5 pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) dengan dosis 1%, 3%, dan 5%.

1.4 Manfaat Penelitian

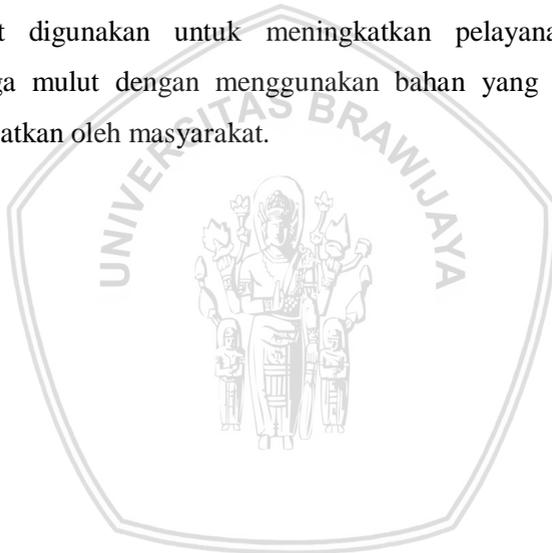
1.4.1 Manfaat akademis

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang getah jarak cina dalam bidang kedokteran gigi untuk pengobatan ulser traumatik.

- b. Dapat digunakan untuk dasar dalam pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang penyembuhan penyakit ulser traumatik.

1.4.2 Manfaat praktis

- a. Dari hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan sebagai alternatif bahan alami yang bersifat anti inflamasi terhadap ulser traumatik.
- b. Dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan rongga mulut dengan menggunakan bahan yang alami mudah didapatkan oleh masyarakat.





BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ulserasi

Sariawan atau ulserasi merupakan suatu keadaan patologis ditandai dengan hilangnya jaringan epitel akibat mengelupasnya jaringan radang yang nekrotik (Hidayati dkk., 2015). Prevalensi terjadinya ulserasi pada rongga mulut diperkirakan 15-25% dari populasi di seluruh dunia (Hardjito dkk., 2014). Penyakit dengan tanda klinis berupa ulserasi yaitu; ulser traumatik dan *Stomatitis Aphosa Rekuren* (SAR). Di Eropa Barat dan Amerika Utara jenis ulserasi yang paling sering terjadi yaitu SAR dengan prevalensi mencapai 15-20% populasi (Lewis dan Jordan, 2012). SAR adalah jenis yang lebih spesifik dari ulserasi yang muncul dengan ulkus yang dangkal dan nyeri yang biasanya ada di bibir, pipi, gusi, dan dasar mulut. Rentang diameter ulkus ini dari bintik kecil hingga 1 inchi (2,5 cm) atau lebih. Etiologi SAR tidak diketahui, yang baru diketahui adalah faktor predisposisi seperti defisiensi nutrisi, khususnya vitamin B12, folat, atau besi. Sedangkan ulserasi traumatik biasanya disebabkan oleh trauma bisa berupa trauma fisik dan kimiawi (Yogasedana, 2015).

2.1.1 Klasifikasi

Menurut Regezi dkk tahun 2012 ulser traumatik dibedakan menjadi 2 macam berdasarkan perjalanan penyakitnya, yaitu:

a. Ulser Traumatik Akut

Lesi akut pada ulser ditandai dengan lesi yang nyeri dengan warna kemerahan dan pembengkakan. Pada lesi terdapat lapisan permukaan ulser dilapisi dengan eksudat fibrinosa berwarna kuning-putih yang dikelilingi oleh halo eritema.

Gambar 2.1 Ulser traumatik akut



(Regezi dkk., 2012)

b. Ulser Traumatik Kronis

Pada lesi kronis ditandai dengan adanya sedikit atau tanpa rasa sakit. Permukaan ulser ditutupi oleh membran kuning dan ulser dikelilingi oleh peningkatan margin yang mungkin menunjukkan hiperkeratosis.

Gambar 2.2. Ulser traumatik kronis



(Regezi dkk., 2012)

2.1.2 Gambaran Klinis

Karakteristik ulser traumatik dapat berupa ulser tunggal yang terlokalisir dan dalam (Lewis dan Jordan, 2012). Ulser biasanya berbentuk oval dengan bagian tengah ulser berwarna abu-abu kuning. Pada ulser terdapat fibrin pada bagian tengah, pinggiran berwarna merah (zona eritema) dan mengalami peradangan tanpa adanya indurasi (Apriasari, 2012)

2.1.3 Gambaran Histologi

a. Gambaran Histologi Ulser Traumatik Akut

Pada ulser traumatik akut menunjukkan hilangnya permukaan epitelium yang digantikan oleh jaringan fibrin yang mengandung neutrofil. Pada dasar ulkus terdapat vasodilatasi kapiler dan terdapat jaringan granulasi. Reepitelisasi dimulai dari tepi ulser, dengan sel yang berproliferasi bergerak diatas jaringan granulasi dan dibawah jaringan fibrin (Regezi dkk., 2012).

b. Gambaran Histolgi Ulser Traumatik Kronis

Pada ulser kronis terjadi pembentukan jaringan granulasi, dengan ditemukanya bekas luka di dalam jaringan. Terlihat adanya infiltrasi sel-sel radang campuran. Regenerasi epitel mungkin tidak terjadi karena trauma yang berkelanjutan atau karena faktor lokal jaringan yang tidak menguntungkan (Regezi dkk., 2012).

2.1.4 Diagnosis Banding

Diagnosis banding ulser traumatik adalah karsinoma sel skuamosa dan kanker lainnya, sifilis, tuberkulosis, aphthae, dan ulser lainnya (Laskaris, 2012).

2.1.5 Penatalaksanaan

Selama ini pengobatan yang sering dilakukan pada ulserasi yaitu dengan aplikasi kortikosteroid secara topikal (*hidrokortison, triamcinolone, fluocinolone, beclomethasone*). Apabila lesi sangat sakit dapat digunakan obat kumur (*natrium bikarbonat* dalam air, *klorheksidin* atau *benzydamine*) (Lewis dan Jordan, 2012). Namun, penggunaan jangka panjang obat-obatan tersebut dapat menyebabkan infeksi jamur serta resistensi obat yang selanjutnya dapat menyebabkan efek samping yang lebih berat (Putri, 2015).

Obat kumur alkohol pada pemakaian jangka panjang tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan mulut kering, mengurangi produksi air liur yang akan mempengaruhi bau mulut dan menyebabkan seseorang menjadi lebih beresiko terkena kerusakan gigi (Talumewo dkk., 2015).

2.2 Fase Penyembuhan Luka

Luka merupakan suatu keadaan dengan rusaknya beberapa jaringan tubuh. Keadaan ini dapat disebabkan oleh trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik atau gigitan hewan (Yunanda dan Rinanda, 2016). Luka pada jaringan ikat, otot, rusaknya jaringan syaraf, dan robeknya pembuluh darah yang mengakibatkan pendarahan. Apabila keadaan tersebut dibiarkan maka dapat mengganggu homeostatis tubuh. Oleh karena itu untuk menghindari kerusakan yang lebih lanjut maka tubuh memiliki mekanisme khusus untuk penutupan luka (Abdurrahmat, 2014). Penyembuhan luka merupakan mekanisme tubuh untuk

mengembalikan kontinuitas, struktur, dan fungsi jaringan yang mengalami cedera agar tidak terjadi kerusakan lebih lanjut pada tubuh (Yunanda dan Rinanda, 2016).

2.2.1 Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase yaitu, fase hemostatis, fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Simon dkk., 2016). Respon penyembuhannya tergantung pada jenis jaringan yang terlibat dan sifat gangguan jaringan (Smith dkk., 2015).

a. Fase Hemostatis

Hemostasis dimulai pada saat-saat pertama cedera, di mana trombosit berperan dalam melepaskan sitokin, kemokin, dan hormon. Proses hemostasis didapatkan melalui vasokonstriksi dan pembekuan darah. Vasokonstriksi terjadi untuk membatasi kehilangan darah. (Simon, 2016).

b. Fase Inflamasi

Setelah proses hemostatis selesai maka dilanjutkan dengan proses inflamasi dengan diawali terjadinya vasodilatasi. Terjadinya vasodilatasi merupakan proses penting dimana luka bisa terkena aliran darah disertai dengan sel-sel radang. Selanjutnya aspek seluler dari fase inflamasi terjadi beberapa jam setelah cedera. Fase inflamasi merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai macam sel, seperti neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, monosit yang berinteraksi saat terjadinya radang (Nitawati dkk., 2014). Sel neutrofil merupakan sel yang pertama kali bergerak keluar pembuluh darah yaitu dalam 48 jam pertama setelah terjadi cedera. Sel ini berfungsi dalam membersihkan tempat luka, zat nekrotik dan

melepaskan mediator inflamasi dan radikal bebas oksigen bacterial (Simon, 2016).

Selanjutnya mulai terjadi penyebaran monosit ke tempat cedera seiring dengan terjadinya penurunan neutrofil. Monosit akan menuju daerah luka dan teraktivasi menjadi makrofag. Makrofag akan mulai bekerja yaitu dengan memfagosit debris dan bakteri. Selanjutnya makrofag akan mengeluarkan sitokin pro-inflammasi yaitu IL-1, bFGF, TNF γ , dll yang dapat mempengaruhi dan meningkatkan proses penyembuhan luka dan *growth faktor* sehingga akan meningkatkan angiogenesis dan perbaikan jaringan di tempat luka (Laskin dkk., 2011).

Selanjutnya pada tahap inflamasi limfosit akan bermigrasi ke daerah luka pada hari ke-1, kemudian jumlahnya akan memuncak di hari ke-3 sampai ke-6 dan pada hari ketujuh limfosit akan mengalami penurunan (Izzaty dkk., 2014).

c. Fase Proliferasi

Fase proliferasi terdiri atas proses reepitelialisasi, neovaskularisasi, dan pembentukan jaringan granulasi. Fase ini ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang terdiri dari sel inflamasi, fibroblas, dan neovaskular dalam matriks fibronektin, kolagen, glikosaminoglikan dan proteoglikan (Simon, 2016). Epitelisasi adalah proses pembentukan epitel ke permukaan yang kosong. Proses ini melibatkan migrasi sel-sel di tepi luka. Proses epitelisasi terjadi dalam waktu 24-48 jam setelah cedera. Proses ini dimulai dalam beberapa jam setelah cedera jaringan. Sel epidermis pada tepi luka mengalami perubahan struktural, sel ini akan berpisah

dari sel epidermis lainnya dan menuju membran dasar aslinya (Simon, 2016).

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dimana makrofag sangat penting untuk stimulasi angiogenesis. Makrofag dapat menghasilkan TGF β , VEGF, dan EGF. Faktor ini akan mempercepat proses angiogenesis (Laskin dkk., 2011). Angiogenesis menghasilkan aliran darah yang lebih besar ke luka sehingga meningkatkan perfusi faktor penyembuhan. Angiogenesis ditandai dengan migrasi sel endotel dan pembentukan kapiler. Hasil dari angiogenesis adalah terbentuknya pembuluh darah baru yang akan memberikan banyak suplai darah pada luka dan faktor-faktor yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka (Simon, 2016).

Fibroplasia dimulai pada 3-5 hari setelah cedera dan bisa berlangsung selama 14 hari. Fibroblas bertanggung jawab untuk produksi kolagen, elastin, fibronektin, glikosaminoglikan, dan protease. Fibroblas tumbuh di luka ketika jumlah sel inflamasi menurun. Fibroblas adalah komponen penting dalam pembentukan jaringan granulasi atau jaringan parut. Sintesis kolagen memainkan peranan penting dalam pembentukan jaringan parut. Sintesis kolagen dimulai kira-kira 3-5 hari setelah cedera dan berlanjut dengan laju cepat selama kurang lebih 2-4 minggu. Sintesis kolagen dikendalikan oleh adanya kolagenase dan faktor lain yang menghancurkan kolagen saat kolagen baru dibuat. Saat matriks dan kolagen terbentuk, serabut padat kolagen akan mengisi area luka (Simon, 2016).

d. Fase Pematangan/Remodeling

Fase remodeling jaringan adalah tahap akhir dari proses penyembuhan luka. Karakteristik pada fase ini adalah terjadinya deposisi kolagen. Perpindahan fibroblas masuk ke dalam serat kolagen dengan bersamaan akan mendorong kontraksi jaringan parut (Prasetyono, 2009).

Fibroblas mulai menghilang dan kolagen tipe III mulai berkurang selama fase granulasi yang secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I yg lebih kuat. Berkurangnya kolagen tipe III dimediasi oleh matriks metalloproteinase (MMP) yang disekresikan oleh makrofag, fibroblas, dan sel endotel. Kekuatan tensil dari bekas jaringan parut mulai sembuh secara perlahan kekuatan tensil dari luka akan meningkat secara perlahan, dan akan menunjukkan pergantian dari tipe kolagen. Saat dimulainya fase pematangan, kekuatan dari luka hanya 20%-30% dari jaringan normal, dan kekuatan luka meningkat menjadi 70%-80% saat fase remodeling berakhir (Prasetyono, 2009).

2.3 Angiogenesis

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang merupakan proses alami untuk penyembuhan luka dan memulihkan aliran darah ke jaringan setelah terjadi cedera pada jaringan (Li dan Li, 2003). Angiogenesis ditandai dengan migrasi sel endotel dan pembentukan kapiler baru (Simon, 2016). Secara klinis, kapiler baru terlihat pada daerah luka mulai dari 3-5 hari setelah

terjadinya cedera (Li dan Li, 2003). Proses angiogenesis terdiri dari beberapa tahapan yang terdiri dari :

a. Proses Inisiasi

Jika terjadi kerusakan jaringan maka akan terjadi pelepasan faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF) dan terjadi pendarahan serta hemostasis pada luka. Kemudian terjadi migrasi dan proliferasi sel-sel endotel. Trombosit berperan melepaskan beberapa faktor pertumbuhan seperti (PDGF), VEGF, mengubah faktor pertumbuhan (TGF- α , TGF- β), bFGF, sel endotel, platelet, faktor pertumbuhan (PD-ECGF), dan angiopoietin-1. Faktor-faktor pertumbuhan ini merangsang proliferasi dan migrasi sel-sel endotel (Li dan Li, 2003).

b. Proses Amplifikasi

Pada proses ini angiogenesis luka semakin diperkuat dengan proses peradangan. Dengan adanya makrofag yang melepaskan banyak faktor termasuk PDGF, VEGF, Ang-1, TGF- α , bFGF, interleukin-8 (IL-8), dan tumor *necrosis factor* alpha (TNF- α) serta beberapa faktor pertumbuhan seperti (PDGF, VEGF, dan bFGF) yang memiliki kemampuan untuk vaskularisasi jaringan (Li dan Li, 2003).

c. Proliferasi Vaskular

Pada proses ini mulai terlihat gambaran klinis yaitu terdapatnya jaringan granulasi pada daerah luka. Pada proses ini terdapat kekuatan pendorong yang sangat penting dalam proses angiogenesis yaitu hipoksia. Kekuatan ini memiliki kemampuan untuk menginduksi edema melalui hiperpermeabilitas (Li dan Li, 2003).

d. Stabilisasi Vaskular

Dengan terus terbentuknya pembuluh darah baru proses ini harus dapat stabil. Pada proses stabilisasi ini di atur oleh Ang-1, reseptor Tie2, sel otot polos, dan *pericytes*. Sehingga dapat menstabilkan proses pembentukan pembuluh darah baru (Li dan Li, 2003). Supresi Angiogenesis pada tahap akhir penyembuhan, proses angiogenesis mulai menurun. Jumlah faktor pertumbuhan menurun karena proses inflamasi berkurang. *Pericytes* menghasilkan TGF- β yang menghambat proliferasi vaskular. Kemudian epidermal memproduksi interferon- β untuk menghambat angiogenesis. Kemudian endostatin produk dari kolagen XVIII, muncul disekitar membran basal vaskular dan menghambat vaskularisasi luka (Li dan Li, 2003).

2.4. Tanaman Getah Jarak Cina

2.4.1 Taksonomi

| | |
|-----------|---|
| Kingdom | : <i>Plantae</i> (tumbuh-tumbuhan) |
| Subdivisi | : <i>Angiospermae</i> (berbiji tertutup) |
| Kelas | : <i>Dicotyledonae</i> (biji berkeping dua) |
| Ordo | : <i>Euphorbiales</i> |
| Famili | : <i>Euphorbiaceae</i> |
| Genus | : <i>Jatropha</i> |
| Spesies | : <i>Jatropha Multivida L</i> |

Gambar 2.5 Tanaman Jarak Cina (*Jatropha multifida* L)

(Destri dkk., 2017)

2.4.2 Morfologi

Tanaman *Jatropha multifida* L merupakan tanaman herbal yang memiliki nama umum tanaman jarak cina atau pohon yodium. Sebagian masyarakat juga mengenal tanaman ini dengan tanaman betadine. *Jatropha* berasal dari bahasa Yunani “*jatros*” yang berarti dokter dan “*trophe*” berarti makanan. Tumbuhan ini banyak ditemukan di daerah tropis. *Jatropha multifida* L merupakan tanaman tahunan berbentuk semak dengan tinggi 2-3 meter (Destri dkk., 2017). Seluruh bagian dari tanaman ini mengandung getah yang memiliki bentuk akar tunggang dengan tulang daun menyirip. Tangkai daun memiliki ukuran 10-25 cm, lebar helai daun 15-35 cm. Perbungaan terminal, gagang bunga 13-20 mm, delapan benang sari, dan kepala sarinya memanjang (Shafira, 2015).

2.4.3 Kandungan Getah Jarak Cina

Jarak cina atau *Jatropha multifida* L merupakan salah satu tanaman obat yang banyak tumbuh di Indonesia. Tanaman ini dapat digunakan sebagai penurun panas, anti inflamasi, menghambat pendarahan, penyembuh luka dan mencegah serta mengobati

kerusakan gigi. Beberapa senyawa kimia pada jarak cina antara lain: flavonoid, alkanoid, saponin, tanin (Destri dkk., 2017).

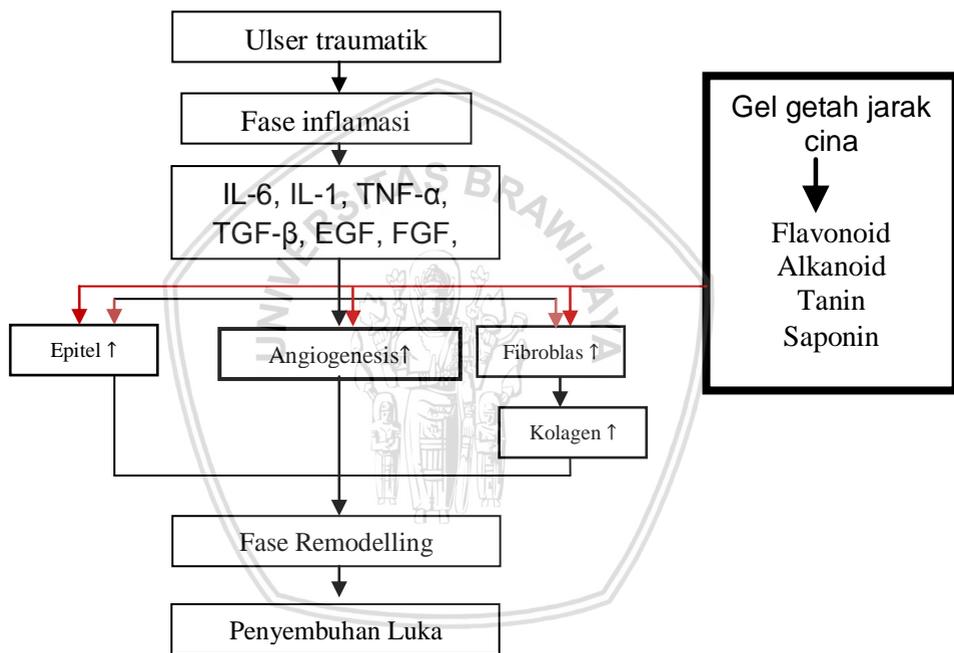
Flavonoid pada jarak cina memiliki berbagai fungsi antara lain antiseptik, antifungi, antioksidan, dan antimikroba (Andiana, 2018). Kandungan flavonoid ini dapat membantu proses penyembuhan proses inflamasi dan dapat mempercepat terjadinya epitelisasi. Epitelisasi merupakan proses pembaruan epitel setelah terjadinya luka, proses ini melibatkan proliferasi dan migrasi sel menuju pusat luka. Flavonoid telah dibuktikan dapat meningkatkan proliferasi sel epitel, pembentukan jaringan granulasi, serta meningkatkan migrasi sel. Pemberian jarak cina yang mengandung flavonoid dapat meningkatkan epitelisasi, terjadinya pembentukan jaringan granulasi karena peningkatan produksi kolagen dan angiogenesis pada luka (Palumpun dkk., 2017).

Kemudian peran saponin yang dapat merangsang pembentukan sel baru dan meningkatkan pertumbuhan kolagen sehingga berperan penting dalam proses penutupan luka (Andiana, 2018). Selanjutnya alkaloid yang memiliki aktivitas antibakteri yang dapat menghambat penyusunan peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga dapat menyebabkan kematian sel bakteri (Khotimah, 2016). Tanin berperan sebagai antioksidan, antimikroba, memiliki efek hemodinamik dengan vasokonstriksi dan dapat menghentikan pendarahan ringan (Bone dan Mills, 2013).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Keterangan:

—→ : alur yang diteliti

→ : Meningkatkan akibat kandungan gel

▭ : Variabel yang diteliti

▭ : Variabel yang tidak diteliti

Ulser traumatik merupakan suatu keadaan patologis ditandai dengan hilangnya jaringan epitel akibat mengelupasnya jaringan radang atau inflamasi yang nekrotik (Hidayati dkk., 2015). Proses Ulserasi diawali dengan inflamasi lalu proses proliferasi kemudian remodeling. Pada proses proliferasi melibatkan proses angiogenesis. Proses angiogenesis dimulai pada hari ke 3-5 setelah terjadinya cedera (Li dan Li, 2003). Tanaman getah jarak cina mengandung beberapa senyawa kimia antara lain: flavonoid, alkaloid, saponin, tanin (Destri dkk., 2017). Berbagai bahan aktif yang terkandung dalam tanaman getah jarak cina mempunyai peran penting dalam proses penyembuhan luka, khususnya pada proses angiogenesis. Flavonoid telah dibuktikan dapat meningkatkan proliferasi sel epitel, pembentukan jaringan granulasi, serta meningkatkan migrasi sel. Kandungan flavonoid dapat meningkatkan epitelisasi, terjadinya pembentukan jaringan granulasi karena peningkatan produksi kolagen dan angiogenesis pada luka (Palumpun dkk., 2017). Kemudian peran saponin yang dapat merangsang pembentukan sel baru dan meningkatkan pertumbuhan kolagen sehingga berperan penting dalam proses penutupan luka (Andiana, 2018). Selanjutnya kandungan alkaloid yang memiliki aktivitas antibakteri yang dapat menghambat penyusunan peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga dapat menyebabkan kematian sel bakteri (Khotimah, 2016). Tanin memiliki efek hemodinamik dengan vasokonstriksi dan dapat menghentikan pendarahan ringan (Bone dan Mills, 2013).

3.2. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida* L).



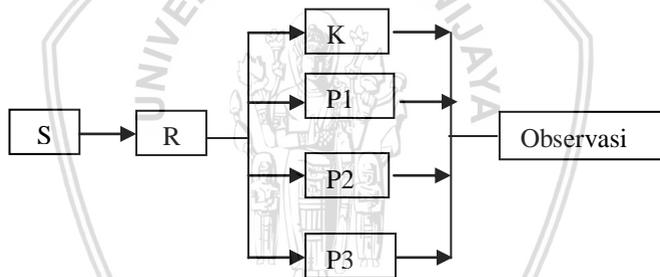
BAB IV

METODE PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan Eksperimental Laboratoris. Desain penelitian yang digunakan adalah *Randomized Post-Test Only Control Group Design* dengan subyek dibagi menjadi 4 kelompok dibagi secara random. Tiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus.

Gambar 4.1 Desain Penelitian



Keterangan :

S = Sampel

R = *Random*

K = Kelompok kontrol yang dibuat ulser tanpa pemberian gel getah jarak cina

P1 = Kelompok perlakuan 1 yang dibuat ulser dan pemberian gel getah jarak cina dengan konsentrasi 1%

P2 = Kelompok perlakuan 2 yang dibuat ulser dan pemberian gel getah jarak cina dengan konsentrasi 3%

P3 = Kelompok perlakuan 3 yang dibuat ulser dan pemberian gel getah jarak cina dengan konsentrasi 5%

4.2 Sampel Penelitian

Sampel merupakan perwakilan dari populasi yang hasilnya mewakili keseluruhan yang diamati.

4.2.1 Sampel yang Digunakan

Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara di Laboratorium Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang. Penelitian dilakukan dalam kandang yang bersih. Sampel penelitian ini dipilih berdasarkan kriteria berikut ini:

a. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih galur Wistar jantan
2. Umur 3-4 bulan
3. Berat badan 180-200 gram
4. Belum pernah digunakan untuk penelitian

b. Kriteria Eksklusi

1. Tikus putih galur Wistar jantan yang sakit (tidak bergerak aktif) selama masa adaptasi 7 hari.
2. Tikus putih galur Wistar jantan yang mati selama perlakuan berlangsung.

Tikus putih galur Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dipilih karena mudah dipelihara dan relatif sehat sehingga memenuhi kriteria sebagai hewan penelitian. Selain itu pemilihan tikus sebagai hewan penelitian adalah tikus memiliki kelebihan

dibandingkan hewan lain yaitu tikus tidak dapat muntah dan tidak memiliki kantong empedu

4.2.2 Jumlah Sampel Penelitian

Jumlah sampel penelitian dihitung menggunakan rumus *Federer* yaitu :

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

Keterangan:

r= jumlah pengulangan penelitian

t= jumlah kelompok

dalam penelitian ini t = 4, oleh karena itu jumlah pengulangan penelitian yaitu:

$$(4-1)(r-1) \geq 15$$

$$(3)(r-1) \geq 15$$

$$3(r-1) \geq 15$$

$$3r - 3 \geq 15$$

$$3r \geq 18$$

$$r \geq 6 \approx 7$$

Sampel yang digunakan adalah 7 tikus untuk setiap kelompok perlakuan. Total tikus yang akan digunakan pada penelitian ini sejumlah 4 (perlakuan) x 1 (hari pengamatan) x 7 (tikus yang dibedah setiap *time series*) = 28 tikus. Maka diperlukan sampel sejumlah 28 tikus dalam satu kali pembedahan (satu *time series*).

4.3 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terdiri dari variabel bebas/ independen, variabel terikat/ dependen, dan variabel kontrol/ kendali.

- a. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian gel getah jarak cina
- b. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah angiogenesis tikus Putih (*Rattus novegicus*) strain Wistar.
- c. Variabel kendali: jenis makanan dan minuman, teknik pemberian ulser, dan proses pembuatan gel getah jarak cina, lingkungan kandang, kebisingan serta tidak terpapar sinar matahari.

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran gigi, Laboratorium kimia Fakultas MIPA, Laboratorium LSIH, Laboratorium Farmasi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penelitian dilakukan kurang lebih 4 bulan dimulai pada bulan April 2018 sampai bulan Juli tahun 2018.

4.5 Alat dan Bahan

Pada penelitian ini menggunakan beberapa alat dan bahan pada setiap tahapannya yang terdiri dari :

4.5.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan Hewan Coba

Pada penelitian ini diperlukan alat antara lain:

- a. 14 buah box plastik berukuran 15 x 30 x 42 cm³ yang diisi 2 ekor tikus Wistar dengan tutup kandang dari anyaman kawat
- b. Sekam

- c. Tempat minum tikus
- d. Alat penimbang berat badan tikus yaitu *Neraca Ohaus (Sartorius)*.
- e. Makanan tikus yang terdiri dari 67% comfeed PAR-S, 33% terigu dan diencerkan dengan air, air minum dari PDAM.
- f. Air bersih untuk minum

4.5.2 Alat dan Bahan Pembuatan Ulser

Handskoone, masker, cotton roll, cotton pellet, alkohol 70%, kassa steril dan ketamin. Alat yang dibutuhkan adalah cement stopper untuk perlakuan ulser, masker dan handskoone, bunsen, handle, scalpel, pinset, petridis, tempat antiseptik, Spuit 3cc, dan botol tempat organ, obat analgesik (novalgin 9 ml) (Mendrofa dkk., 2015).

4.5.3 Alat dan Bahan Pembuatan Gel

Sonikator, mortal dan pastel, neraca ohaus, gelas ukur, cawan, pipet, karbopol, getah jarak cina, gliserol, air, metil paraben, propil paraben, Na metabisulfat.

4.5.4 Alat dan Bahan Pengambilan Jaringan dan Pembuatan Preparat

Alat dan bahan yang dibutuhkan *Blade no.11, pinset, tabung fiksasi berlabel, gelas ukur, object glass dan deck glass, cover glass, counter, mikroskop cahaya, mikroskop olympus photo slide bx51 dengan kamera dp71 12 mega pixel, alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, albumin, zenker, formalin 10%, decalsification agent (edta 14%), HCL 5%, amonium oksalat 1%, xylol, paraffin, alat cetak paraffin, water-bath, pewarna*

hematoksilin dan eosin, pewarna IHC, air, akuades, balsam kanada, ether chloride, asam format 50%.

4.6 Definisi Operasional

4.6.1 Nanogel Getah Jarak Cina

Adalah tumbuhan jarak cina yang diambil getahnya lalu dilakukan pembuatan gel dan dilanjutkan dengan proses pembuatan nano gel dengan proses sonifikasi.

4.6.2 Jumlah Angiogenesis

Adalah banyaknya angiogenesis yang terdapat pada satu lapang pandang dilihat dengan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40x, 100x untuk menentukan daerah penghitungan dan 400x untuk penghitungan angiogenesis

4.6.3 Ulkus Traumatik

Adalah pembuatan ulserasi dengan cara memanaskan semen stopper lalu ditempelkan pada mukosa tikus sehingga terbentuk ulser dengan diameter ± 2 mm.

4.7 Prosedur Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa prosedur yang terdiri dari :

4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Semua tikus yang akan menjadi sampel penelitian terlebih dahulu diadaptasikan selama 7 hari bertujuan untuk mendapatkan kesehatan umum yang baik dan penyesuaian dengan lingkungan. Tikus dipelihara dalam kandang berbahan plastik ukuran 40 x 30 x 14 cm³ dengan bertutup dan dialas dengan sekam dengan udara dan cahaya yang cukup (Medrofa dkk., 2015). Setiap harinya tikus diberikan pakan dan air minum secara terkontrol di dalam kandang.

Sekam dalam kandang dibersihkan minimal sekali dalam seminggu. Konsumsi makanan tikus sebanyak 12-20 g dan konsumsi minum 20-45 ml air dalam satu harinya (Astati dkk., 2017).

4.7.2 Metode Pembuatan Ekstraksi

Pembuatan ekstraksi melalui beberapa tahapan yang terdiri dari:

a. Penyiapan Simplisia

Getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) diambil dari kebun-kebun yang ada di Malang. Pengambilan getah tanaman jarak cina dilakukan dengan disadap bagian batang tanaman. Getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) akan keluar dari bagian batang maupun tangkai daun (Shafira, 2015). Cara penyadapan dilakukan dengan cara menyayat bagian kulit batangnya sampai batas kambium dengan ketebalan 0,1 cm, sudut kemiringan 30°, dan jarak antar penyadapan 3 cm. Getah ditampung dalam botol yang kering dan berwarna gelap dengan 0,1 ml etanol 96% untuk mencegah getah menjadi kecoklatan dan teroksidasi (Osiniyi dan Onajobi, 2003). Penambahan etanol 96% juga dapat digunakan untuk mencegah terbentuknya busa pada getah karena didalam getah jarak cina mengandung senyawa saponin. Getah jarak cina dapat disimpan dalam kulkas pada suhu 0°C dan wadah ditutup dengan aluminium *foil* untuk menjaga stabilitas getah agar tidak teroksidasi. Jumlah sampel getah segar ditimbang dengan menggunakan timbangan analitik. Sampel yang dikumpulkan dibawa ke laboratorium Kimia Universitas Brawijaya untuk dilakukan proses *freeze drying* (Rahman, 2013).

b. Metode Pengeringan *Freeze Drying*

Getah yang telah didapatkan, kemudian dikeringkan dengan metode *freeze drying* (Shafira, 2015). Hasil yang didapatkan berupa serbuk. Serbuk getah jarak cina diperoleh dengan cara dikeringkan dengan *freeze drying* selama 24 jam dengan suhu -49°C dan tekanan vakum sebesar 12 Pa. Jumlah ekstrak yang diperoleh ditimbang dan dicatat beratnya untuk menghitung persentase rendemennya. Selanjutnya ekstrak serbuk getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) kering dihaluskan dan disimpan dalam wadah yang tertutup sebelum digunakan untuk perlakuan.

4.7.3 Metode Pembuatan Gel

Tabel 4.7 Formulasi Basis Gel Karbopol 940

| Nama bahan Konsentrasi | Nama bahan Konsentrasi |
|---------------------------|---------------------------|
| Karbopol 940 1,25% | Karbopol 940 1,25% |
| TEA 1,25% | TEA 1,25% |
| Gliserol 12,5% | Gliserol 12,5% |
| Natrium metabisulfit 0,5% | Natrium metabisulfit 0,5% |
| Metil paraben 0,18% | Metil paraben 0,18% |
| Propil paraben 0,2% | Propil paraben 0,2% |
| Aquadest add. 100 ml | Aquadest add. 100 ml |

(Yuhernita, 2014)

Sediaan gel yang akan digunakan mengandung konsentrasi ekstrak serbuk getah jarak cina yang digunakan yaitu getah 1%, getah 3%, dan getah 5%. Gel dibuat 3 hari sekali sebanyak 15 gram agar menjaga kestabilan gel.

Tabel 4.8. Formulasi Gel Uji 15 gram

| Nama bahan | Getah 1% | Getah 3% | Getah 5% |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Ekstrak serbuk getah jarak cina | 0,15 gram | 0,450 gram | 0,750 gram |
| Karbopol 940 | 0,1875 gram | 0,1875 gram | 0,1875 gram |
| TEA | 0,1875 gram | 0,1875 gram | 0,1875 gram |
| Gliserol | 1,875 gram | 1,875 gram | 1,875 gram |
| Natrium metabisulfit | 0,075 gram | 0,075 gram | 0,075 gram |
| Metil paraben | 0,027 gram | 0,027 gram | 0,027 gram |
| Propil paraben | 0,030 gram | 0,030 gram | 0,030 gram |
| Aquadest | <i>add.</i> 15 ml | <i>add.</i> 15 ml | <i>add.</i> 15 ml |

(Febiati, 2016)

Karbopol 940 dikembangkan dalam aquadest 70°C sebanyak 20 kali berat dari karbopol 940 di dalam lumpang kemudian digerus hingga terbentuk dispersi yang homogen. Setelah mengembang ditambahkan *natrium metabisulfit*, *metil paraben* dan *propil paraben* yang telah dilarutkan di dalam gliserol hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) dan *aquadest* sampai volume yang diinginkan dengan pengadukan perlahan terus-menerus sampai membentuk gel yang homogen. Selanjutnya ditambahkan dengan TEA, tetes demi tetes sampai pH yang diinginkan. Gel disimpan dalam wadah gel pada suhu ruangan. Prosedur yang sama juga dilakukan pada ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) dengan konsentrasi 3% dan 5% (Sari dan Isadiartuti, 2006).

Selanjutnya dilakukan Evaluasi sediaan gel dilakukan, meliputi:

- a) Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan secara visual dilihat langsung bentuk, warna, bau dari gel.

Kemudian diperhatikan terjadi atau tidaknya sineresis (Kuncari dkk., 2014).

c. Uji Viskositas

Viskositas diukur dengan menggunakan viskometer Brookfield. Sediaan dimasukkann dalam gelas beaker 250 ml, lalu spindel diturunkan kedalam sediaan sehingga batas yang ditentukan (Kuncari dkk., 2014).

d. Uji Homogenitas

Uji ini dilakukan dengan cara sampel gel dioleskan pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar (Kuncari dkk., 2014).

e. Uji Daya Lekat

Sampel sebanyak 0,25 gram diletakkan diantara dua gelas obyek, kemudian ditekan dengan beban seberat 1 kg selama 5 menit. Setelah itu beban diangkat, kemudian gelas obyek dipasang pada alat tes. Alat uji diberi beban 80 gram kemudian dicatat waktu pelepasan gel dari gelas obyek (Ulfa, 2016).

f. Uji Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter. Alat terlebih dahulu dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar standar pH netral (pH 7,01) dan larutan dapar pH asam (pH 4,01) hingga pH meter menunjukkan angka tersebut. Kemudian elektroda dicuci dengan akuades dan dilap menggunakan tisu kering. Sampel

dibuat dengan konsentrasi 1% dengan melarutkan 0,1 gram sampel dalam 10 mL aquades. Elektroda dicelupkan dalam larutan tersebut sampai menunjukkan angka yang konstan (Ulfa, 2016).

4.7.4 Metode Pembuatan *Nanogel*

Untuk menjadikan partikel berukuran nano, digunakan metode sonifikasi. Metode sonifikasi memanfaatkan gelombang ultrasonik dengan frekuensi 42 kHz yang dapat menghancurkan dinding sel sehingga mempercepat proses perpindahan senyawa bioaktif dari dalam sel ke pelarut (Utami, 2012). Dalam proses pembuatan nanopartikel magnetik ini melibatkan proses pembasahan (*wetting*), emulsifikasi dengan proses sonifikasi dan evaporasi. Sonifikasi dilakukan menggunakan sumber magnetik. Sumber magnetik yang digunakan merupakan *magnetic fluid* atau dikenal dengan istilah *ferrofluid* bersifat stabil karena terlapis oleh asam oleat dalam pembuatannya. Penggunaan sumber Fe berupa *liquid* ini maka partikel magnetik lebih mudah terdispersi dalam polimer sehingga akan mendukung terbentuknya partikel dengan ukuran kecil (Hapsari, 2009).

4.7.5 Pembuatan Ulserasi

Pembuatan ulserasi traumatik yang diinduksi panas didahului dengan anastesi menggunakan *ketamine* 0,2 ml *intramuscular*, kemudian diinduksi dengan ujung *cement stopper* kedokteran gigi yang sebelumnya telah dipanaskan dengan bunsen selama 10 detik dan ditempelkan pada mukosa labial rahang bawah tanpa tekanan selama 4 detik sehingga terbentuk ulserasi setelah diinkubasi pasca induksi.

- a. Mempersiapkan alat dan bahan
- b. Melakukan anastesi intramuscular menggunakan *ketamine* 0,2 ml
- c. Ujung *cement stopper* kedokteran gigi yang sebelumnya telah dipanaskan dengan *bunsen* selama 10 detik pada mukosa labial tikus selama 4 detik (Mas'udi, 2017).

4.7.6 Pemberian bahan uji

Sebanyak 28 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) digunakan dalam penelitian dan diberikan 4 perlakuan yang berbeda. Masing-masing perlakuan terdiri atas 7 ekor tikus putih jantan yaitu kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan *nanogel* getah jarak cina dan kelompok uji konsentrasi yang diberikan *nanogel* getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) dengan 3 konsentrasi yang berbeda 1%, 3%, dan 5%. *Nanogel* disemprotkan 400 mg sebanyak dua kali sehari pada ulserasi setiap tikus, yaitu pada jam 07.00 dan 17.00 WIB selama 7 hari setelah pembuatan luka (Mas'udi, 2017).

4.7.7 Pembedahan Hewan Coba

Pada hari ke-5 hewan coba dibedah dan sebelum itu hewan coba diberikan anastesi dengan menggunakan dosis letal kemudian jaringan ulserasi diswab dengan alkohol 70% lalu dibuat biopsi eksisi.

4.7.8 Prosedur Pembuatan Preparat dan Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial *Rattus norvegicus*

- a. Isolasi (Pengambilan Jaringan Tubuh)

Hewan yang akan diambil jaringan tubuhnya dilakukan pembiusan inhalasi dengan menggunakan eter dan sungkup muka.

Setelah hewan terbius sempurna, proses selanjutnya adalah melakukan operasi dan pengambilan jaringan tubuh yang diinginkan. Jaringan kemudian dimasukkan kedalam wadah-wadah kecil yang telah diberikan label/keterangan (Jusuf, 2009).

b. Fiksasi (*Fixation*)

Selanjutnya melakukan fiksasi dengan cara memasukkan jaringan yang telah diambil ke dalam formalin 10 % selama 18 jam. Lakukan pemotongan jaringan dengan ketebalan 2-3 mm kemudian dimasukkan kedalam *tissue casset* kecil yang telah diberikan label/keterangan. Tujuan dari fiksasi adalah untuk mempertahankan susunan jaringan agar mendekati kondisi seperti sewaktu hidup, mengeraskan jaringan terutama jaringan lunak agar memudahkan pembuatan irisan tipis (Jusuf, 2009).

c. Dehidrasi

Dehidrasi merupakan langkah ke dua dalam pemrosesan jaringan. Proses ini bertujuan untuk mengeluarkan seluruh cairan yang terdapat dalam jaringan yang telah difiksasi sehingga jaringan nantinya dapat diisi dengan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat blok preparat. Hal ini perlu dilakukan karena air tidak dapat bercampur dengan cairan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat blok preparat (Jusuf, 2009).

d. Pembeningan (*Clearing*)

Pembeningan adalah suatu tahap untuk mengeluarkan alkohol dari jaringan dan menggantinya dengan suatu larutan yang dapat berikatan dengan parafin. Jaringan tidak dapat langsung dimasukkan

ke dalam parafin karena alkohol dan parafin tidak bisa saling melarutkan (Jusuf, 2009).

e. *Pembenaman (Embedding/Impregnasi)*

Pembenaman (*impregnasi*) adalah proses untuk mengeluarkan cairan pembening (*clearing agent*) dari jaringan dan diganti dengan parafin. Pada tahap ini jaringan harus benar-benar bebas dari cairan pembening karena sisa cairan pembening dapat mengkristal dan sewaktu dipotong dengan mikrotom akan menyebabkan jaringan menjadi mudah robek (Jusuf, 2009).

f. *Pengecoran (Blocking)*

Pengecoran (*blocking*) adalah proses pembuatan blok preparat agar dapat dipotong dengan mikrotom. Pertama tuangkan sedikit cairan parafin ke dalam cetakan tersebut. Secepatnya masukkan jaringan dengan menggunakan pinset yang telah dipanaskan (agar parafin tak beku) dan diatur posisinya di dalam cetakan. Parafin cair kemudian dituangkan kembali hingga menutupi seluruh cetakan tersebut. Setelah itu didinginkan dalam lempeng pendingin (Jusuf, 2009).

g. *Pemotongan (Mounting)*

Pemotongan (*mounting*) adalah proses pemotongan blok preparat dengan menggunakan mikrotom.

Beberapa tahap untuk melakukan proses pemotongan :

1. Rekatkan blok parafin yang mengandung preparat pada tempatnya di mikrotom. Tempat blok parafin beserta blok parafinnya kemudian diletakkan pada pemegangnya (*holder*) pada mikrotom dan dikunci dengan kuat.

2. Letakkan pisau mikrotom pada tempatnya dan atur sudut kemiringannya. Biasanya sudut kemiringan berkisar 20-30 derajat.
3. Atur ketebalan potongan yang diinginkan, biasanya dipakai ketebalan antara 5-7 mikrometer
4. Gerakkan blok preparat ke arah pisau sedekat mungkin dan potonglah blok preparat secara teratur dan ritmis. Buang pita-pita parafin yang awal tanpa jaringan hingga kita mendapatkan potongan yang mengandung preparat jaringan
5. Pita parafin yang mengandung jaringan lalu dipindahkan secara hati-hati menggunakan sengkeli atau kuas ke dalam *waterbath* yang temperaturnya diatur 37-40C dan biarkan beberapa saat hingga pita parafin tersebut mengembang.
6. Setelah pita parafin mengembang dengan baik, tempelkan pita parafin tersebut pada kaca objek berlapis dengan cara memasukkan kaca objek itu kedalam *waterbath* dan menggerakkannya ke arah pita parafin. Menggunakan sengkeli atau kuas pita parafin dengan cara ditempelkan pada kaca objek. Setelah melekat kaca objek digerakkan keluar dari *waterbath* dengan hati-hati agar pita parafin tidak melipat. Setelah itu jaringan diambil dengan *object glass* yang diolesi gliserin. Selanjutnya dilakukan inkubasi semalaman di inkubator (Jusuf, 2009).

h. Pewarnaan (*Staining*)

Pewarnaan adalah proses pemberian warna pada jaringan yang telah dipotong sehingga unsur jaringan menjadi kontras dan dapat dikenali / diamati dengan mikroskop. Proses timbulnya warna terkait

dengan terjadinya ikatan antara molekul tertentu yang terdapat pada daerah dan struktur jaringan yang tertentu. Sinar dengan panjang gelombang tertentu yang terdapat dalam sinar yang berasal dari cahaya matahari atau lampu mikroskop yang dipaparkan pada sajian yang telah diwarnai akan diabsorpsi (diserap) atau diteruskan. Zat warna yan terikat pada jaringan akan menyerap sinar dengan panjang gelombang tertentu sehingga jaringan tersebut akan tampak berwarna (Jusuf, 2009).

4.7.9 Identifikasi Angiogenesis

Sel angiogenesis berupa neokapiler 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. Pewarnaan angiogenesis menggunakan HE. Setelah dilakukan pembedahan dilakukan penghitungan jumlah angiogenesis yang dihitung dengan mikroskop digital OlyVIA (Olympus Viewer for Imaging Application) dengan menggunakan perbesaran 400 kali dengan dibagi 5 lapang pandang.

4.8 Analisis Data

Hasil perhitungan jumlah angiogenesis pada tikus kontrol dan perlakuan dianalisa secara statistik dengan menggunakan *software* komputer 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:

- a. Uji Normalitas

Pada uji ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Uji ini bertujuan untuk menginterpretasikan data yang memiliki sebaran atau distribusi normal atau tidak, karena pemilihan penyajian data dan uji hipotesis bergantung dari normal atau tidaknya distribusi data. Dalam penyajian data yang berdistribusi normal digunakan *mean* dan standar deviasi sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran. Sedangkan untuk penyajian data yang tidak terdistribusi normal menggunakan *median* dan minimum-maksimum sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran. Pada uji hipotesis, jika sebaran data normal, maka digunakan uji parametrik, sedangkan jika sebaran data tidak normal digunakan uji non-parametrik.

a. Uji Homogenitas Varian

Bertujuan untuk menguji berlaku atau tidaknya asumsi ANOVA, yaitu data yang diperoleh dari setiap perlakuan memiliki varian yang homogen atau tidak. Uji ini menggunakan Lavene, jika didapatkan varian yang homogen, maka analisis selanjutnya dapat menggunakan uji ANOVA.

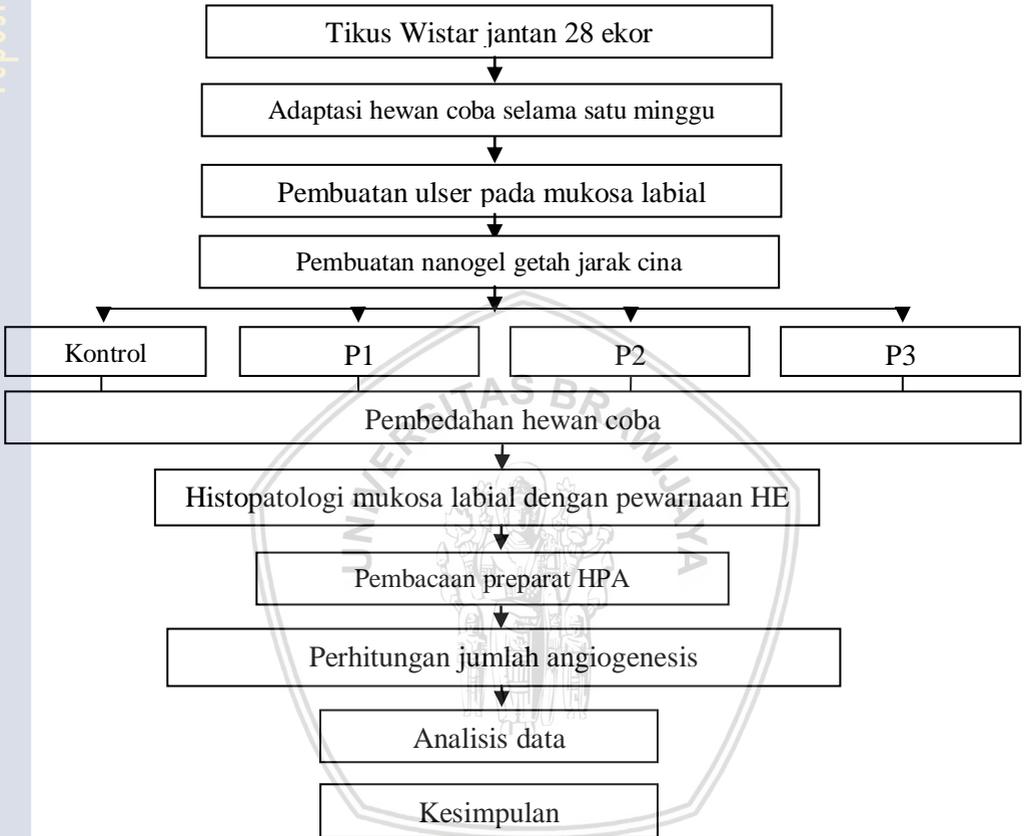
b. Uji *One-way* ANOVA

Berlaku untuk membandingkan nilai dari rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan dan mengetahui bahwa minimal terdapat dua kelompok yang berbeda secara signifikan.

c. Uji *Post-Hoc* (Uji *Least Significant Difference*)

Bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil uji ANOVA. Uji *Post-Hoc* yang digunakan adalah uji HSD dengan tingkat signifikansi 95% ($p < 0,05$).

4.9 Alur Penelitian



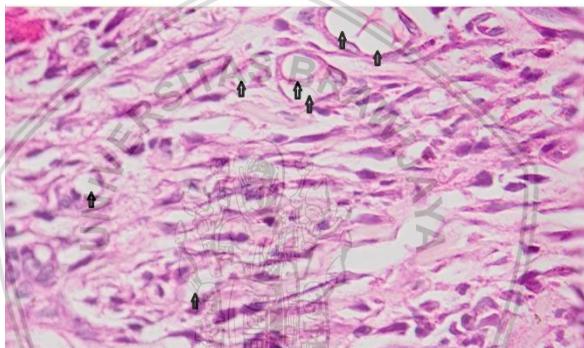
BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

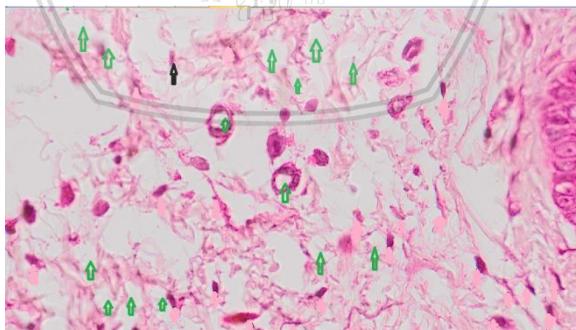
5.1. Hasil Penelitian

Setelah dilakukan pembedahan dilakukan penghitungan jumlah angiogenesis yang dihitung dengan mikroskop digital Olympus perbesaran 400 kali dengan dibagi 5 lapang pandang.

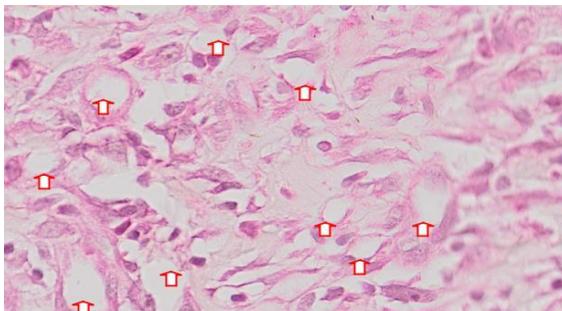
A.



B.



C.



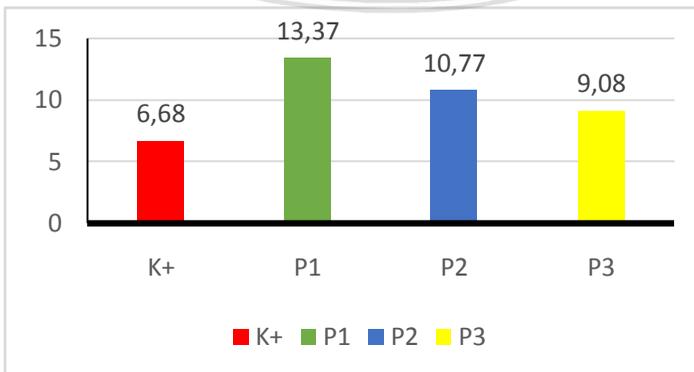
D.



Gambar 5.1 Gambaran histologis angiogenesis dengan ulserasi dan pemberian nanogel getah jarak cina tikus diberi pewarnaan HE menggunakan mikroskop elektrik Olympus CX10 dengan perbesaran 400x pada kelompok K dan P1 P2 dan P3. (A) angiogenesis kelompok K, (B) angiogenesis kelompok P1, (C) angiogenesis kelompok P2 dan (D) angiogenesis kelompok P3.

Gambaran sel angiogenesis berupa neokapiler 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. Pada gambar (A) yaitu kelompok kontrol (K), kelompok tikus yang dilakukan pembedahan pada hari ke 5 dan diberikan perlakuan ulser dan tanpa pemberian nanogel getah jarak cina. Gambar (B) yaitu kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok tikus yang dilakukan pembedahan pada hari ke 5 dan pemberian nanogel getah jarak cina dengan konsentrasi 1%. Gambar (C) yaitu kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok tikus yang dilakukan pembedahan pada hari ke 5 dan pemberian nanogel getah jarak cina dengan konsentrasi 3%. Selanjutnya pada Gambar (C) yaitu kelompok perlakuan 3 (P3), kelompok tikus yang dilakukan pembedahan pada hari ke 5 dan pemberian nano gel getah jarak cina dengan konsentrasi 5%.

Gambar 5.2 Diagram rata-rata angiogenesis



Tabel 5.1. Rerata Jumlah Angiogenesis Tikus Wistar

| Kelompok | Rata-rata (Jumlah Sel) | tandar Deviasi |
|-------------------------|---------------------------|----------------|
| Kelompok Kontrol (K) | 6.6857 | 1.60357 |
| Kelompok perlakuan (P1) | 13.3714 | 2.88774 |
| Kelompok perlakuan (P2) | 10.7714 | 3.46493 |
| Kelompok perlakuan (P3) | 9.0857 | 2.36321 |

Kelompok K menunjukkan jumlah angiogenesis yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1. Pada kelompok P1 didapatkan jumlah angiogenesis yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P2 dan P3. Jumlah angiogenesis kelompok P2 lebih rendah dari kelompok P1, akan tetapi jumlah angiogenesis kelompok P2 lebih tinggi dari kelompok P3 dan K. Jumlah angiogenesis kelompok P3 lebih rendah dari kelompok P1 dan P2, tetapi jumlah angiogenesis kelompok P3 lebih tinggi dari K.

5.2. Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas

Hasil uji normalitas data menunjukkan bahwa nilai signifikan rata-rata jumlah angiogenesis kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan adalah 0.668 lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$), hal ini membuktikan data berdistribusi normal.

5.2.2 Uji Homogenitas Ragam

Hasil uji homogenitas data menunjukkan nilai perhitungan 0,202 lebih besar dari 0,05 artinya data homogen dan penelitian ini menggunakan alat dan bahan yang sama.

5.2.3 Uji *One Way* ANOVA

Hasil pengujian *One Way* ANOVA digunakan untuk mengetahui perbedaan nilai rata-rata dari kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil didapatkan nilai signifikansi 0,001. Nilai signifikansi yang didapatkan dari proses perhitungan lebih kecil daripada $p=0,05$ ($0,001 < 0,05$) maka dapat dikatakan terdapat perbedaan angiogenesis yang signifikan dari semua kelompok.

5.2.4 Uji *Post-Hoc*

Hasil uji *Post-Hoc* digunakan untuk mengetahui pengaruh atau kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil uji *One Way* ANOVA. Dengan cara membandingkan antara kelompok penelitian sehingga dapat diketahui nilai signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

Kelompok yang dibandingkan :

$p1 = K$ dengan $P1$

$p4 = P1$ dengan $P2$

$p2 = K$ dengan $P2$

$p5 = P1$ dengan $P3$

$p3 = K$ dengan $P3$

Dari uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat 3 kelompok yang memiliki perbedaan yang signifikan yaitu kelompok $p1$, $p2$ dan $p5$.

Pada kelompok p1 yaitu membandingkan kelompok K dengan kelompok P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu $p=0.001$. Selanjutnya pada kelompok p2 yaitu membandingkan kelompok K dengan kelompok P2 menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu $p=0.04$. Kemudian kelompok p5 yaitu membandingkan kelompok P1 dengan kelompok P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan yaitu $p=0.02$. Dari hasil kelompok p1, p2 dan p5 menghasilkan nilai $p<0.05$. Hal ini menunjukkan dari ke 3 kelompok memiliki perbedaan yang signifikan.

Pada kelompoknya dari uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat 3 kelompok yang memiliki perbedaan yang tidak signifikan yaitu kelompok p3, p4 dan p6. Pada kelompok p3 yaitu membandingkan kelompok K dengan kelompok P3 menunjukkan nilai $p=0.355$. Selanjutnya pada kelompok p4 yaitu membandingkan kelompok P1 dengan kelompok P2 menunjukkan nilai $p=0.0288$.

Kemudian kelompok p6 yaitu membandingkan kelompok P2 dengan kelompok P3 menunjukkan nilai $p=0.644$. Dari hasil kelompok p3, p4 dan p5 menghasilkan nilai $p>0.05$. Hal ini menunjukkan dari ke 3 kelompok memiliki perbedaan yang tidak signifikan.

5.3 Pembahasan Penelitian

Pada hasil analisis data dari hasil uji normalitas diperoleh data berdistribusi normal sehingga dapat dilanjutkan dengan uji selanjutnya. Pada uji selanjutnya menggunakan uji homogenitas ragam yang menunjukkan nilai perhitungan 0.202 yang menunjukkan nilai lebih besar dari 0.05 artinya data homogen.

Hal ini menunjukkan variasi populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah sama (Hariningtyas dan Aisyah, 2015). Selanjutnya pada hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan hasil signifikan. Hal ini membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida* L). Perbedaan ini dapat disebabkan oleh pemberian konsentrasi yang berbeda-beda pada setiap perlakuan sehingga menunjukkan perbedaan yang signifikan dari setiap kelompoknya. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* pada uji ini menunjukkan 3 kelompok yang memiliki nilai yang signifikan dan 3 kelompok yang memiliki nilai tidak signifikan. Dari hasil yang diperoleh semakin kecil nilai signifikansi yang diperoleh maka nanogel getah jarak cina memiliki efek yang paling efektif karena nilainya mendekati kontrol positif.

Sel angiogenesis berupa neokapiler 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. Pada penelitian ini mengamati jumlah angiogenesis pada tikus yang di berikan ulserasi. Pada hasil penelitian diperoleh gambaran jumlah angiogenesis yang berbeda pada setiap kelompok.

Rata-rata angiogenesis tertinggi terdapat pada kelompok P1 (kelompok dengan pemberian nanogel konsentrasi 1%), selanjutnya

kelompok P2 (kelompok dengan pemberian nanogel konsentrasi 3%) dan diikuti kelompok P3 (kelompok dengan pemberian nanogel konsentrasi 5%) dan terendah pada kelompok K (kelompok tanpa pemberian nanogel). Hal ini di karena dengan pemberian nanogel-getah jarak cina yang memiliki berbagai kandungan seperti flavonoid, alkanoid, saponin, dan tanin yang bermanfaat dalam proses penyembuhan luka (Andiana, 2018).

Flavonoid pada getah jarak cina menyebabkan pada kelompok P1, P2 dan P3 lebih cepat memasuki proses awal penyembuhan luka. Hal ini sesuai dengan teori bahwa flavonoid diketahui berperan dalam proses penyembuhan luka karena bermanfaat sebagai anti-inflamasi serta antimikroba (Yunanda, 2016). Hal ini didukung dengan teori terjadinya produksi kandungan flavonoid yang dapat meningkatkan epitelisasi, terjadinya pembentukan jaringan granulasi saat penyembuhan luka sehingga terjadinya peningkatan produksi kolagen dan angiogenesis pada luka (Palumpun dkk., 2017). Selanjutnya terdapat kandungan dari tanin berperan sebagai antioksidan, antimikroba, memiliki efek hemodinamik dengan vasokonstriksi dan dapat menghentikan pendarahan ringan (Bone dan Mills, 2013).

Jumlah angiogenesis kelompok P1 (pemberian nanogel konsentrasi 1%) lebih tinggi dari pada P2 (pemberian nanogel konsentrasi 3%) dan P3 (pemberian konsentrasi dosis 5%) hal ini karena terbentuknya kolagen dan pembentukan epitel pada kelompok P1 lebih cepat dari kelompok P2 dan P3 sehingga terjadinya proses peningkatan proses penyembuhan pada kelompok P1 lebih cepat.

Hal ini sesuai dengan teori saponin dapat merangsang pembentukan sel baru dan meningkatkan pertumbuhan kolagen sehingga berperan penting dalam proses penutupan luka (Andiana, 2018). Selain itu faktor struktur dan hasil evaluasi pada pembuatan pada gel juga berpengaruh dalam penggunaan obat. Pengamatan-organoleptik, pH, homogenitas pada gel tampak transparan. Pada pemeriksaan homogenitas semua formula gel yang dibuat homogen secara fisik, hal ini menunjukkan bahwa seluruh bahan tercampur dan teraduk dengan rata. Selanjutnya pada pemeriksaan pH gel hasil menunjukkan pH saliva normal. Selanjutnya pemeriksaan viskositas dan sifat air menunjukkan perbedaan pada setiap konsentrasinya. Pada konsentrasi 1% memiliki viskositas yang tidak terlalu kental dan sedikit berair sehingga memiliki tingkat kelengketan yang sangat baik dengan mukosa labial tikus (Kuncari dkk., 2014).

Kemudian pada nanogel dengan konsentrasi 3% memiliki viskositas yang cukup kental sehingga memiliki tingkat kelengketan yang tidak terlalu baik dengan mukosa labial tikus. Sedangkan nanogel dengan konsentrasi 5% memiliki viskositas yang sangat kental sehingga memiliki tingkat kelengketan yang sangat buruk dengan mukosa labial tikus. Viskositas berpengaruh terhadap laju penyerapan obat, semakin kental akan semakin lama penyerapan obatnya. Hal ini mempengaruhi dalam proses penyembuhan luka pada tikus karena struktur nanogel yang baik dapat bekerja lebih optimal (Kuncari dkk, 2014).

Berdasarkan hasil pembahasan diperoleh bahwa hipotesis penelitian ini diterima yaitu terdapat perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida* L).





BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

- a. Hipotesis penelitian ini diterima yaitu terdapat perbedaan jumlah angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).
- b. Terdapat perbedaan yang signifikan pada P1, P2 dan P5 dan perbedaan yang tidak signifikan ditunjukkan oleh P3, P4 dan P6 pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).

6.2 Saran

Saran yang didapat dalam penelitian untuk penelitian lebih lanjut, yaitu :

- a. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan penelitian mengenai pemberian nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*) dengan hari yang lebih banyak
- b. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan uji fitokimia pada nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).

DAFTAR PUSTAKA

- Abburrahmat, A.S. 2014. Luka Peradangan dan Pemulihan. *Jurnal Entropi* 9(1).
- Andiana, M. 2018. Perbedaan Efek Pemberian Getah Tanaman Yodium (*Jatropha multifida*), Jarak Pagar (*Jatropha curcas*) dan Povidone Iodine 10% terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Surabaya.
- Apriasari, M. L. 2012. The Management of Chronic Traumatic Ulcer in Oral Cavity. *Dental Journal* 45(2).
- Astati, K. 2017. Pengaruh Tepung Okra terhadap Berat Badan Tikus Wistar Diabetes. *Jurnal Sains dan Teknologi Pangan* 2(1):335-341.
- Bone, K. dan S. Mills. 2013. *Principles and Practice of Phytotherapy*. 2n edn. Churchill Living Stone. London.
- Destri, C.H., I.K. Sudiana, dan J.Nugraha. 2017. Potensi Ekstrak *Jatropha multifida* terhadap Ekspresi Vegf Aphthous Ulcer *Rat norvegicus*. *Jurnal Sain Health*.1(2).
- Gede, Y. I., K. Pandelaki, dan M. W. Ni. 2013. Hubungan Pengetahuan Kebersihan Gigi dan Mulut dengan Status Kebersihan Gigi dan Mulut pada Siswa SMA NEGERI 9 Manado. *Jurnal e-GIGI(eG)* 1(2): 84-88.
- Febiati, F. 2016. Uji Efektivitas Sediaan Gel Getah Jarak Cina (*Jatropha multifida* Linn.) untuk Pengobatan Luka Bakar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague Dawley*. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Gede, Y. I., K. Pandelaki, dan M. W. Ni. 2013. Hubungan Pengetahuan Kebersihan Gigi dan Mulut dengan Status

Kebersihan Gigi dan Mulut pada Siswa SMA NEGERI 9 Manado. *Jurnal e-GIGI(eG)* 1(2): 84-88.

Hapsari. 2009. Perawatan dan Pemotongan Tali Pusat. Available at http://sites.googlegroups.com/site/widgetindex4/bebnce.swfkol_eksimediaque.wordpress.com. 21 April 2011(14:40)

Hardjito, K., R.E Wijanti, dan S.F Rahmah. 2014. Pengetahuan dan Sikap Ibu dalam Menjaga Kebersihan Mulut pada Bayi. *Jurnal Ilmu Kesehatan* 3(1).

Hariningtyas, A.R, dan M.N Aisyah. 2015. Pengaruh Asimetri Informasi terhadap Senjangan Anggaran pada Pengangguran Partisipatif dengan Orientasi etika sebagai Variabel Moderating 4(2).

Hidayati, H., P. Agusmawanti, dan M. D. Firdausy. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Jumlah Sel Makrofag Ulkus Traumatikus Mukosa Mulut Akibat Bahan Kimiawi. *Dental Journal* 2(1).

Izzaty, A. N. D., N. D. Bachtiar, dan D.I. N. Pratiwi. 2014. Ekstrak Haruan(*Channa Striata*) secara Efektif Menurunkan Jumlah Limfosit Fase Inflamasi dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Dentofasial* 13(3).

Khotimah, K. 2016. Skrining Fitokimia dan Identifikasi Metabolit Kunder Senyawa Karpain pada Ekstrak Metanol Daun *Carica pubescens* Lenne & Koch dengan LC/MS (*Liquid Chromatograph-Tandem Mass Spectrometry*). *Skripsi*. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim. Malang.

Kuncari, S.E., Iskandarsyah, dan Pratiwi. 2014. Evaluasi Uji Stabilitas Fisik dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan. *Jurnal Bul Peneliti Kesehatan* 42 (4).

- Laskaris, G. 2012. *Atlas Saku Penyakit Mulut*. 2 nd ed. EGC. Jakarta.
- Laskin, D. L., V. R. Sunil., C. R. Gardner, dan J. D. Laskin 2011. Macrophages and Tissue Injury: Agents of Defense or Destruction?. 51:267-288.
- Lewis, A. O. M, and R. C. K. Jrodan. 2012. *Penyakit Mulut Diagnosis dan Terapi*. EGC. Edisi 2. Jakarta
- Li, W. W, dan V. K. Li. 2003. *Angiogenesis In Wound Healing. Dowden Health Media*. Cambridge MA USA.
- Mas'udi, H. I. 2017. Uji Efektifitas Gel Buah Nangka (*Artocarpus Heterophyllus*) terhadap Peningkatan Ketebalan Epitel pada Proses Penyembuhan Ulser Traumatik Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya. Malang.
- Mendrofa, A. N., I. Karsini, dan D. Mulawarmanti. 2015. Ekstrak Daun Mangrove (*A. Marina*) Mempercepat Kesembuhan Ulkus Traumatikus. *Jurnal Dentofasial* 14(1).
- Nitawati, P. M., D. M. C. Robin, dan M. Syafriadi. 2014. Respon Limfosit T Sititiksik pada Gingivitis Setelah Pemberian Kurkumin. *Jurnal Dentofacial* 14(1).
- Osiniyi, O, dan Onajobi, F. 2003. Coagulant and Anticoagulant Activity in Jathropacuras Latex. *Journal of Ethno Pharmacology* 89 (1):101-105.
- Palumpun, E. F., A. G. P. Wiraguna, dan W. Pangkahila. 2017. Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*) secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Fibroblas, dan Jumlah Kolagen dalam Proses Penyembuhan Luka pada

Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*). *Jurnal e-Biomedik* 5(1).

Putri, A. M. 2015. Pemanfaatan Obat Herbal Topikal pada Recurrent Aphthous Stomatitis dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Makassar Dent J* 4(5): 158-167.

Prasetyono, T. O. H. 2009. General Concept of Wound Healing. *Medical Journal of Indonesia*.

Regezi, J.A., Sciubba, J.J. and Jordan, R.C.K. 2012. *Oral pathology clinical pathologic correlations*. 6th Ed., St. Louis-Missoun Elsevier, 22-6.

Rahman, A. 2013. Formulasi Sediaan Gel yang Mengandung Serbuk Getah Tanaman jarak Cina (*Jatropha multifida* Linn) Serta Pengujian Aktivitasnya terhadap Luka pada Mencit Galur Swiss Webster. *Skripsi*. Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam. Bandung.

Sari, R. dan Isadiartuti, D. 2006. Studi Efektifitas Sediaan Gel Antiseptik Tangan Ekstrak Daun Sirih. *Majalah Farmasi Indonesia*. 17(4): 163-169.

Shafira, U. 2015. Formulasi Sediaan Spray Gel Serbuk Getah Tanaman Jarak Cina (*Jatrophaultifida* Linn.) dengan Variasi Jenis Polimer Pembentuk Film dan Jenis Plasticizer. *Skripsi*. Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Unisba. Bandung

Simon, E Patrick.2016. Skin Wound Healing. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/884594-overview#a3>. 20 April (20.00).

Smith, P. C., M. Caceres, C. Martinez., C, Martinez., A. Oyarzun., and J. Martinez. 2015. Gingival Wound Healing: An Essential Response Disturbed by Aging?. *Journal of Dental Research* 94(3): 395-402.

- Talumewo, M., C. Mintjelungan., dan M. Wowor. 2015. Perbedaan Efektivitas Obat Kumur Antiseptik Beralkohol dan Non Alkohol dalam Menurunkan Akumulasi Plak. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 4(4).
- Ulfa, R. U. 2016. Formulasi Ekstrak Biji Kedelai (*Glycine Max L*) dalam Sediaan Gel menggunakan Basis HPMC: Uji Stabilitas Fisik dan Efek pada Kulit Manusia. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta.
- Utami, Suci Safitri. 2012. Formulasi dan Uji penetrasi In Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel dan Gel Kurkumin. *Skripsi*. Universitas Indonesia. Jakarta.
- Jusuf, A. A. 2009. Histoteknik Dasar. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Jakarta.
- Yogasedana, I. M. A., N. W. Mariati., dan M. A. Leman. 2015. Angka Kejadian Stomatitis Aphthosa Rekuren (SAR) Ditinjau dari Faktor Etiologi di RSGMP FK Unsrat Tahun 2014. *Jurnal e-GIGI* (eG) 3(2).
- Yuhernita. 2014. Pengaruh Pemberian Gel dari Ekstrak Metanol Daun Jarak Tintir (*Jatropha multifida Linn.*) terhadap Kepadatan Serabut Kolagen dan Jumlah Angiogenesis dalam Proses Penyembuhan Luka. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Jakarta.
- Yunanda, V dan T. Rinanda. 2016. Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang merah (*Allium cepa*) terhadap Luka Sayat Kulit Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Veteriner* 17(4): 606-614.

