repository.ub.ac.id

PENGARUH GEL EKSTRAK DAUN KERSEN (*Mutingia Calabura L*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS PUTIH (*Rattus Novergicus*)

SKRIPSI
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN
MEMPEROLEH GELAR SARJANA

Oleh:
ADHITYA BIMAJAYA
155070401111005

PROGAM SARJANA KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH GEL EKSTRAK DAUN KERSEN *(Mutingia Calabura L)* TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS PUTIH *(Rattus Novergicus)*

Oleh:

Adhitya Bimajaya
155070401111005

Telah diujikan di depan Majelis Penguji pada tanggal 7 Februari 2019 dan dinyatakan memenuhi syarat memperoleh gelar Sarjana dalam Bidang Kedokteran Gigi

Menyetujui,
Pembimbing

Drg. Miftakhul Cahyati, Sp. PM
NIP. 197708032010122001
Malang,

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

drg. Yuliana Ratna Kumala, Sp.KG
NIP 198004092008122004

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI

PENGARUH GEL EKSTRAK DAUN KERSEN (*Mutingia Calabura L*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS PUTIH (*Rattus Novergicus*)

Oleh:

Adhitya Bimajaya

155070401111005

Menyetujui:

Pembimbing

drg. Miftakhul Cahyati, Sp. PM

NIP. 197708032010122001

repository.ub.ac.id

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah skripsi ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikuti dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah disertasi inij dapat dibuktikan terdapat unsur –unsur plagiasi, saya bersedia skripsi ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh SARJANA dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No.20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan Pasal 70).

Malang, 7 februari 2019

Yang menyatakan,

Adhitya Bimajaya

155070401111005

repository.ub.ac.id

ABSTRAK

Adhitya Bimajaya, 155070401111005, Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya Malang, 7 Februari 2019, "Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.)* terhadap Jumlah Makrofag pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih", Tim Pembimbing: drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM.

Pencabutan gigi menyebabkan kerusakan jaringan lunak maupun jaringan keras. Gel ekstrak daun kersen *(Mutingia calabura L.)* mengandung flavonoid, tanin dan saponin yang dapat meningkatkan jumlah makrofag yang akan bermigrasi ke area luka sehingga proses penyembuhan luka lebih cepat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kersen terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih *(Rattus novergicus)* . Metode penelitian yang digunakan *true experimental* menggunakan *Post Test Only Randomized Control Grup Design* pada tikus putih. Sampel dibagi acak menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol yang tidak diberi gel ekstrak daun kersen dan kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen dan didekaputasi pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7. Jaringan keras gigi diambil dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*. Hasil uji-t tidak berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p<0,05$). Makrofag mencapai puncaknya di hari ke-3. Kesimpulan dari penelitian ini adalah gel ekstrak daun kersen berpengaruh terhadap jumlah makrofag pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Kata kunci: Gel ekstrak daun kersen, Makrofag, pencabutan gigi

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

repository.ub.ac.id

ABSTRACT

Adhitya Bimajaya, 155070401111005, Study Program of Dentistry, Brawijaya University Malang, 7 February 2019, "The Influence of The Kersen Leaf Extract Gel *(Muntingia calabura l.)* toward The Number of Tooth Extraction Macrophages Wound Healing Process of White Rat (*Rattus Norvegicus*)", Supervisor: drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM.

Tooth extraction causes damage to soft and hard tissue. The kersen's leaf *(Muntingia calabura l.)* extract gel containing flavonoids, tannins dan saponins that it can increase the number of macrophages which will migrate to the wound area then wound healing will be fast. This research aimed to know the influence of the kersen leaf extract gel *(Muntingia calabura l.)* toward the number of tooth extraction macrophages wound healing process of white rat (*Rattus norvegicus*) .The research method used was true experimental using the Post Test Only Randomized Control Design Group in white rat. The sample was split randomly and divided into 6 groups, the control groups who were not given the cherry leaf extract gel and the treatment groups was given a cherry leaf extract gel and was decaputated in day-3rd, 5th, and 7th. Hard tooth tissue was taken and Hematoxylin Eosin staining. The results of the independent t-test showed a significant difference between the control group and the treatment group ($p < 0.05$). Maheight at 7th day. The conclusions of research on the kersen leaf extract gel have an effect on the amount of tooth extraction macrophages of white rat.

Keywords: Kersen Leaf Extract Gel, Macrophages, Tooth Extraction

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberi ridho, petunjuk serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **"**Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kersen *(Mutingia Calabura L)* Terhadap Jumlah Makrofag Pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih *(Rattus Novergicus)***"**. Skripsi ini diajukan penulis untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana.

Penulis menyadari bahwa proposal tugas akhir ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. drg. R. Setyohadi, M.S selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya.
2. drg. Yuliana Ratna Kumala, Sp.KG selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
3. drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM selaku dosen pembimbing pertama dan pembimbing satu-satunya yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan bimbingan kepada penulis sehingga proposal skripsi ini dapat terselesaikan.
4. drg. Robinson Pasaribu, Sp. BM selaku dosen penguji I yang telah meluangkan waktu dan memberikan kritik serta saran kepada penulis
5. drg. Nenny Prasetyaningrum, M.Ked selaku dosen penguji II yang telah meluangkan waktu dan memberikan kritik serta saran kepada penulis

6. Seluruh Dosen dan Staff Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Ayah, Ibu dan Saudara penulis yang selalu memberikan doa, motivasi, serta dorongan setiap harinya kepada penulis.
8. Terimakasih banyak kepada Naura Nabila yang juga selalu memberi semangat, doa dan motivasi
9. Teman-teman kelompok proposal departemen penyakit mulut yang selalu memberikan semangat, kekompakan, masukan, serta kesetiaan.
10. Seluruh teman-teman Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya angkatan 2015.
11. Semua pihak yang telah mendukung penulis, yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya dan membalas semua amal kebaikan mereka. Walaupun penulis telah mencurahkan segala usaha demi kesempurnaan tugas skripsi ini, penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna karena keterbatasan kemampuan dan pengalaman penulis. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun merupakan masukan yang sangat nerarti demi penyempurnaan karya selanjutnya. Akhir kata, semoga proposal ini dapat bermanfaat untuk pengembangan pengetahuan khususnya dalam bidang kedokteran gigi.

Malang, 3 Mei 2018

Penulis

DAFTAR ISI

Hal.

HALAMAN JUDUL I
HALAMAN PENGESAHAN II
HALAMAN PERSETUJUAN III
PERTANYAAN ORISINALITAS SKRIPSI IV
ABSTRAK V
KATA PENGANTAR VII
DAFTAR ISI IX
DAFTAR GAMBAR XI
DAFTAR TABEL XII
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH DAN SIMBOL XIII

BAB
I. PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 4
1.4 Manfaat Penelian 4
1.4.1 Manfaat Klinis 4
1.4.2 Manfaat Akademis 4
1.4.3 Bagi Peneliti 4
II. TINJAUAN PUSTAKA 5
2.1 Tanaman Kersen 5
2.1.1 Taksonomi 6
2.1.2 Morfologi 6
2.1.3 Manfaat 7
2.1.4 Kandungan 8
2.2 Sediaan Gel 10
2.3 Makrofag 12
2.3.1 Definisi Makrofag 12
2.3.2 Fungsi Makrofag 13
2.4 Luka 14
2.4.1 Penyembuhan Luka 15
2.4.2 Faktor yang Mempengaruhi Pengembuhan Luka 21

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

2.5 Ekstraksi Gigi 22
2.5.1 Indikasi Ekstraksi Gigi 22
2.5.2 Kontrindikasi Ekstraksi Gigi 23
2.5.3 Komplikasi Ekstraksi Gigi 24
2.6 Tikus Putih *(Rattus novergicus)* 25
2.6.1 Taksonomi Tikus 26
2.6.2 Anatomi Gigi Tikus 26
2.7 Kerangka Teori 28
III KERANGKA KONSEP 29
3.1 Kerangka Konsep 29
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep 30
3.3 Hipotesis Penelitian 30
IV METODE PENELITIAN 31
4.1 Rancangan Penelitian 31
4.2 Sampel Penelitian 32
4.3 Variabel Penelitian 34
4.3.1 Variabel Bebas 34
4.3.2 Variabel Terikat 34
4.3.3 Variabel Terkendali 34
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian 34
4.5 Alat dan Bahan Penelitian 35
4.5.1 Alat dan Bahan untuk Perawatan dan Pembuatan Makanan Tikus 35
4.5.2 Alat Penimbang Berat Badan Tikus 35
4.5.3 Alat dan Bahan untuk Pencabutan Gigi Tikus 35
4.5.4 Alat dan Bahan Pembuatan Gel Ekstrak Daun Kersen *(Mutingia Calabura L)* 35
4.5.5 Alat dan Bahan Pembuatan Preparat Jaringan 36
4.5.6 Alat dan Bahan Analisis Histologi 36
4.6 Definisi Operasional 36
4.6.1 Gel Ekstrak Daun Kersen *(Mutingia Calabura L)* 36
4.6.2 Pencabutan Gigi Tikus 37
4.6.3 Perhitungan Jumlah Makrofag 37
4.7 Prosedur Penelitian 37
4.7.1 Persiapan Hewan Coba 37
4.7.2 Prosedur Pencabutan pada Gigi Insisivus Kiri Rahang Bawah 38
4.7.3 Perawatan Hewan Coba Pasca Pencabutan 39

4.7.4 Pembuatan Ekstrak Daun Kersen *(Mutingia Calabura L)* 39
4.7.5 Pembuatan Gel Ekstrak 40
4.7.6 Pengaplikasian Gel 41
4.7.7 Pengambilan Jaringan 42
4.7.8 Pembuatan Sediaan Histologi 42
4.7.9 Perhitungan Jumlah Sel Makrofag 44
4.8 Alur Penelitian 45
4.9 Analisa Data 46
V 5.1 Hasil Penelitian 47
5.2 Analisa Data 52
5.2.1 Uji Normalitas 52
5.2.2 Uji Homogenitas Ragam 53
5.2.3 Uji-T Tidak Berpasangan 53
5.2.4 Uji Korelasi Pearson dan Ujia Regresi 54
5.3 Pembahasan 55
VI 6.1 Kesimpulan 5
6.2 Saran 60
DAFTAR PUSTAKA 61
Lampiran 67
Lampiran 1. Kelayakan Etik 67
Lampiran 2. Surat Perizinan Laboratorium Parasitologi 68
Lampiran 3. Surat Perizinan Patologi Anatomi 70
Lampiran 4. Surat Perizinan UPT Materia Medika 72
Lampiran 5. Surat Keterangan Determinasi Daun Kersen 74
Lampiran 6. Surat Keterangan Uji Fitokimia Daun Kersen 75
Lampiran 7. Surat Keterangan Ekstrak 77
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian 78
Lampiran 9. Hasil Perhitungan Statistik 81

DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Teori	Hal.
2.1	Daun Kersen	5
2.2	Gambar Histologi Sel Makrofag	13
2.3	Tikus Putih	27
2.4	Kerangka Teori	28
3.1	Kerangka Konsep	29
4.1	Kerangka Desain Penelitian	31
4.2	Kerangka Oprasional Penelitian	45
5.1	Gambaran Makrofag Kelompok K3 dan P3	48
5.2	Gambaran Makrofag Kelompok K5 dan P5	49
5.3	Gambaran Makrofag Kelompok K7 dan P7	50
5.4	Gambar rerata Perbandingan Jumlah Makrofag	51

DAFTAR TABEL

No.	Judul Teori	Hal.
2.1	Fitokimia Daun Kersen	8
2.2	Fase Penyembuhan	16
4.1	Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kersen	41
5.1	Tabel Uji Normalitas	52
5.2	Tabel Uji Homogenitas Ragam	53
5.3	Tabel Uji Korelasi Pearson pada Kelompok Perlakuan	54
5.4	Tabel Regresi pada Kelompok Perlakuan	54

DAFTAR ISTILAH, SIMBOL DAN SINGKATAN

PDGF	*Platelet Derived Growth Factor*
TGF- α	*Transforming Growth Factor-* α
TGF- β	*Transforming Growth Factor-* β
FGF	*Fibroblast Growth Factor*
VEGF	*Vascula Endothelial Growth Factor*
ECM	*Extracellular Matriks*
IL-1	*Interleukin-1*
TNF-α	*Tumor Necrosis Factor-*α
EGF	*Epidermal Growth Factor*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pencabutan gigi adalah tindakan yang dilakukan oleh seorang dokter gigi apabila kondisi gigi sudah tidak dapat dipertahankan dengan perawatan lain. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 besar prevalensi yang membutuhkan perawatan kesehatan gigi dan mulut di Indonesia adalah 57,6%. Kerusakan gigi yang membutuhkan perawatan pencabutan gigi meningkat seiring bertambahnya usia. Adapun dampak dari pencabutan gigi yakni dapat menyebabkan kerusakan jaringan lunak maupun jaringan keras.

Setelah pencabutan, terbentuknya luka pada soket dan juga terjadi proses penyembuhan. Secara umum, tahapan penyembuhan luka dibagi menjadi 3 tahapan , yaitu *inflamatory stage, Proliferasi stage* dan *remodeling stage*. Pada *Inflamatory stage* ini merupakan stase awal terjadinya luka dan berakhirnya pada hari ketiga sampai kelima. Adapun tanda tanda yang sering muncul pada fase ini adalah *rubor*, *tumor, dolor, calor* (Peterson, 2004).

Terdapat banyak sel radang yang terlibat pada penyembuhan luka salah satunya adalah *makrofag. Makrofag* merupakan salah satu sel radang yang berfungsi menelan semua benda atau agen infeksi seperti menghancurkan bakteri dan sel sel yang telah rusak (Guyton and Hall, 2014). Selain sebagai salah satu sel penting untuk memfagositosis, sel *makrofag* juga memiliki peran penting dalam

mengaktifkan *sitokin* yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka (Kumar, *et al*., 2011). Meningkatnya jumlah makrofag di daerah luka sekitar 48 – 96 jam pertama dan puncaknya pada hari ketiga. Jumlah makrofag akan mengalami penurunan setelah 7 hari secara bertahap (Lawrence, 2003). Dalam proses penyembuhan luka tubuh mempunyai kemampuan untuk memulihkan luka itu sendiri, tetapi prosesnya dapat berlangsung cepat maupun lambat tergantung faktor yang mempengaruhinya. Untuk mempercepat proses penyembuhan luka dapat dibantu dengan menggunakan obat – obatan (Morison, 2004). Penggunaan obat – obatan juga memiliki dampak negatif bagi tubuh, untuk meminimalisir hal tersebut dapat digunakan obat herbal yang memiliki kandungan alami.

Negara Indonesia terkenal akan kekayaan alam terutama keanekaragaman hayati. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) tahun 2013, sebanyak 49,0% rumah tangga di indonesia memanfaatkan pelayanan kesehatan tradisional dalam bentuk ramuan. Salah satu tumbuhan yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat yakni adalah daun kersen *(Muntingia calabura L.)*. Tanaman ini banyak tumbuh di tempat – tempat yang kurang kondusif seperti pinggir jalan, di tengah retakan rumah dan pada tepi saluran pembuangan. Daun kersen ini memiliki senyawa penting penting yaitu *saponin*, *flavonoid*, *dan tanin* (Kurniawan, et al., 2013). Senyawa *flavonoid* berfungsi sebagai anti inflamasi, anti bakteri, antioksidan, antialergi, melindungi pembuluh darah dan antikarsinogen (Mawarti, 2014). Senyawa *flavonoid* berfungsi sebagai mempercepat proses

terjadinya inflamasi dalam metabolisme arakhidonat, pembentukan prostaglandin, dan pelepasan histamin pada inflamasi. Sehingga ketika pada fase inflamasi flavonoid dapat memicu kerja makrofag untuk memfagositosis sel – sel debris dan mikroorganisme lain yang ada pada luka (Handajani, et al., 2014). Sedangkan tanin dapat meningkatkan pembentukan kolagen, epitel dan pembuluh darah baru (Palumpun *et al.*, 2017). Serta saponin berfungsi meningkatkan jumlah dari makrofag (Gartner and Hiatt, 2007) Manfaat daun kersen yang biasanya digunakan masyarakat untuk obat batuk, sakit kuning, dan asam urat (Isnarianti, 2013).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah gel ekstrak daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)* dapat mempengaruhi jumlah sel *makrofag* pada penyembuah luka pasca pencabutan gigi tikus putih *(Rattus norvegicus)*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek gel ekstrak daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)* berpengaruh terhadap jumlah sel *makrofag* pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih *(Rattus norvegicus)*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung jumlah *makrofag* yang terbentuk pada penyembuhan luka tikus putih *(Rattus norvegicus)* pasca pencabutan gigi pada kelompok yang tidak diberi perlakuan pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh

2. Menghitung jumlah *makrofag* yang terbentuk pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih *(Rattus norvegicus)* pada kelompok yang di beri gel daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)* pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh
3. Menganalisa perbandingan jumlah *makrofag* yang terbentuk pada penyembuhan luka tikus putih *(Rattus norvegicus)* pasca pencabutan gigi yang diberi gel daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)* dan tanpa pemberian gel daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)* pada hari ketiga, kelima dan ketujuh.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Klinis

1. Menambah nilai guna buah kersen terutama pada daun buah kersen
2. Sebagai pengobatan alternative dari bahan alami terhadap proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dengan menggunakan gel ekstrak daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)*.

1.4.2 Manfaat Akademis

Menjelaskan penjelasan secara ilmiah tentang efek pemberian gel ekstrak daun buah kersen *(Muntingia calabura L.)* terhadap peningkatan jumlah sel makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus *(Rattus novergicus)*.

1.4.3. Manfaat bagi peneliti

Menambah wawasan mengenai berbagai macam obat alternatif dari bahan alami untuk mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kersen *(Muntingia calabura L)*

Tanaman kersen berasal dari Amerika tropis dan dibawa masuk ke Filipina akhir abad 19, hingga tersebar di seluruh kawasan tropika yaitu Asia. Tanaman kersen tumbuh liar di tempat terbuka dan perbukitan terbuka, di tepi-tepi jalan, tepi sungai juga dataran rendah yang sistem pengairannya cukup baik. Tanaman kersen tumbuh tersebar dan mengelompok, pada umumnya tumbuh pada ketinggian 1000 meter di atas permukaan laut, tumbuh baik pada tanah yang berpH 5,5 - 6,5. Banyak di jumpai di kota dan di desa biasanya di manfaatkan untuk tempat berteduh dan buahnya yang memiliki berbagai macam khasiat (Kosasih, 2013).

Gambar 2.1 Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

http://daunkersen.com/ diakses pada tanggal 13 Maret 2018.

2.1.1 Taksonomi Tanaman Kersen *(Muntingia calabura L)*

Taksonomi tanaman kersen *(Muntingia calabura L)* (Tjitrosoepomo, 2011) :

Kingdom : Plantae (tumbuhan)
Sub kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)
Super divisi : Spermatophyta (berbiji)
Divisi : Magnoliophyta (berbunga)
Kelas : Magnoloipsida (berkeping dua / dikotil)
Sub kelas : Dilleniidae
Bangsa : Malvales
Suku : Elaeocarpaceae
Marga : Mutingia
Jenis : *Mutingia calabura L.*

2.1.2 Morfologi Tanaman Kersen *(Muntingia calabura L)*

Tanaman kersen *(Muntingia calabura L)* merupakan perdu atau pohon kecil yang tingginya sampai 12 m. Cabang-cabang mendatar, menggantung di ujungnya membentuk naungan yang rindang. Ranting-ranting berambut halus bercampur dengan rambut kelenjar, begitu pula daunya. Helaian daun tidak simetris, terletak mendatar, tepinya bergerigi dan berujung runcing, 1 - 4 x 4 - 14 cm sisi bawah berambut kelabu rapat dan bertangkai panjang. Bunga dalam berkas berisi 1 - 3 kuntum, mahkota bertepi rata, benang sari berjumlah banyak, menonjol keluar jika mekar, namun setelah menjadi buah

menggantung ke bawah, tersembunyi di bawah helai daun (Haki, 2009).

Umumnya hanya satu sampai dua bunga yang menjadi buah di setiap berkasnya. Buah berbentuk bulat hampir sempurna, berwarna hijau kuning dan merah apabila sudah masak. Pada buah yang sudah masak didalamnya terdapat biji-biji kecil halus putih kekuningan, terbenam di dalam daging dan sari buah yang sangat manis (Haki, 2009)

2.1.3 Manfaat Tanaman Kersen *(Muntingia calabura L)*

Masyarakat mengkonsumsi daun kersen untuk dijadikan sebagai obat batuk, sakit kuning dan asam urat (Isnarianti, 2013). Selain itu daun kersen juga sebagai *antiseptik* dan dapat mengatasi penyakit gula darah. Selain itu daun kersen juga berkhasiat sebagai anti tumor, obat batuk, peluruh dahak dan rebusan daun tersebut dapat menghambat pertumbuhan mikroba seperti *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus* dan *Corynebacterium diphteriae*. Daun kersen juga dapat diolah menjadi teh untuk menghilangkan rasa sakit seperti sakit kepala dan juga anti radang. Buahnya yang dapat dimanfaatkan sebagai obat sakit kuning, serta jus buah kersen sangat baik untuk mencegah cedera otot saat beraktivitas (Arum, 2012).

2.1.4 Kandungan Daun Kersen *(Muntingia calabura L)*

Tabel 2.1 Hasil pengamaan uji fitokimia serbuk daun kersen *(Muntingia calabura L)*

Uji	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Bening kekuningan (Uji Mayer)	(-)
	Bening kecoklatan (Uji Bouchardat)	(-)
	Endapan merah kecokelatan (Uji Dragendorf)	(-)
Flavonoid	Lapisan orange pada amil alkohol	(+)
Tanin	Warna hijau kehitaman	(+)
Saponin	Terdapat busa permanen pada lapisan atas	(+)

(Sentat, 2016)

Berdasarkan uji fitokimia diatas hasil uji alkaloid bertanda negatif yang artinya daun kersen *(Muntingia calabura L)* tidak mengandung alkaloid. Sedangkan pada uji flavonoid, tanin dan saponin bertanda positif yang artinya terdapan kandungan senyawa tersebut pada daun kersen *(Muntingia calabura L)* (Sentat, 2016).

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki aktivasi biologi sebagai *antiinflamasi*, antialergi, dan antimikroba. Selain itu flavonoid juga berperan sebagai antibiotik dengan mengganggu fungsi dari mikroorganisme seperti virus atau bakteri. *Flavonoid* sebagai

antioksidan berperan mengurangi pembentukan radikal bebas (Pietta, 2000).

Flavonoid juga dapat berfungsi sebagai penghambat proses terjadinya inflamasi dalam metabolisme arakhidonat, pembentukan prostaglandin, dan pelepasan histamin pada inflamasi. Sehingga ketika pada fase inflamasi flavonoid dapat memicu kerja makrofag untuk memfagositosis sel – sel debris dan mikroorganisme lain yang ada pada luka (Mutiara *et al.*, 2015). Selain itu, kaempferol sebagai senyawa turunan dari flavonoid berperan lebih spesifik dalam proses inflamasi yakni dapat merangsang sel-sel fagosit seperti makrofag, memicu proliferasi limfosit, meningkatkan jumlah sel T, dan meningkatkan produksi IL-2 yang meningkatkan pelepasan dan produksi sitokin-sitokin lainnya (Susilo, 2013). Efek dari flavonoid itu sendiri dapat meningkatkan vaskularisasi dan proteksi pada endotelium vaskular. Dengan dibuktikannya melalui eksperimen dan studi klinik flavonoid dapat menurunkan oedem dan meningkatkan vaskularisasi (Mawarti, 2014). Senyawa ini juga dapat digunakan sebagai obat infeksi pada luka, anti mikroba, anti jamur, anti kanker dan anti tumor (Gafur *et al,* 2014).

b. Tanin

Tanin merupakan senyawa kimia yang tergolong senyawa *polifenol* yang mempunyai kemampuan untuk mengendapkan *protein* (Deaville *et al*, 2010). Ismarani (2012) menyatakan tanin juga dapat berfungsi sebagai anti bakteri dengan cara mempresipitasi *protein*, karena diduga *tanin* mempunyai efek sama dengan senyawa *fenolik*.

Kandungan *tanin* dapat mempercepat penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu meningkatkan penyambungan luka serta meningkatkan pembentukan pembuluh darah *kapiler* serta *fibroblas*, selain itu juga dapat membersihkan *oksigen reaktif* dan radikal bebas (Kusumawardhani *et al*., 2015).

c. Saponin

Saponin merupakan senyawa *glikosida* kompleks yang cukup stabil dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan oleh tanaman. *Saponin* tersusun oleh inti *steroid* dengan molekul *karbohidrat*, sedangkan *saponin tripenoid* tersusun oleh suatu *triterpen* dengan molekul *karbohidrat* (Suparjo, 2015). *Seponin* berfungsi sebagai *antibakteri*, *antiinflamasi* dan *antikarsiogenik* (Barbosa, 2014). *Saponin* juga dapat meningkatkan jumlah makrofag yang bermigrasi ke daerah luka sehingga dapat meningkatkan produksi sitokin yang akan mengaktifkan fibroblas di jaringan luka (Kusumawardhani *et al*., 2015)

2.2 Sediaan gel

Gel merupakan sediaan semipadat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau *molekul* organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Sediaan gel terdiri dari zat zat yang digunakan sebagai koloid pelindung dalam suspensi, pengikat dalam granulasi, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis supositoria (Winarti, 2013) .

Bentuk sediaan gel dipilih karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan sediaan topikal lain, yaitu mudah

dibersihkan dengan air, memberikan efek dingin akibat penguapan lambat di kulit, memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik, tidak memiliki hambatan fungsi rambut secara fisiologis serta kemampuan penyebaran yang baik di kulit (Winarti, 2013).

Sifat dan karakteristik gel (Zats & Gregory, 1996), meliputi

1. *Swelling*

Gel mengembang karena komponen pembentuk gel mengabsorbsi larutan sehingga terjadi penambahan volume. Pelarut akan berpenetrasi diantara matriks gel sehingga terjadi interaksi antara pelarut dengan gel

2. *Sineresis*

Pada waktu pembentukan gel terjadi tekanan elastis, sehingga terbentuk massa gel yang tegar. Adanya perubahan pada ketegaran gel akan mengakibatkan jarak antara *matriks* berubah, sehingga memungkinkan cairan bergerak menuju permukaan.

3. Efek *elektrolit*

Konsentrasi *elektrolit* yang sangat tinggi akan berpengaruh pada gel *hidrofilik*. *Gel Na-alginat* akan segera mengeras dengan adanya sejumlah konsentrasi *ion kalsium* yang disebabkan karena terjadinya pengendapan dari *alginat* sebagai *kalsium*

4. Efek suhu

Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur tetapi dapat juga pembentukan gel terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu sehingga efek suhu bisa mempengaruhi struktur gel.

5. *Rheologi*

Larutan pembentuk gel *(gelling agent)* dan dispersi padatan yang terflokulasi memberikan sifat aliran *pseudoplastis* yang khas dan menunjukkan jalan aliran *non-Newton* yang dikarakterisasi oleh penurunan viskositas dan peningkatan laju aliran.

6. Elastisitas dan rigiditas

Salah satu karakteristik dari gel gelatin agar dan nitroselulosa, tetapi struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel tersebut.

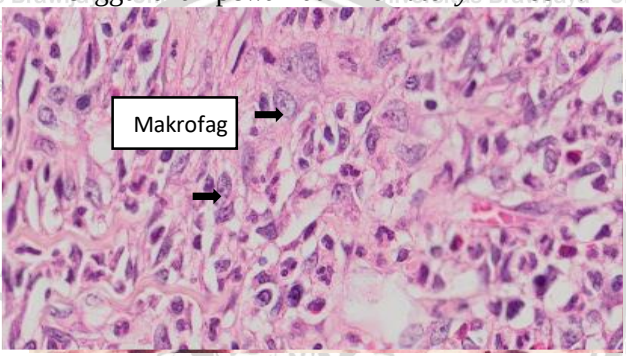
2.3 *Makrofag*

2.3.1 Definisi *Makrofag*

Makrofag merupakan *sel monosit* yang keluar dari pembuluh darah menuju jaringan dengan bentuk yang tidak beraturan dengan cabang-cabang pendek. *Makrofag* juga disebut sebagai *histiosit*, jumlahnya hampir sama dengan *fibroblas* dalam jaringan ikat longgar, dan banyak di daerah yang kaya akan pembuluh darah. *Makrofag* memiliki inti lonjong atau membentuk seperti ginjal berwarna keungunan yang letaknya eksentris dan pada umumnya makrofag berukuran antara 10 sampai 30 µm. *Makrofag* memiliki cabang yang tipis panjang apabila dirangsang akan melakukan gerakan *amemoid*, dan memiliki bentuk yang sangat tidak teratur. Makrofag yang aktif dapat melipat membran plasmanya untuk bergerak dan *memfagositosis* (Gartner and Hiatt, 2007). Meningkatnya jumlah

makrofag didaerah luka sekitar 48 – 96 jam pertama setelah terjadi luka dan puncaknya pada hari ketiga *(pro-inflamatory phenotype macrophage)*. *Makrofag* tetap hidup di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna (Mast, 2000).

Gambar 2.2 Gambaran histopatologi sel makrofag yang diamati di bawah mikroskop cahaya (O*lympus*) dengan pembesaran 400x dan menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*.



(Septiarini *et al.*, 2018)

2.3.2 Fungsi Makrofag

Makrofag merupakan agen untuk pertahanan, karena dapat bergerak dan berdaya *fagositosis*. Bila *makrofag* diaktifkan sistem imun akan menjadi *sel fagosit* yang jauh lebih kuat dari *neutrofil*, kekuatan *fagositosisnya* 100 kali lebih besar dari pada *neutrofil*. Sehingga *makrofag* dapat menelan sel darah yang keluar dari pembuluh darah, sel mati, bakteri dan benda asing (Guyton and Hall, 2014). *Fagositosis* merupakan suatu proses yang kompleks meliputi mengikat target pada sel *fagosit*, penelanan, dan *stimulasi aktivasi mikrobisidal* dari sel. Pada fase awal dari *fagositosis*, *makrofag*

bergerak dan ditarik ke arah target yang disebut *kemotaksis.* Fase selanjutnya adalah perlekatan yang menginduksi penonjolan membran yang akan mengelilingi target. Penonjolan akan berfusi ke target yang akan membentuk *fagosom*. *Lisosom* juga ikut berfusi membentuk *fagolisosom*. Fase fagositosis ini dipercepat dengan *antibodi,* karena partikel-partikel yang diselimuti *antibodi* dapat ditelan secara lebih efisien (Handajani, 2006). *Makrofag* selain berfungsi sebagai *fagositosis* juga merupakan penghasil *sitokin* dan *growth factor (PDGF*, *TGF-β, VEGF, EGF dan IGF)* yang menstimulasi *proliferasi fibroblas*, pembentukan pembuluh darah baru, produksi kolagen dan proses penyembuhan lainnya (Gartner and Hiatt, 2007).

2.4 Luka

Didefinisikan sebagai kerusakan pada jaringan tubuh karena adanya jejas fisik ataupun kimia yang dapat menyebabkan gangguan kontinuitas yang normal dari struktur jaringan dalam tubuh. Salah satu jejas fisik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan antara lain seperti obstruksi aliran darah, trauma benda tajam, temperatur yang ekstrim dan radiasi (Samsuhidayat, 1997).

Luka pada jaringan tubuh makhluk hidup dapat menjadi sala satu media bagi mikroba patogen untuk menginfeksi luka tersebut dan berkembang biak di dalamnya. Tubuh memiliki kemampuan menghambat maupun menghilangkan proses tersebut dengan memperbaiki integritas jaringan dan kapasitas fungsional akibat

adanya luka yang disebut dengan proses *wound healing* (Permatasari *et al.*, 2012).

2.4.1 Penyembuhan luka

Secara umum penyembuhan luka meliputi pembekuan darah, pembentukan jaringan *granulasi*, *epitelialisasi*, pembentukan *kolagen*, regenerasi jaringan dan proses *maturasi*. Luka pada jaringan ikat tertutup bekuan darah. Daerah baliknya akan mengalami fase keradangan akut yang singkat, diikuti dengan demolisi dan organisasi. Bermigrasinya *sel – sel epitel* dari tepi luka ke balik bekuan darah (Manson & Eley, 2004).

Sel tersebut akan menutup luka selama 7 – 14 hari dan terkeratinisasi setelah 2 – 3 minggu. Pembentukan serta perlekatan *epitel* yang baru berlangsung selama 4 minggu (Manson & Eley, 2004).

Penyembuhan luka dapat mengalami panas atau rasa sakit dan reaksi kemerahan sebagai proses alami (Indraswary, 2011). Menurut Wahyudi dkk (2013) menyatakan bahwa proses penyembuhan luka pada rongga mulut lebih cepat dibandingkan dengan luka pada kulit karena adanya saliva yang mengandung *growth factor* seperti *epidermal growth factor* (EGF) yang dapat mempercepat penyembuhan luka.

2.4.1.1 Fase Penyembuhan Luka

Tabel 2.2 Fase penyembuhan luka secara singkat

Fase	Proses Selular dan Biofisiologis
Hemostasis	Konstraksi vascular Agregasi trombosit, degranulasi, dan pembentukan fibrin atau thrombin
Inflamasi	Infiltrasi neutrofil Infiltrasi monosit dan diferensiasi menjadi makrofag Infiltrasi limfosit
Proliferasi	Re – eptelisasi Angiogenesis Sintesis kolagen Pembentukan matriks ekstraseluler
Remodeling	Remodeling kolagen Maturasi vascular dan regresi

(Thome, Charles H. 2007. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Walters Kluwer business).

1. Tahap *koagulasi*

Fase ini dimulai saat terjadinya luka dan awal dari proses penyembuhan luka yang melibatkan *platelet*. Awal keluarnya *platelet* akan menyebabkan *vasokonstriksi* dan terjadi *koagulasi*. Proses ini berfungsi untuk mencegah pendarahan yang lebih luas dan *hemostasis*. Pada fase ini terjadi adhesi, agregasi dan degradasi pada sirkulasi *platelet* di dalam pembentukan gumpalan *fibrin*. Kemudian *sitokin* dan *plethora mediator* dilepas seperti *platelet – activating factor (PAF), platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor beta (TGFB), vascular endhotelial growth factor*

(VEGF) dan *insulinlike growth factor – 1 (IGF-1)* yang akan mempengaruh awal inflamasi dan edema jaringan. *VEGF* suatu faktor permeabilitas vaskuler yang akan mempengaruhi extravasasi protein plasma untuk menciptakan struktur penyokong yang tidak hanya mengaktifkan *sel endotelial* tetapi juga *lekosit* dan *sel epitelial*. *Koagulasi* ini mempunyai manfaat untuk luka-luka ringan, jika pada perlukaan yang berat seperti luka bakar yang luas, akan berdampak negatif pada suplai darah. Karena bila terjadi koagulasi dapat mengakibatkan iskemik pada jaringan (Suriadi, 2004)

2. Tahap inflamasi

Keradangan merupakan suatu respon non spesifik terhadap invasi benda asing atau kerusakan jaringan (Peterson, 2004)

a. Fase inflamasi awal

Diawali fase koagulasi yang terakhir, fase inflamasi dimulai dengan mengaktifkan *neutrofil* yang akan menginfiltrasi luka dengan tujuan untuk mencegah infeksi. *Neutrofil* akan memfagositosis partikel asing, bakteri dan jaringan yang rusak dengan melepas *enzim proteolitik (lisosomal)*. *Neutrofil* terbentuk sekitar 24 – 36 jam setelah terjadinya luka. Aktivasi *neutrofil* akan berubah dan lama – kelamaan hilang jika bakteri yang terkontaminasi telah di *fagositosis*. Setelah selesai tugasnya, *neutrofil* mengalami *apoptosis* sehingga seluruh populasi *neutrofil* hilang tanpa adanya jaringan yang rusak. Sisa sel akan di *fagositosis* oleh *makrofag* (Velnar *et al*.,2009 ; Thome, 2007).

b. Fase inflamasi akhir

Makrofag muncul dan melanjutkan proses *fagositosis* setelah 48 sampai 72 jam setelah terjadinya luka. *Makrofag* adalah sel yang berasal dari *monosit* yang teraktivasi ketika mencapai jaringan yang luka. Dalam pH yang rendah *makrofag* memiliki waktu yang lebih banyak dibandingkan *neutrofil* dalam memfagositosis dan terus melakukan pekerjaannya (Velnar *et al.*, 2009; Thome, 2007)

Makrofag berfungsi untuk memfagositosi debris dan bakteri serta memiliki peran sebagai kunci regulator sel *growth factor sepeti TGF – β* dan mediator lain seperti *heparin binding epidermal growth factor, fibroblast growth factor (FGF), TNF – α* dan *kolagenase* untuk memproduksi *neovaskularisasi* dan ekstraselular. *Makrofag* juga memiliki peran untuk mengaktivasi *fibroblast, sel endotelial* dan *keratinosit* (Thome, 2007).

3. Tahap Proliferasi

Fase ini dimulai pada hari ketiga setelah cedera dan berlangsung selama 4 – 12 hari (Brunicadi, 2010). Apabila tidak ada infeksi proses dari fase inflamasi berlangsung pendek. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Proses ini gabungan dari *angiogenesis, proliferasi fibroblas, epitelisasi* dan retraksi luka yang terjadi bersamaan (Bailey & Smrkolk, 2009)

a. Migrasi *Fibroblas*

Setelah terjadinya luka, *fibroblas* di rangsang oleh *growth factor (PDGF* dan *TGF – β*) yang kemudian bermigrasi ke luka dan mencapai puncaknya pada hari ke – 7. *Fibroblas* akan memproduksi *fibronektin* dan kolagen. *Kolagen* adalah kunci dalam memberikan kekuatan untuk suatu jaringan. Menghasilkan pembuluh darah, warna merah muda dan jaringan *fibrosa* yang menggantikan bekuan di lokasi luka yang disebut dengan jaringan *granulasi* (Young & McNaught, 2011).

b. Angiogenesis

Proses ini dipicu karena pelepasan *PDGF, TGF – β* dan *FGF*. Hasil dari *angiogenesis* adalah pembuluh darah kapiler terbentuk pada seluruh luka yang berasal dari cabang pembuluh darah yang normal (Young & McNaught, 2011).

c. Epitelisasi

Proses ini dimulai 1 hari setelah terjadinya luka berlangsung bersamaan dengan proses penyembuhan jaringan untuk membentuk lapisan pelindung luar. Proses ini dimulai dari migrasi sel basal sehingga luka yan terbuka akan terjembatani, kemudian diiukuti dengan proliferasi dan migrasi dari sel epitel yang kemudian akan terkeratinisasi dari lapisan paling atas (Brunicadi, 2010).

4. Fase *Maturasi*

Fase ini dimulai pada minggu ketiga setelah terjadi luka sampai kurang lebih 1 tahun. Tujuannya adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan yang bermutu dan kuat. Awal proses ini ditandai dengan *matrik ekstraseluler* yang kaya akan *fibronektin*. Terjadinya migrasi *sel substratum* dan pertumbuhan ke arah dalam sehingga terjadi penumpukan *fibroblas* dan *kolagen*. *Kolagen* akan berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk *matriks ekstraseluler*. *Kolagen* muda *(Gelatinous collagen)* terbantuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi lebih matang, lebih kuat dan struktur lebih baik pada proses *remodelling*. Serabut kolagen terdistribusi acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundel *fibril* yang secara perlahan dapat menyebabkan meningkatnya pertumbuhan, kekakuan dan kekuatan jaringan. Puncak kekuatan dari jaringan parut pada minggu kesepuluh setelah terjadi luka. Kekuatan akhir luka tetap lebih lemah dibandingkan dengan kulit utuh, dengan tekanan maksimal jaringan parut hanya 72% dari kulit utuh (Mast, 2000).

Untuk mencapai penyembuhan yang optimal diperlukan keseimbangan dari *kolagen*. Jika kolagen berlebihan dapat mengakibatkan penebalan pada jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sebaliknya jika produksi *kolagen* berkurang mengakibatkan penurunan kekuatan jaringan parut dan luka mudah terbuka kembali. *Remodelling kolagen* yang terjadi selama pembentukan jaringan parut bergantung pada proses *sintesis* dan *katabolisme kolagen*.

Remodelling aktif jaringan parut akan terus berlangsung sampai 1 tahun lamanya dan tetap berjalan dengan lambat seumur hidup. Pada proses *remodelling*, terjadi reduksi secara perlahan pada vaskularisasi dan selularitas jaringan yang mengalami peraikan, sehingga terbantuknya jaringan parut *kolagen* (Mast, 2000).

2.4.2 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Ada dua macam faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan yaitu faktor lokal dan umum. Faktor lokal yang mempengaruhi proses penyembuhan menurut Suriadi (2004) yaitu:

a. Infeksi

Infeksi lokal atau sistemik dapat menghambat proses penyembuhan

b. Suplai darah

Kekurangan darah dapat menyebabkan tubuh kekurangan zat seperti *vitamin* dan *oksigen*. Hal ini dapat mengakibatkan terhambatnya proses penyembuhan

c. Benda asing

Benda asing merupakan suatu rangsang pada jaringan yang akan memelihara adanya radang, adanya benda asing ini dapat menggangu proses penyembuhan.

d. *Nekrosis*

Luka dengan jaringan yang mengalami nekrosis dapat menjadi faktor penghambat penyembuhan luka.

Faktor umum yang mempengaruhi penyembuhan luka menurut suriadi (2004) yaitu :

a. Nutrisi

Kekurangan mengkonsumsi *protein* dapat menyebabkan kadar *protein* dalam darah sangat rendah sehingga membuat darah sukar sembuh dan memperparah luka.

b. Usia

Adanya proses degenerasi, tidak adekuatnya pemasukan makanan, menurunya sirkulasi dan menurunnya kekebalan dapat mengakibatkan pada orang lanjut usia proses penyembuhannya lebih lama daripada usia muda.

c. Insufisiensi vascular

Seringkali terjadi pada ektremitas bawah seperti luka *diabetik*, dan pembuluh *arteri* atau *vena* kemudian *decubitus* karena faktor tekanan yang berdampak pada penurunan atau gangguan sirkulasi darah. Hal ini merupakan faktor penghambat dari proses penyembuhan luka.

2.5 Ekstraksi Gigi

Pencabutan gigi merupakan tindakan bedah minor pada bidang kedokteran gigi yang melibatkan jaringan keras dan jaringan lunak pada rongga mulut yang dilakukan dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi (Gordon W. Pedersen, 2013).

2.5.1 Indikasi Ekstraksi Gigi

Indikasi ekstraksi gigi menurut Borle (2014) adalah sebagai berikut :

1. Gigi dengan *karies* yang luas, dengan atau tanpa penyakit *pulpa* atau *periodontal*
2. Gigi *overeruption* atau malposisi
3. Gigi dengan patologis *pulpa* baik akut maupun kronis yang tidak memungkinkan untuk perawatan *endodontic*
4. Gigi dengan penyakit *periodontal* yang parah
5. Gigi yang mengalami trauma
6. Pasien yang sedang menjalani terapi radiasi
7. Gigi impaksi
8. Beberapa gigi yang terdapat dalam garis fraktur rahang harus dicabut karena memungkinkan terjadinya infeksi, penyembuhan tertunda atau tidak menyatunya tulang.
9. Tipe dan desain *protesa* gigi dapat membutuhkan satu atau beberapa gigi yang sehat sehingga dapat menghasilkan *protesa* yang diharapkan.

2.5.2 Kontraindikasi Ekstraksi Gigi

Kontraindikasi ekstraksi menurut Borle (2014) dibagi menjadi dua yaitu sistemik dan lokal. Kontraindikasi sistemik adalah sebagai berikut :

1. Penyakit medis yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan kontraindikasi ekstraksi gigi. Seperti *leukimia*, *diabetes*, *hipertensi*, *coronary artery disease*, kelainan jantung, *anemia*

parah dan *blood dyscrasias* seperti *hemofili* yang membutuhkan manajeman medis yang tepat sebelum ekstraksi dilakukan.

2. Penyakit kronik seperti *hepatitis*, *nefritis* dan *diabetes* dapat menyulitkan pencabutan karena dapat mengakibatkan penyembuhan tidak sempurna dan infeksi jaringan.
3. *Psychoses* dan *Neuroses* merupakan kontraindikasi yang cenderung menyulitkan perawatan dental.

2.5.3 Komplikasi Ekstraksi Gigi

Komplikasi ekstraksi gigi menurut Peterson (2004) :

1. Pendarahan

Pendarahan adalah komplikasi yang paling ditakuti oleh dokter maupun pasien karena dianggap dapat mengancam hidup. Pasien dengan gangguan pembekuan darah sangat jarang, biasanya individu dengan penyakit hati misalnya seorang pasien yang mengkonsumsi *aspirin* dosis tinggi, pasien yang menerima terapi *antikoagulan* dan pasien seorang alkoholik yang menderita *sirosis.*

2. Infeksi

Biasanya jarang terjadi tetapi bila terjadi dokter gigi dapat memberikan resep berupaa *antibiotik* untuk pasien yang beresiko infeksi.

3. Pembengkakan

Keadaan ini terjadi akibat pendarahan hebat saat pencabutan gigi.

4. Dry socket

Kerusakan pembekuan darah ini disebabkan oleh trauma pada saat pencabutan gigi, operator kurang berhati-hati, penggunaan kortikosteroid, penggunaan kontrasepsi oral dan suplai darah (suplai darah di rahang bawah lebih sedikit daripada rahang atas). Kurangnya irigasi pada saat tindakan juga dapat mengakibatkan *dry socket*.

5. Fraktur

a. Fraktur mahkota gigi

Terburu – buru biasanya merupakan penyebab dari semua kesalahan. Pemberian tekanan berlebihan dalam upaya mengatasi perlawanan dari gigi tidak dianjurkan dan bisa menyebabkan fraktur mahkota gigi

b. Fraktur tulang *alveolar*

Terjadi pada waktu pencabutan gigi yang sukar. Bila terjadi fraktur tulang alveolar sebaiknya giginya dipisahkan terlebih dahulu dari tulang yang patah, lalu dilanjutkan pencabutan.

c. Fraktur *mandibula* atau *maxilla*

Paling sering terjadi dikarenakan kesalahan operator, oleh karena itu operator harus memiliki teknik yang benar dan cara menggunakan alat dengan tepat serta bisa memperhitungkan seberapa besar penggunaan tenaga saat mencabut gigi.

d. Fraktur yang besebelahan atau gigi antagonis

Gigi antagonis bisa fraktur bila gigi yang akan dicabut diberi tekanan yang tidak terkendali dan tang membentur gigi tersebut. Teknik pencabutan yang terkontrol dapat mencegah kejadian ini.

2.6 Tikus Putih *(Rattus novergicus)*

Tikus putih sering dijadikan hewan coba di laboratorium karena mempunyai alat pencernaan, *hemostasis* dan kebutuhan nutrisi yang serupa manusia (Nebendahl, 1997). Tikus putih juga memiliki beberapa kelebihan yaitu lebih cepat berkembang biak, berukuran lebih besar sehingga dapat memudahkan pengamatan, tidak memperlihatkan perkawinan musimam dan mudah ditangani (Maula, 2014).

Untuk mempelajari keadaan biologi dan patologi dari jaringan rongga mulut tikus putih sangat efisien untuk digunakan sebagai hewan coba. Spesies ini sangat berguna dalam penelitian dokter gigi untuk eksperimen secara klinik dan epidemiologi yang dimaksud untuk memberi informasi yang dapat diaplikasikan secara langsung pada manusia (Baker, 2008).

2.6.1 Taksonomi Tikus Putih

Taksonomi dari tikus putih (Husaeni, 2008) :

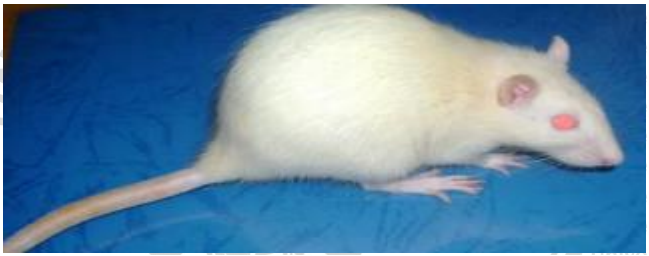
Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: *Rattus novergicus*

2.6.2 Anatomi Gigi Tikus

Pada tikus terdapat 4 buah gigi *insisivus*, dua di rahang atas dan dua di rahang bawah yang memiliki fungsi untuk menggigit. Akarnya terbuka yang berarti akan terus tumbuh selama tikus tersebut masih hidup (Sharon, 2005).

Selain itu tikus memiliki 12 *molar*, 6 buah pada rahang atas dan bawah yang berfungsi untuk menghancurkan atau menghaluskan makanan untuk ditelan. Tikus hanya memiliki satu fase gigi dalam hidupnya *(monophydont)* (Sharon, 2005).

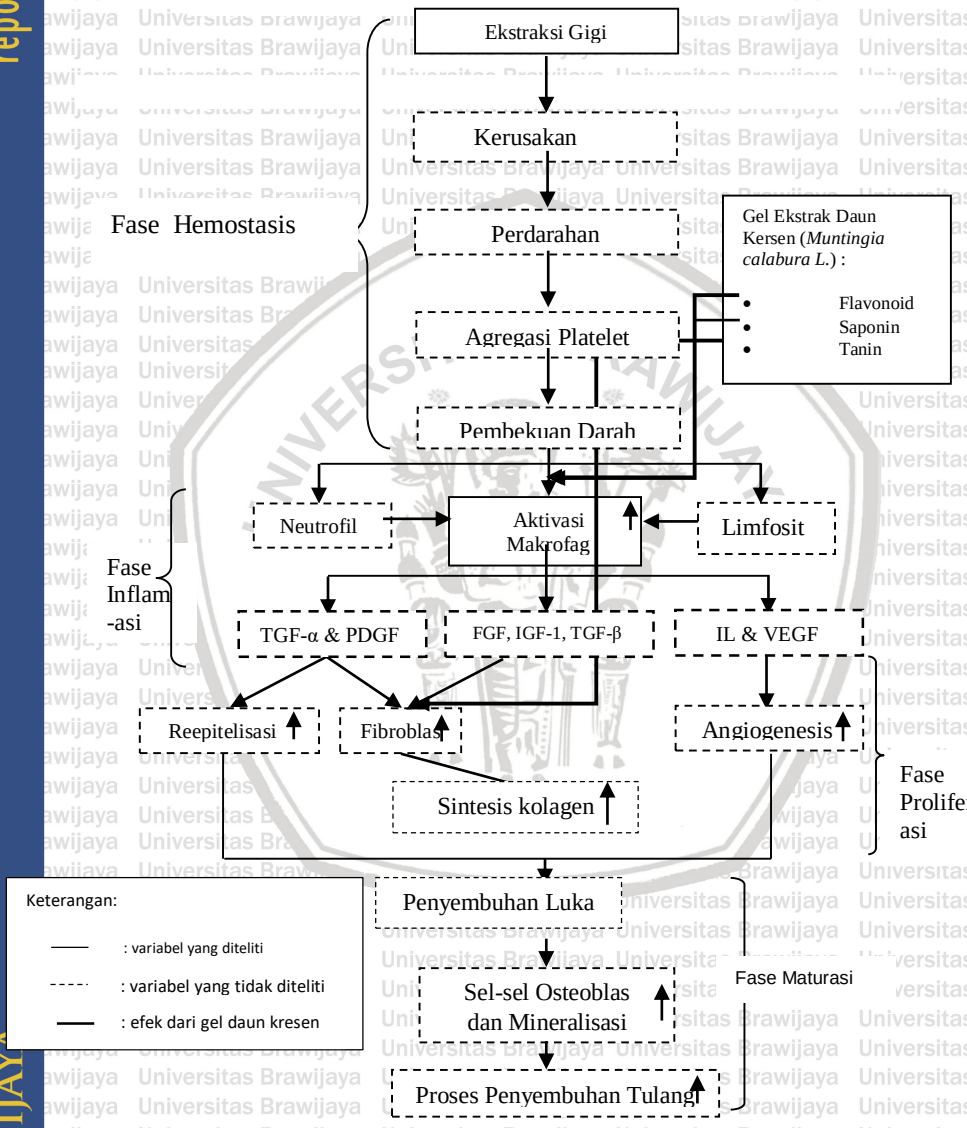
Gambar 2.3 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)



(Akbar, 2010)

2.7 Kerangka Teori

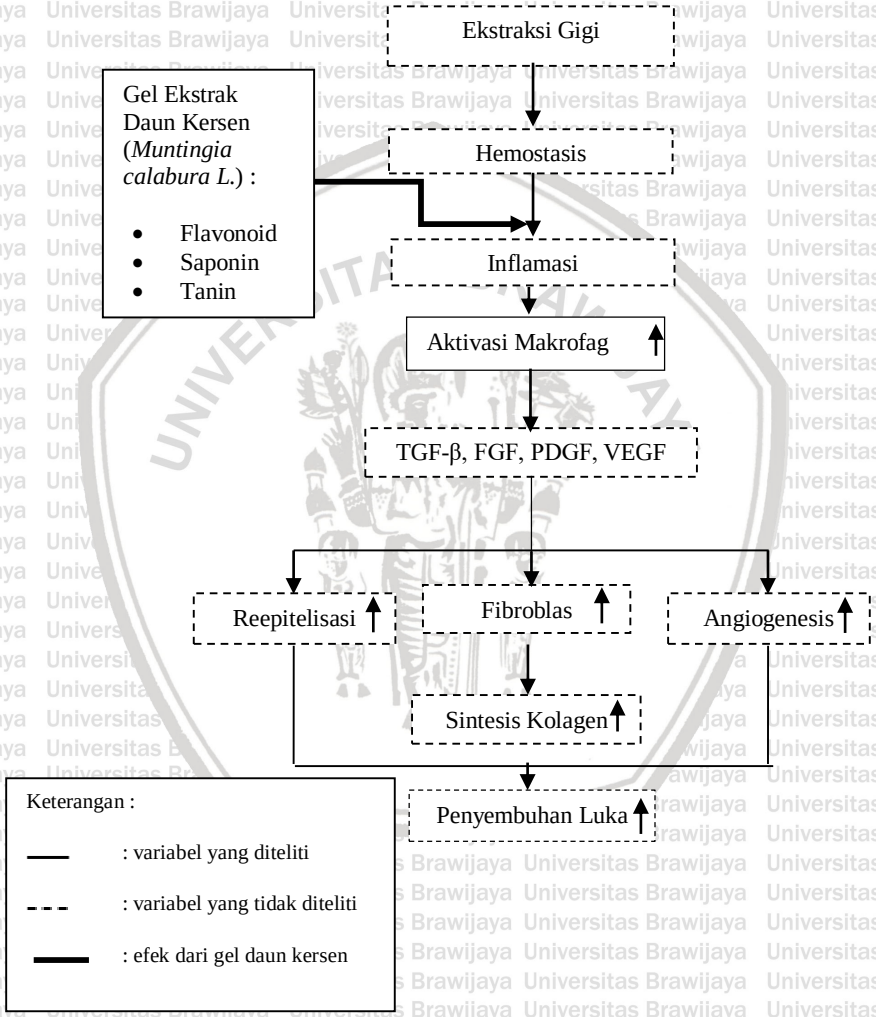
Gambar 2.4 Kerangka Teori Penelitian



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Ekstraksi gigi biasanya menyebabkan bekas luka yang terbuka, sehingga tubuh merespon adanya luka dengan membuat mekanisme penyembuhan luka. Terdapat 3 tahap proses penyembuhan luka salah satunya Fase inflamasi. Fase ini diawali dengan vasokonstriksi vascular dan terjadi aktivasi makrofag yang meningkat karena adanya trauma yang mengakibatkan inflamasi pada jaringan. Kandungan gel ekstraksi daun kersen adalah flavonoid, saponin dan tanin.salah satu sifat flavonoid adalah antiinflamasi yang dapat berkerja dengan cara menghambat keluarnya media proinflamasi, salah satunya histamin. Dengan itu diharapkan jumlah makrofag meningkat sehingga menyebabkan produksi *Growth Factor* juga meningkat. *Growth Factor* tersebut yakni PDGF, TGF-β, FGF. Sehingga akan memicu pembentukan fibroblast yang dapat mempercepat sintesa kolagen, memicu percepatan e-vaskularisasi, dan percepatan re-epitelisasi. Ketika semua proses tersebut dipercepat maka penyembuhan luka akan lebih cepat.

3.2 Hipotesis Penelitian

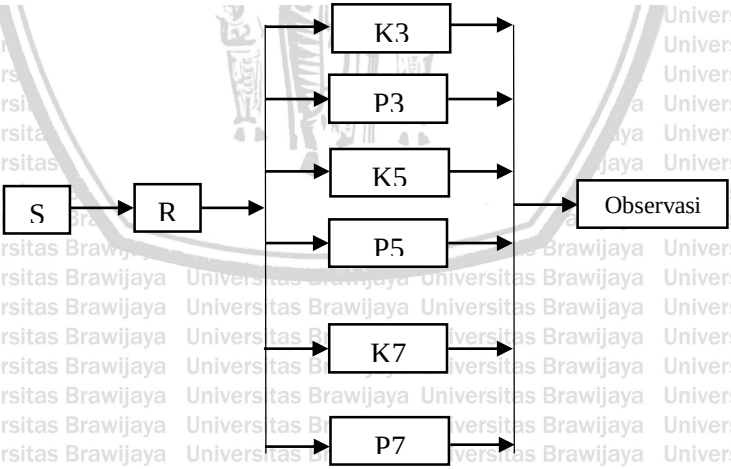
Gel ekstrak daun kersen *(Muntingia Calabura L.)* berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih (Rattus Norvegicus).

BAB IV
METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan dan Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan untuk mencapai tujuan ini adalah desain ekperimen murni (*true experimental*) yang dikerjakan di labolatorium secara in vivo. Rancangan penelitian yang digunakan adalah "*Post Test Only Randomized Control Grup Design*". Untuk mengetahui gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi insisivus kiri bawah pada tikus putih *(Rattus Norvegicus).* Penelitian dibagi dalam 6 kelompok dengan *three times series.* Sample dipilih dengan menggunakan dengan teknik *"Simple Random Sampling*". Berikut merupakan desain penelitian:

4.1 Kerangka Desain Penelitian



Keterangan:

S = *Sample*

R = *Random*

K3 = kelompok kontrol negatif tanpa diberi gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) selama 3 hari pasca pencabutan gigi dan kemudian dilakukan pembedahan.

P3 = kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) konsentrasi 100% yang diaplikasikan 1 kali sehari (pagi atau sore) selama 3 hari pasca pencabutan gigi dan kemudian dilakukan pembedahan.

K5 = kelompok kontrol negatif tanpa diberi gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) selama 5 hari pasca pencabutan gigi dan kemudian dilakukan pembedahan.

P5 = Kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) konsentrasi 100% yang diaplikasikan 1 kali sehari (pagi atau sore) selama 5 hari pasca pencabutan gigi dan kemudian dilakukan pembedahan.

K7 = kelompok kontrol negatif tanpa diberi gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) selama 7 hari pasca pencabutan gigi dan kemudian dilakukan pembedahan.

P7 = Kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*) konsentrasi 100% yang diaplikasikan 1 kali sehari (pagi atau sore) selama 7 hari pasca pencabutan gigi dan kemudian dilakukan pembedahan.

4.2 Sample Penelitian

Sample yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih *(Rattus Novergicus)* yang berumur 3 bulan dengan berat 150–200 gram. Jumlah sample penelitian dihitung menggunakan rumus *Federer* adalah sebagai berikut:

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

$(n-1)(6-1) \geq 15$

$(n-1)\ 5 \geq 15$

$5n-5 \geq 15$

$5n \geq 20$

$n \geq 4$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = jumlah sample penelitian

Pada penelitian ini digunakan 4 ekor tikus dengan 1 ekor tikus cadangan pada setiap kelompok untuk mengurangi *Lost Of Sample* ditengah – tengah penelitian karena tikus putih mati. Sehingga diperlukan 30 ekor tikus untuk penelitian ini.

Kriteria inklusi :

1. Umur 3 bulan (dewasa)
2. Berjenis kelamin jantan (untuk menghindari pengarih hormonal pada tikus betina)
3. Belum pernah digunakan untuk penelitian
4. Berat badan 150 – 200 gram
5. Keadaan umum tikus sehat yang ditandai dengan pergerakan aktif, mata jernih, dan bulu berwarna putih mengkilap
6. Tikus putih galur Wistar keturunan murni

Kriteria eksklusi :

1. tikus putih mati selama perlakuan berlangsung
2. tikus tidak mau makan selama penelitian berlangsung
3. tikus mengalami infeksi di sekitar luka

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gel ekstrak daun kersen (*Mutingia Calabura L*).

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah makrofag

4.3.3 Variabel Kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah :

1. Makanan dan minuman yang dikonsumsi objek penelitian
2. Jenis kelamin
3. Genetik
4. Berat badan
5. Umur
6. Kemungkinan adanya infeksi
7. Aplikasi gel ekstrak daun kersen *(Mutingia Calabura L)*

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli – Oktober 2018 di Balai Materia Medika Batu, Labolatorium Parasitologi, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.5 Alat/Instrumen dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat dan Bahan untuk Perawatan dan Pembuatan Makanan Tikus

Perawatan tikus selama proses penelitian ini berlangsung adalah menggunakan bak plastik yang berukuran kurang lebih 30 cm x 40 cm x 15 cm, sekam, tutup bak dari kawat dan botol air. Makanan tikus berupa pelet dengan jumlah pakan 40 gram setiap tikus dan diberikan makan dua kali sehari pagi dan sore.

4.5.2 Alat Penimbang Berat Badan Tikus

Untuk menghitung berat badan tikus menggunakan Neraca Analitik Digital dengan merk SF 400.

4.5.3 Alat dan Bahan untuk Pencabutan Gigi Tikus

Alat yang digunakan dalam pencabutan gigi tikus adalah lecron, *needle holder*, pinset, *petri disk*, dan spuit 3 cc steril. Adapun bahan yang dibutuhkan yaitu seekor tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) usia 3 bulan dengan berat 150-200 gram,*handscoon*, masker, kassa, kapas, betadine, aquades steril, pehacain, alkohol 70%, dan ketamin 0,2 ml.

4.5.4 Alat dan Bahan Pembuatan Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*)

Alat untuk membuat gel ekstrak daun kersen yaitu corong gelas, toples tertutup, gelas ukur, botol, waterbath, timbangan analitik, *erlemeyer, beaker glass*, *rotary evaporator*, *shaker digital dan alcoholmeter*.

Bahan untuk membuat gel ekstrak daun kersen yaitu daun kersen (*Muntingia Calabura L.*), media Na-CMC, etanol 70% dan penyaring.

4.5.5 Alat dan Bahan Pembuatan Preparat Jaringan

Alat yang digunakan untuk pembuatan jaringan yaitu *tissue casset*, mesin *processor* otomatis, pisau *scalpel*, pinset, saringan, mesin *processor* otomatis, telenan, *microtome*, pisau *microtome*, *water bath*, paraffin blok, kaca obyek, kaca penutup, rak khusus pewarnaan, dan oven 70-80°C.

Bahan utama yang digunakan yaitu alkohol (70%, 80%, 96%), Buffer Neutral Formalin (BNF) 10%, alkohol absolut, alcohol asam 1%, xylol, parafin cair, larutan hematoksilin, eosin, litium karbonat dan entelan serta larutan dekalsifikasi.

4.5.6 Alat dan Bahan Analisis Histologi

Mikroskop cahaya, preparat slide glass, software olyvia (*Olympus Viewer for Imaging Application*) dan minyak emersi.

4.6 Definisi Operasional

4.6.1 Gel Ekstrak Daun Kersen *(Muntingia Calabura L.)*

Pelaksanaan ekstraksi daun kersen dilakukan di laboratorium Materia Medika Kota Batu. Pembuatan ekstrak gel daun kersen menggunakan teknik maserasi dengan pelarut etanol 70% serta dengan media Na-CMC 5%. Hasil dari proses ini berupa ekstrak dalam sediaan kental dengan konsentrasi 100%

4.6.2 Pencabutan Gigi Tikus

Ekstraksi gigi merupakan tindakan bedah minor yang melibatkan jaringan keras dan jaringan lunak pada ronga mulut yang dilakukan dimana pada gigi tersebut tidak dapat dilakukan perawatan lagi (Gordon W. Pedersen, 2013). Dalam penelitian ini ekstraksi gigi dilakukan pada gigi insisivus rahang bawah tikus putih *Rattus novergicus.* Kemudian lubang pada tulang alveolar rahang bawah tempat melekatnya akar gigi yang disebut dengan soket gigi.

4.6.3 Perhitungan Jumlah Makrofag

Jumlah sel makrofag yang dimaksud adalah banyaknya sel makrofag pada soket tikus yang secara histologi terlihat dengan menggunakan bantuan mikroskop cahaya dan software OLYVIA dengan pembesaran 40x, dihitung dengan pengamatan 4 lapang pandang. Makrofag memiliki ukuran 10 – 30 µm, sitoplasma terpulas gelap mengandung granula, inti berwarna keunguan berbentuk bulat atau ginjal dengan pewarnaan *Hematoksilin Eosin* (HE).

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Prosedur perawatan hewan coba menurut Sihombing (2010) :

1. Memilih hewan coba yang sesuai kriteria
2. Tikus putih diadaptasi ke dalam wadah berukuran kurang lebih 30 cm x 40 cm x 15 cm yang di tutup kawat kassa selama 7 hari. Diberi dasar sekam yang diganti setiap minggu.

3. Sebelum perlakuan tikus harus diberi perlakuan dengan baik serta memberi makan dan minum sesuai kebutuhan. Makanan tikus seperti makanan ayam yang berbentuk pellet bulat – bulat, diberi makan satu kali sehari bisa siang atau sore dan di beri minum. Tikus bergerak aktif pada saat malam hari.
4. Mengelompokan secara acak menjadi 6 kelompok yang masing – masing kelompok terdiri dari 4 tikus. Menimbang berat badan tikus sebelum pencabutan (berat badan yang diperlukan minimal 150 – 200 gram)

4.7.2 Prosedur Pencabutan pada Gigi Insisivus Kiri Rahang Bawah.

1. Setelah tikus beradaptasi selama 7 hari, proses pencabutan dimulai
2. Oleskan larutan antiseptik pada jaringan yang akan dianastesi menggunakan alkohol swab dibantu dengan alat pinset dan cotton pellet. Supaya operator lebih mudah aksesnya gigi yang dicabut adalah gigi insisivus sentral kiri rahang bawah.
3. Dilakukan anastesi agar tikus tidak merasa sakit saat pencabutan dengan menggunakan ketamin 1000 mg/10 ml sebanyak 0.2 ml. Injeksi dilakukan pada intramuskular serta dilakukan aspirasi. Obat akan mulai bekerja kurang lebih 3 menit setelah diinjeksikan dan efeknya akan berhenti setelah satu jam.
4. Setelah itu memisahkan akar gigi dari gingiva menggunakan *lecron* dan gigi ditarik keluar menggunakan *needle holder* yang dilakukan secara hati-hati.

5. Tahap terakhir yaitu sterilisasi dengan mengirigasi soket dengan menggunakan aquades dan menghentikan pendarahan dengan menggunakan kassa steril.

4.7.3 Perawatan Hewan Coba Pasca Pencabutan

Perawatan hewan coba pasca pencabutan dilakukan dengan pemberian pakan dilakukan dua kali sehari pagi dan sore hari. Makanan berjenis pellet yang diencerkan dengan pemberian menggunakan sonde gastrik langsung menuju lambung tanpa melewati mulut serta analgesik gin 500mg/ml secara intraperitoneal dengan dosis 0.3 ml sebanyak 1 nkali sehari. Selain itu juga dilakukan pemberian air minum dari aquadest steril yang deletakkan pada botol minum tikus dan diganti setiap pagi hari (Widyastomo, 2013).

4.7.4 Pembuatan Ekstrak Daun Kersen *(Muntingia Calabura L.)*

1. Daun Kersen didapatkan dari Balai Materia Medika, Batu
2. Timbang serbuk daun kersen sebanyak 5 kg dan lakukan pembasahan dengan pelarut etanol 70% selama 1 hari
3. Selanjutnya dikocok dengan menggunakan shaker digital serta dibiarkan selama 24 jam sampai mengendap.
4. Kemudian saring dengan menggunakan kain dan tamping ekstrak dengan Erlenmeyer

5. Masukkan serbuk yang telah dibasahi dengan pearut ke dalam toples, lalu ditambahkan pelarut etanol 70% umtuk mendapatkan zat aktif daun kersen.
6. Hasil dari ekstrak dijadikan satu dan diuapkan menggunakan rotary evaporator selama 5 jam untuk memisahkan pelarut dan zat aktif.
7. Setelah terpisah hasil ekstrak diuapkan diatas waterbath selama 2 jam dan dimasukkan ke dalam botol plastik.

4.7.5 Pembuatan Gel Ekstrak Daun Kersen

1. Diawali dengan mengembangkan gelling agent (Na-CMC) dalam 210 ml air pada suhu 70°C serta diaduk hingga membentuk gel dan jangan sampai ada yang menggumpal.
2. Metil paraben dilarutkan dalam gliserin kemudian ditambahkan propilenglikol serta diaduk hingga homogen.
3. Setelah itu masukkan campuran tersebur ke dalam basis gel serta tambahkan ekstrak daun kersen dan air 3,1 ml ke dalam basis gel yang telah terbentuk
4. Aduk hingga homogen
5. Lakukan pengecekan pH pada sediaan gel hingga mendekati pH 7 (istiana S, 2016).

Tabel 4.1 Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*)

Bahan	Konsentrasi Bahan dalam Formula (%)	Jumlah (gram)
Ekstrak Kental	50	10.500 gram
Na-CMC	5	1.050 gram
Gliserin	10	210 gram
Propilenglikol	5	1.050 gram
Metil paraben	0,15	31,5 gram
Aquadest	29,85	6.268,5 gram

Perhitungan formulasi sediaan gel ekstrak daun kersen konsentrasi 100% didapatkan 10.500 gram ekstrak kental daun kersen dengan konsentrasi bahan dalam formula 50% (Rowe dkk, 2009).

4.7.6 Pengaplikasian Gel

Pengaplikasian gel ekstrak daun kersen dilakukan setelah ekstraksi gigi pada tikus. Pengaplikasian gel ekstrak daun kersen dilakukan satu kali sehari pada soket gigi tikus pasca pencabutan. Pengaplikasiannya menggunakan syringe dengan ujung tajam yang dihilangkan dan steril pada jam 07.00 WIB selama 7 hari. Pada hari ke – 3, ke – 5 dan ke – 7 tikus dari masing – masing kelompok didekaputasi dan diambil jaringan pada soket untuk proses pembuatan preparat.

4.7.7 Pengambilan Jaringan

Sebelum pengambilan jaringan, dilakukan dekaputasi pada tikus dengan cara mendislokasikan leher tikus serta memasikan tikus tidak bernafas serta tidak bergerak dan dilakukan dekalsifikasi pada jaringan keras (tulang dan gigi) menggunakan EDTA selama 15 - 20 hari. Pengambilan jaringan ini dilakukan pada hari ke – 3 , ke – 5 dan ke – 7 setelah diberi perlakuan. Pengambilan jaringan ini dilakukan menggunakan pisau , cutter dan telenan dengan ketebalan 2 – 3 mm. Dengan anestesi inhalasi, tikus ditempatkan dalam wadah tertutup yang didalamnya terdapat kasa yang sudah di rendam dengan eter (Widyastomo, 2013). Sampel dimasukkan ke dalam tissue cassette yang sudah di beri label dan berisi formalin 10% semalam. Jaringan di proses mengunakan mesin Automatic Tissue Tex Processor hingga alarm berbunyi. Setelah dilakukan pengambilan jaringan, tikus dikubur dengan layak oleh petugas Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan kedalaman lubang berukuran 100 cm x 30 cm x 50 cm.

4.7.8 Pembuatan Sediaan Histologis

I. Proses Pengeblokan dan Pemotongan Jaringan

1. Setelah dilakukan pengambilan jaringan pada soket tikus, jaringan diangkat dari mesin *tissue tex prosesor*.
2. Jaringan di blok atau dicetak dengan paraffin sesuai kode jaringan.
3. Jaringan di potong dengan menggunakan alat *microtome* ketebalan 3-5 mikron.

II. Proses Deparafinisasi

1. Setelah jaringan disayat atau dipotong dengan ketebalan 3-5 mikron.
2. Jaringan ditaruh dalam oven selama 30 menit dengan suhu panas 70-80°C.
3. Kemudian jaringan dimasukan ke dalam 2 tabung larutan xylol masing-masing 20 menit.
4. Setelah itu dimasukan ke dalam 4 tabung alcohol masing-masing tempat 3 menit (Hidrasi).
5. Tahap yang terakhir dicuci dengan air mengalir selama 15 menit.

III. Proses Pewarnaan (HE)

1. Object glass dimasukkan ke dalam larutan harris hematoxylin selama 10 – 15 menit, kemudian di cuci dengan air mengalir selama 15 menit.
2. Object glass di masukkan ke dalam alkohol asam 1% 2-3 celup.
3. Setelah itu object glass dimasukkan ke dalam cairan lithium carbonat 3 – 5 celup.
4. Tahap yang terahkir object glass dimasukkan ke dalam cairan eosin selama 10 – 15 menit.

IV. Alkohol Bertingkat :

1. Alkohol 70% 3 menit
2. Alkohol 80% 3 menit
3. Alkohol 96% 3 menit
4. Alkohol Absolud 3 menit

V. Penjernihan *(Clearing)* :

Object glass dimasukkan ke dalam larutan cairan xylol selama 15 menit sebanyak 2 kali

VI. Mounting dengan entelan dan *deckglass.*

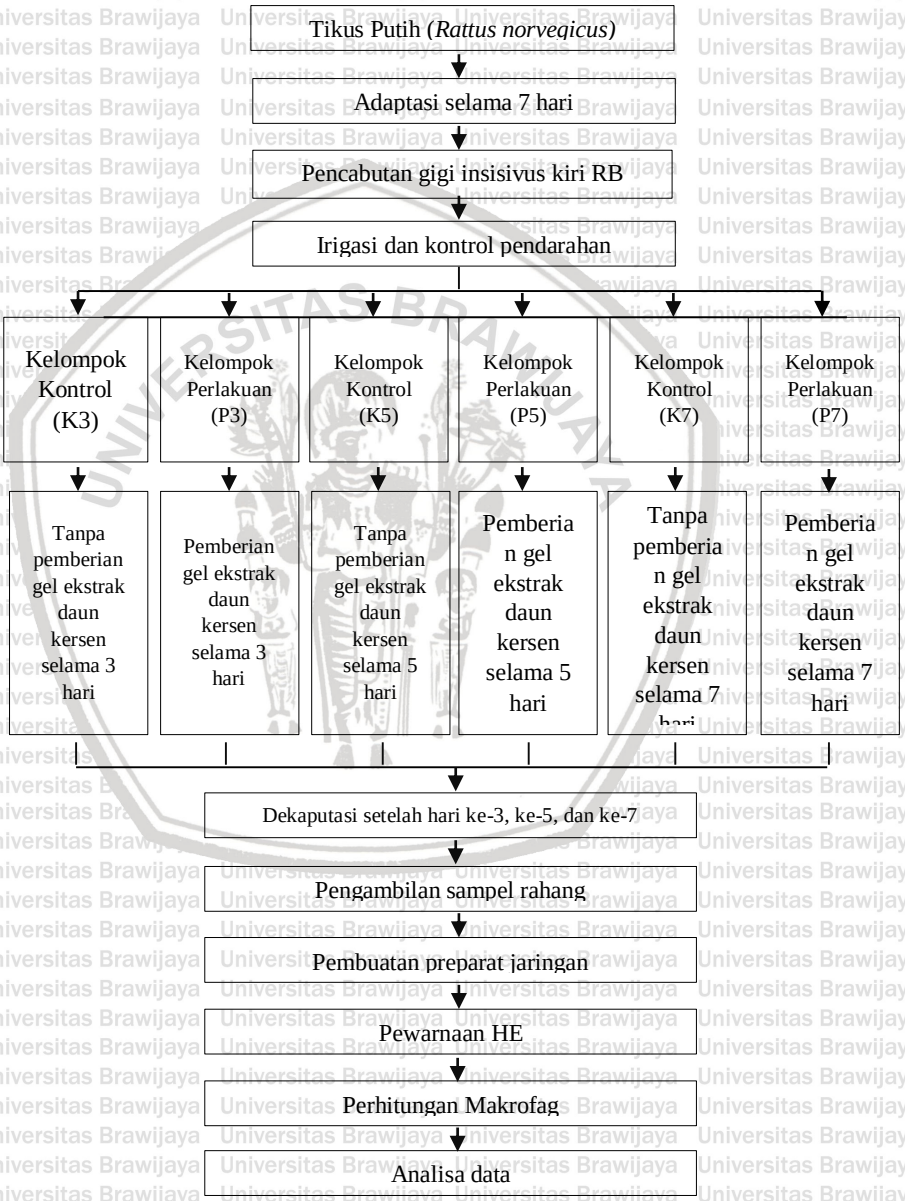
Objek glass ditutup dengan *cover glass* atau perekat entelan dan dibiarkan hingga kering pada suhu ruangan yang kemudian dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya.

4.7.9 Perhitungan Jumlah Sel Makrofag

Pengamatan dilakukan dengan menghitung banyaknya jumlah makrofag pada preparat di hari ke – 3, ke – 5 dan ke – 7. Makrofag akan tampak bulat dengan struktur tidak teratur pada tepinya. Perhitungan ini dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dan software OLYVIA (*Olympus Viewer for Imaging Application*) yang dilihat dari lima lapang pandang dengan perbesaran 40 kali.

4.8 Alur Penelitian

Gambar 4.2 Alur Penelitian



4.9 Analisa Data

Data yang dimiliki peneliti berupa data kuantitatif (menggunakan statistik).

1. Uji normalitas data untuk mengetahui normal atau tidaknya distribusi sebuah data menggunakan Shapiro-wilk (uji normalitas kurang dari 50) dan melihat signifikansi lebih dari 0,05 ($p>0,05$).
2. Apabila data berdistribusi normal terpenuhi maka, digunakan uji Lavene's test untuk menguji homogenitas dari variasi data tiap kelompok.
3. Jika data berdistribusi normal, maka dilakukan uji t tidak berpasangan untuk mengetahui kemaknaan perbedaan antar kelompok perlakuan. Hipotesis yang diperoleh apabila $p <0,05$ maka H0 ditolak. H0 pada penelitian ini yaitu tidak terdapat perbedaan bermakna pada makrofag sampel yang diberi ekstrak daun kersen dan tidak diberi ekstrak daun kersen.
4. Sedangkan data tidak berdistribusi normal maka digunakan uji non parametric menggunakan uji Mann Whitney.

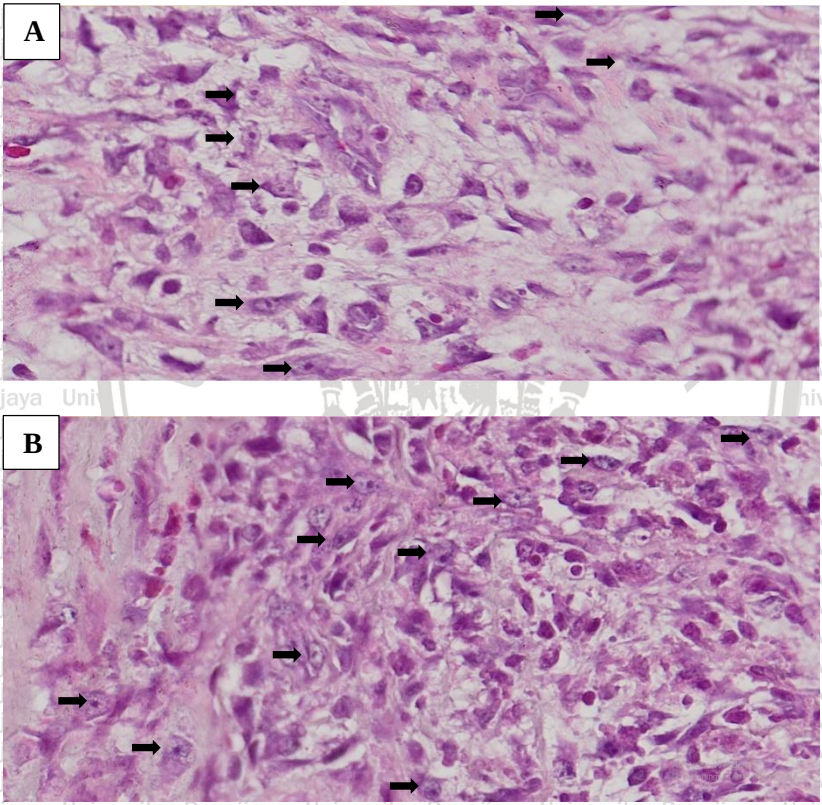
BAB V
HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Sampel* dari penelitian didapatkan dengan mengambil jaringan dari potongan mandibula tepatnya pada daerah soket tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang didekaputasi pada hari ke – 3 (K3 dan P3), hari ke – 5 (K5 dan P5), dan ke – 7 (K7 dan P7). Setelah itu dilakukan pembuatan preparat menggunakan pewarnaan *Hematoxylin* dan *Eosin.* Lalu dilakukan pengamatan preparat menggunakan software OLYVIA dengan perbesaran 40 kali, didapatkan gambaran makrofag berbentuk bulat, memiliki inti lonjong atau berbentuk seperti ginjal dan berwarna keunguan (Gartner and Hiatt, 2007). Pada kelompok kontrol 3 (K3) tanpa diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada soket pasca pencabutan gigi tikus dan dekaputasi pada hari ke-3, hasil perhitungan rata-rata makrofag setiap lapang pandang berjumlah 25,75. Pada kelompok perlakuan 3 (P3) diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada soket gigi pasca pencabutan gigi tikus dan dekaputasi pada hari ke-3 memiliki rata-rata jumlah makrofag 30,25. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag pada kelompok

P3 memiliki jumlah lebih tinggi daripada kelompok K3. Hasil *scan* preparat histologi pada kelompok K3 dan P3 tampak pada gambar 12.

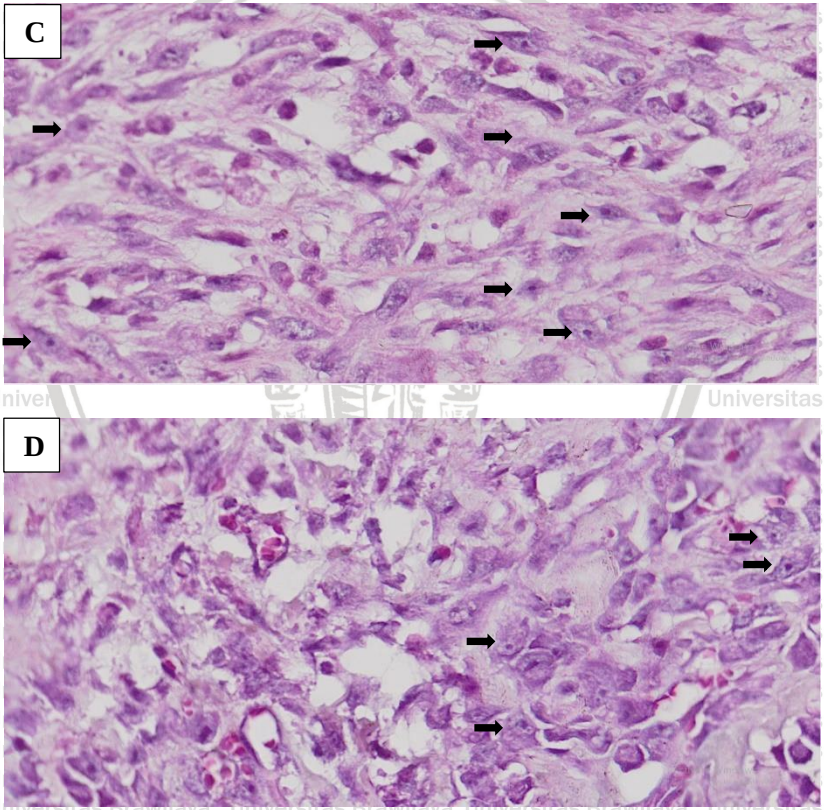
Gambar 5.1 Gambaran Makrofag dengan pengecatan HE dan perbesaran 400x. (A) Kelompok K3, (B) Kelompok P3



Pada kelompok kontrol (K5) tanpa diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada soket gigi pasca pencabutan gigi tikus dan didekaputasi pada hari ke-5, rata-rata *makrofag* setiap lapang pandang sejumlah 21. Kelompok P5 adalah kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada soket

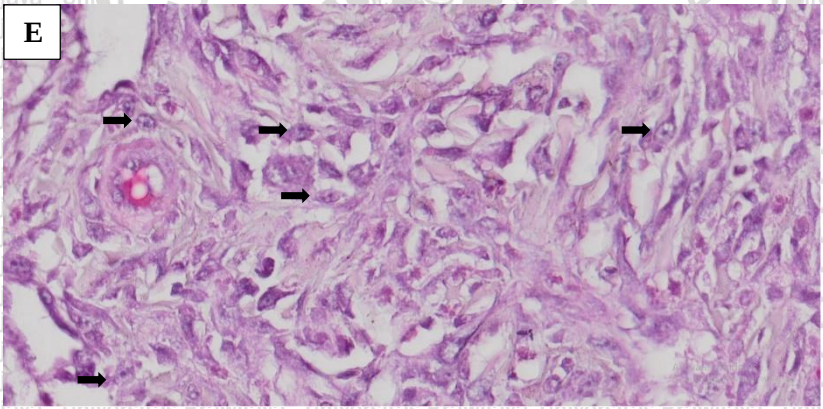
gigi pasca pencabutan dan didekaputasi pada hari ke-5, kelompok P5 memiliki hasil perhitungan jumlah *makrofag* setiap lapang pandang berjumlah 17,75. Hal ini menunjukan bahwa jumlah *makrofag* pada kelompok P5 lebih tinggi daripada kelompok K5. Hasil scan preparat histologi pada kelompok K5 dan P5 tampak pada gambar 13.

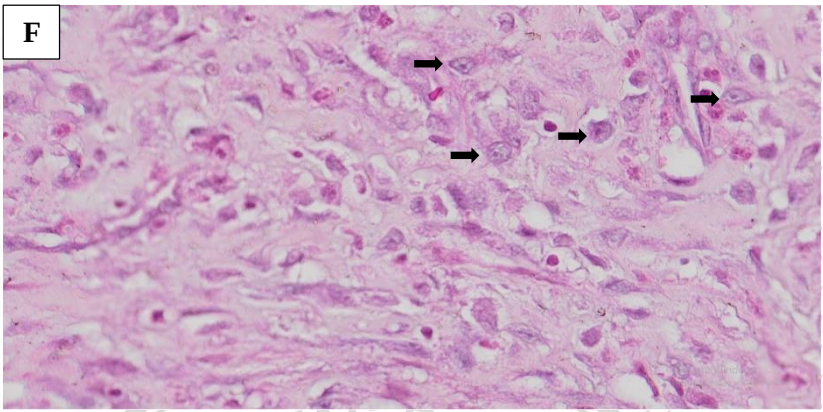
Gambar 5.2 Gambaran Makrofag dengan pengecatan HE dan perbesaran 400x. (C) Kelompok K5, (D) Kelompok P5



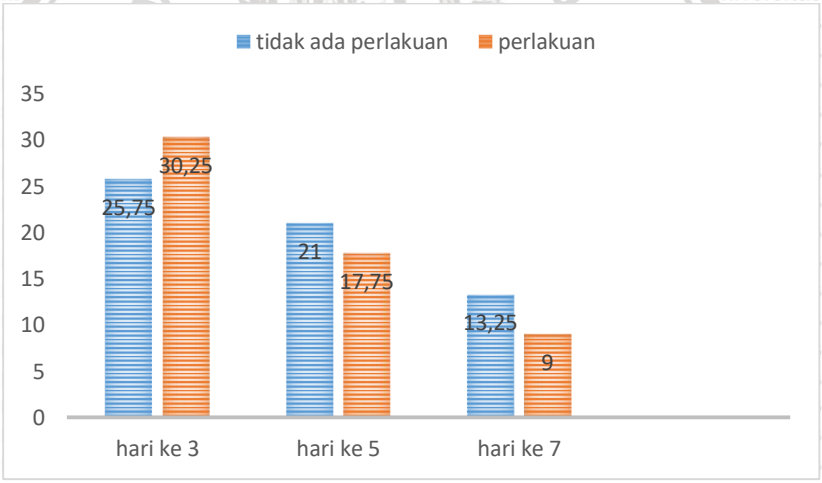
Rata-rata jumlah *makrofag* pada perlakuan kontrol 7 (K7) tidak diberikan perlakuan berupa pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada soket gigi pasca pencabutan gigi tikus dan didekaputasi pada hari ke-7 sejumlah 13,25. Perhitungan rata-rata jumlah *makrofag* pada kelompok perlakuan 7 (P7) yang diberi gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada soket gigi pasca pencabutan gigi tikus dan didekaputasi hari ke-7 sejumlah 9 . Hal ini menunjukkan bahwa jumlah *makrofag* pada kelompok P7 lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah *makrofag* pada K7. Hasil scan preparat histologi pada kelompok K7 dan P7 tampak pada gambar 14.

Gambar 5.3 Gambaran Fibroblas dengan pengecatan HE dan perbesaran 400x. (E) Kelompok K7, (F) Kelompok P7





Gambar 5.4 Diagram Perbandingan Rerata Jumlah Makrofag



Dari grafik pada gambar 15 dapat dilihat bahwa jumlah *makrofag* mengalami penurunan secatra bertahap. Pada hari ke 3 mendapatkan data yang paling tinggi jumlahnya yaitu pada kelompok perlakuan dan paling sedikit yaitu pada kelompok perlakuan hari ke

7. Hal ini diakibatkan adanya pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) pada kelompok perlakuan sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

5.2 Analisa Data

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas ragam dan uji t tidak berpasangan. Setelah itu untuk mengetahui perbedaan dilakukan uji korealsi *Pearson* dan regresi.

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro- Wilk*. Data signifikansi bernilai lebih dari 0,05 (p > 0,05), maka data berdistribusi normal. Hasil uji normalitas yang didapatkan sebagai berikut.

Tabel 5.1 Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jml Makrofag	.109	24	.200*	.954	24	.327

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Berdasarkan tabel, nilai signifikansi menggunakan uji *Shapiro-Wilk* yaitu 0,327 sehingga data disimpulkan nilai signifikan lebih dari 0,05 sehingga normalitas terpenuhi dan data tersebut berdistribusi normal.

5.2.2 Uji Homogenitas Ragam

Uji homogenitas ragam menggunakan *Levene's test.* Uji homogenitas terpenuhi apabila nilai signifikansi hasil penghitungan p>0,05.

Tabel 5.2 Uji Homogenitas Ragam

Test of Homogeneity of Variances

Jml Makrofag

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.590	5	18	.213

Berdasarkan tabel, nilai signifikansi menggunakan *Levene's test* yaitu 0,213 sehingga apabila dibandingkan dengan p>0,05 maka dapat disimpulkan uji homogenitas terpenuhi dan data tersebut homogen.

5.2.3 Uji-T Tidak Berpasangan

Berdasarkan hasil dari uji-t tidak berpasangan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok K3 dibandingkan dengan kelompok P3, K5, P5, K7 dan P7. Pada kelompok P3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K5, P5, K7 dan P7. Kelompok K5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P5, K7, dan P7. Kelompok P5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K7 dan P7 dan pada kelompok K7

menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P7.

5.2.4 Uji Korelasi Pearson dan Uji Regresi

Uji Korelasi Pearson berfungsi untuk mengetahui ada atau tidaknya korelasi antara pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag apabila nilai signifikasi kurang dari 0,05. Uji regresi berfungsi untuk mengetahui seberapa besar pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Hasil perhitungan analisa data didapatkan sebagai berikut :

Tabel 5.3 Uji Korelasi Pearson pada Kelompok Perlakuan

Correlations

		Hari	Jml Makrofag
Hari	Pearson Correlation	1	-.984**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	12	12
Jml Makrofag	Pearson Correlation	-.984**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	12	12

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

Tabel 5.4 Uji Regresi pada Kelompok Perlakuan

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.984[a]	.969	.966	1.699

a. Predictors: (Constant), Hari

Berdasarkan tabel 5.3, menunjukan bahwa p=0,000 sehingga dapat dinyatakan bahwa terdapat korelasi antara pemberian gel ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* terhadap *makrofag* pasca pencabutan gigi tikus . Nilai kolerasi sebesar 0,984 dengan arah negatif yang artinya semakin lama pemberian ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* maka semakin menurun jumlah *makrofag*. Hal tersebut akan mempercepat proses penyembuhan luka.

Pada tabel 7 menunjukkan koefisien determinasi *R square* yaitu 0,969 sehingga dinyatakan bahwa pemberian gel ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* berpengaruh sebesar 96,9% terhadap terjadinya *makrofag*.

5.3 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* terhadap jumlah *makrofag* dalam proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi insisivus kiri rahang bawah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol K3, K5, K7 dan kelompok perlakuan P3, P5,P7.Pembuatan ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* menggunakan metode maserasi. Metode ini dipilih karena prosesnya yang sederhama dengan menggunakan larutan etanol 70%. Larutan etanol mampu mengikat zat kimia yang terkandung dalam daun kersen *(Muntingia calabura L.)* seperti *flavonoid*, *tanin* dan *saponin*. Selain itu, proses maserasi juga dipilih karena mampu mengekstrak senyawa yang mudah rusak akibat suhu yang tinggi (Taroreh et al., 2015). Menurut

penelitian yang dilakukan Sulaksono et al (2012) menunjukkan bahwa flavonoid tidak tahan pada suhu yang tinggi sehingga maserasi merupakan metode yang tepat karena di proses sesuai suhu kamar. Hasil akhir pembuatan ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* didapatkan ekstrak dengan konsentrasi 100%. Pembuataan sediaan gel ekstrak daun kersen *(Muntingia calabura L.)* menggunakan basis gel berupa Na-CMC yang bersifat jernih, netral dan dapat mengikat kuat zat-zat aktif yang terdapat pada ekstrak (Appono et al., 2014) keuntungan sediaan gel topikal yaitu mudah dibersihkan dengan air, memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik dan tidak memiliki hambatan fungsi rambut secara fisiologis serta kemampuan penyebaran yang baik di kulit (Winarti, 2013).

Hasil penelitian berdasarkan perhitungan analisa data menggunakan uji-T tidak berpasangan. Pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P), jumlah makrofag di hari ke-3 paling tinggi dibandingkan hari ke-5 dan ke-7. Hal ini terjadi karena pada hari ke-3 sudah memasuki fase inflamasi kronis yang menyebabkan jumlah makrofag semakin banyak (Saraf, 2006). Menurut Mast (2000) jumlah makrofag meningkat saat terjadinya luka dan puncaknya pada hari ketiga. Perbandingan antara P3 dan K3 menunjukan perbedaan yang signifikan yaitu jumlah rata-rata makrofag pada kelompok P3 lebih tinggi dari pada K3. Hal ini dikarenakan P3 di beri ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang memiliki kandungan *flavonoid* yang berfungsi mempercepat terjadinya inflamasi karena dapat memicu kerja *makrofag* untuk memfagositosis sel-sel debris dan mikroorganisme lain yang ada pada luka (Mutiara, et al., 2015). Selain

itu juga mengandung saponin sebagai pemicu terbentuknya *vascular endothelial growth factor* (*VEGF*) serta meningkatkan jumlah makrofag yang bermigrasi ke daerah luka. Hasil penelitian juga menunjukkan penurunan pada hari ke-5 dan ke-7 dikarenakan pada hari ke-5 adalah tahap akhir dari inflamasi dengan mengeluarkan growth *factor (PDGF, TGF-β, VEGF, EGF dan IGF)* dan *sitokin* yang akan menstimulasi *proliferasi fibroblas*, pembentukan pembuluh darah baru, produksi kolagen dan penyembuhan lainnya (Gartner and Hiatt, 2007). Pada kelompok P5 dengan P7 menunjukan hasil yang signifikan dikarenakan pada kelompok P5 diberikan gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) yang mengandung tanin berperan dalam meningkatkan pembentukan kolagen, epitel dan pembuluh darah baru untuk penutupan luka (Palumpun et al., 2017). Sehingga penyembuhan luka kelompok P5 mengalami kemajuan di bandingkan kelompok K7 yang tidak diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*). Sementara itu jumlah terendah makrofag yaitu pada hari ke-7. Hal ini disebabkan karena sudah memasuki fase penyembuhan dimana *proliferasi fibroblas* dan *angiogenesis* sehingga terjadi penurunan makrofag. Selain itu, pada hari ke-7 jumlah *makrofag* yang menurun juga disebabkan oleh makrofag yang mengalami *apoptosis* dan telah digantikan dengan adanya *fibroblast* dan *angiogenesis* yang mendo minasi daerah luka (Hardiono et al., 2012).

Berdasarkan uji korelasi *Pearson* menunjukan koefisien korelasi sebesar -0,984 dengan nilai signifikansi p=0,000 yang artinya terdapat hubungan yang sempurna antara pemberian gel ekstrak daun

kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan jumlah makrofag pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih *(Rattus novergicus)*. Koefisien yang bersifat negatif menunjukan semakin lama di beri gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) maka jumlah makrofag akan semakin mengalami penurunan. Pada uji *regresi* berfungsi untuk mengetahui seberapa besar pengaruh gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag. Hasil uji *regresi* didapatkan koefisien determinasi *R-square* sebesar 0,969 yang artinya pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh sebesar 96,9% terhadap jumlah makrofag.

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah di lakukan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih (Rattus novergicus). Sehingga, hipotesis dalam penelitian ini dapat diterima

BAB VI
PENUTUP

6.1 Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh pemberian gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap jumlah makrofag pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Terdapat perbedaan jumlah makrofag antara kelompok yang tidak diberikan gel ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) dan kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) pada hari ketiga.
3. Terdapat perbedaan jumlah makrofag antara kelompok yang tidak diberikan gel ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) dan kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) pada hari kelima.
4. Terdapat perbedaan jumlah makrofag antara kelompok yang tidak diberikan gel ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) dan kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) pada hari ketujuh.

6.2 Saran

1. Penelitian lain menggunakan konsentrasi gel ekstrak daun kersen yang bervariasi.
2. Penelitian konsentrasi efektif dari gel ekstrak daun kersen yang diaplikasikan pada soket gigi tikus putih.
3. Pemelitian efek samping dari gel ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih *(Rattus novergicus)*

DAFTAR PUSTAKA

Akbar, Budhi. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas*. UIN Jakarta : Adabia Press.

Ansel, Howard C. 2011. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: Universitas Indonesia Press

Arum YP dan Supartono S. 2012. *Isolasi dan Uji Daya AntImikroba Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura L)*. *Jurnal MIPA*, 35(2): 165-174.

Appono J,V., Yamlean P., Supriati H. 2014. *Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (Psidium guajava Linn) terhadap Penyembuhan Luka yang Terinfeksi Bakteri Staphylococcus aureus pada Kelinci (Orytolagus cuniculus)*. Jurnal Ilmiah Farmasi, 3(3):279-286

Bailey V, Smrkolk VT. 2009. *The wound Healing Process : an Overview of thr Cellular and Molecular Mechanism*. Journal of International Medical Research, 37: 1528 – 1542

Baker, Hj. Jr, 2008. *The Laboratory Rat Volume 1 Biology and Disease*. London : LTD Academic Press Inc

Barbosa, Anthony De Paula. 2014. *An Overview on the Biological and Pharmacological Activities of Saponins*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.

Borle, Rajiv M. 2014. *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery*. New Delhi : Jaypee Brother Medical Publishers Ltd.

Brunicadi. 2010. *Scwartz' Principle of Surgery*. Edisi ke 9., United State : The Mc - Graw – Hill Companies.

Daun Kersen (*Muntingia calabura L*.) http://daunkersen.com/ diakses pada tanggal 13 Maret 2018.

Deaville, ER., Givens,D. I. and Harvey, I. M. 2010. *Chesnut and Mimosa tannin silages : Effect in sheep differ for apparent digestibility, nitrogen ultitation and losses*. Anim . Feed Sci. Technol. 157 : 129 - 138

Francis, George, Zohar Kerem, Harider P.S. Makkar, and Klaus Becker. 2001. *The Biological Action of Saponins In Anmal System*: A Review British Journal of Nutrition.

Gafur, M. A., Isa, I. & Bialangi, N. 2014. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Jamblang (Syzygium cumini).* pp. 1-11.

Gartner LP, Hiatt JL. 2007. *Atlas Histology Berwarna*. Edisi ke–5. Jakarta: Binarupa Aksara.

Guyton AC, Hall JE. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Edisi 12. Penterjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC

Haki, Mohandis. 2009. *Efek Ekstrak Daun Talok (Mutingia Calabura L) Terhadap Aktivitas Enzim SGPT Pada Mencit Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida*. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Handajani, Supartinah, Marsetyawan, Asmara. 2014. *Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag Tikus Wistar Setelah Diinduksi Ekstrak Teh (Camellia sinensis) Konsentrasi 2%*. Ind, J. Dent. 13 (1): 7-8

Hardiono., Aryati., Triyono T. 2013. *Limfosit T CD4+ Sebagai Peramal Perjalanan Penyakit Pasien yang Mengalami Sepsis*. Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. 19:p.178-184.

Hidayati, Fitria., Agusmawanti, Prima., Firdausy, Muhammad Dian. 2015. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (Zingiber officinale var. rubrum) terhadap Jumlah Sel Makrofag Ulkus Traumatikus Mukosa Mulut Akibat Bahan Kimiawi.* Odonto Dental Journal, 2(1), pp 51-57

Husaeni, RK. 2008. *Efek Ekstrak Air Buah Tin Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan Monohidrat*. Tesis. Institut Tehnologi Bandung. Bandung

Indraswary, Recita. 2011. *Efek Konsentrasi Ekstrak Buah Adas (Feoniculum vulgare Mill) Topikal pada Penyembuhan Luka Ginggiva Labial Tikus Prague Dawley In Vivo*. Majalah Sultan Agung. Universitas Islam Sultan Agung. Semarang

Ismarani. 2012. *Potensi Senyawa Tannin Dalam Menunjang Produksi Ramah Lingkungan. Jurnal Agribisnis dan Pengembangan Wilayah*, 3(2): 46-55

Isnarianti, R., Wahyudi, I. A. & Puspita, R. M. 2015. *Muntingia calabura L Leaves Extract Inhibits Glucosyltransferase Activity of Streptococcus mutans.* Original Article, 20(3), pp. 59-63.

Kosasih, E. 2013. *Informasi Singkat Benih Talok/kersen (Muntingia calabura L.),* April, pp. 154

Kumar, V., Robbins, SL. 1. 2011. *Robbins basic pathology*. Edisi 9. Jakarta:Penerbit Buku Kedokteran EGC

Kurniawan I, Sarwiyono, Surjowardojo. 2013. *Pengaruh Test Dipping Menggunakan Dekok Daun Kersen (Muntingia calabura L.) terhadap Tingkat Kejadian Mastitis [Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan]*. Malang: Fakultas Peternakan Universitas Brawijaya

Kusumawardhani, A. D., Kalsum, U. & Rini, I. S. 2015. *Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar.* Majalah FK UB, II(1), pp. 16-28.

Lawrence, T., Monaco & Joan, 2003. *Acute Wound Healing an Overview.* Clinical Plastic Surgery, 30, pp. 1-12.

Lee, David and Clark, Andrew J E. 2003. *Textbook of general and Oral Surgery. Elsevier Science Limited.* Glasglow.

Manson, JD., Eley, BM. 2004. *Periodontics*. 5th ed. London: Elsevier Ltd.

Mast, AB. 2000. *Normal Wound Healing Plastic Surgery*. Mosby : Mosby Inc p. 37 – 53

Maula, I. 2010. *Uji Antifertilitas Ekstrak N-Heksana Biji Jarak Pagar (Jatropha curcas L) pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley Secara In Vivo.* Skripsi. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.

Mawarti, H. & Ghofar, A., 2014. *Aktivitas Antioksidant Flavonoid terhadap Perubahan Histologi Proses Penyembuhan Luka Bakar Grade II.* Jurnal Edu Health, 40(1), pp. 33-40.

Morison, Moya J. 2004. *Seri Pedoman Praktis: Manajemen Luka*. Cet 1. Ahli bahasa: Tyasmono A.F. Jakarta: EGC

Mutiara, G., Nurdiana & Utami, Y. W. 2015. *Efektifitas Hidrogel Binahong (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) terhadap Penurunan Jumlah Makrofag pada Penyembuhan Luka Fase Proliferasi Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar Kondisi Hiperglikemia*. Majalah Kesehatan FK UB, 2(1).

Nebendahl, K. 1997. *The Laboratory Rat* Vol. No. 1. London : Academic Press inc.

Nijveldt R.J, Van Nood E, Van Hoom E, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen. 2001. *Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential application*. Am. J Clin. Nutr.74: 418 – 25.

Palumpun E., Wiraguna A., Pangkahila W. 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 norvegicus)*. Jurnal e-Biomedik, 5(1)

Permatasari, N.; Robinson Pasaribu, dan Abdur Razaq K. 2012. *Efektifitas Ekstrak Gingseng Asia (Panax gingseng) Dalam Meningatkan Jumlah Pembuluh Darah Pada Soket Mandibula Pasca Pencabutan Gigi Rattus Novergicus*. Majalah FKUB. Malang.

Pedersen, Gordon W. 2013. *Buku Ajar Praktis Bedah Mulut (Oral Surgery)*, EGC : Jakarta

Peterson. 2004. *Principles Oral and Maxilofacial surgery 2nd* Ed. London : Hamilton. P. 7- 8.

Pietta, P.G., 2000, *Flavonoids as Antioxidants*, J. Nat. Prod., 63, 1035-1042.

[RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar. 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.

[RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar. 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.

Ross, Michael and Wojciech. 2011. *Histology: A Text and Atlas*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier

Samsuhidayat, Jong. 1997. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. EGC. Jakarta. Hal : 75 – 80

Saraf, S. 2006. *Text Book of Oral Pathology*. First Edition. New Delhi, India : Jaypee Brother Medical Publisher Ltd.

Sentat, Triswanto dan Pangestu, Susiyanto. 2016. *Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L) pada Mencit Putih Jantan (Mus musculus) dengan Induksi Nyeri Asam Asetat.* Jurnal Ilmiah Manuntung, 2(2): 147-153

Septiarini, Putri H., Cahyati Miftakhul. 2018. *Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kersen (Mutingia calabura L) Terhadap Jumlah Makrofag Ulkus Traumatik Tikus Putih (Rattus novergicus).Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya.*

Sharon, C. A. 2005. *The Journal of Care Management Wound Healing*, 65 (40) : 778-784

Sulaksono F.B dan Syamsudin A.B. 2012. *Koreksi Kadar Flavonoid dan Toksisitas dalam Ekstrak Tempuyung (Sonchus arvensis) dan Pegagan (Centella asiatica).* Konversi, 1(2): 33-42

Suparjo.2015.*Saponin : Peran dan Pengaruhnya Bagi ternak dan Manusia*. (http://www.scribd.com/doc/48724199/saponin, diakses 20 april 2018)

Suriadi. 2004. *Perawatan Luka*. Jakarta : Sagung Seto.

Susilo J, Resti A.2017.*Efek imunomodulator fraksi etil asetat daun tempuyung (Sonchus arvensis Linn.) terhadap respon imun non spesifik pada mencit jantan galur BALB/C*

Taroreh, M., Raharjo, S., Pedji, H., Agnes, M. 2015. *Ekstraksi Daun Gedi (Abelmoschus manihot L) secara Sekuensial dan Aktivitas Antioksidanya*.Agritech.35(3): 280-287.

Thome, Charles H. 2007. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Walters Kluwer business

Tjitrosoepomo, G. 2013. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta).* 11st ed. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

Velnar T., Bailey, T., Smrkolj, V. 2009. *The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanism*. Journal of International Medical Research, Hal. 1528 – 1542

Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*,diterjemahkan oleh Soewandhi, S.N., 289-290, UGM Press, Yogyakarta

Winarti, L. 2013. *Diktat Kuliah Formulasi Sedian Semisolid (Formulasi Salep, Krim, Gel, Pasta dan Suppositoria) Semester IV*. Jember: Universitas Jember.

Widyastomo., Kartika Andari Wulan., dan Indah Permatasari. 2013. *Pengaruh Jus Buah Belimbing Manis (Averrhoa CarambolaLinn) Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas Pada soket Gigi Tikus Strain Wistar Pasca Estraksi Gigi*. *Jurnal Prodental*, 1(2), p62-70.

Young A, McNaught CE. 2011. *The Physiology of Wound Healing*. Surgery (Oxford) 29(10):475-479

Zats, J.L & Gregory, P.K., 1996, Gel in Liebermen, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., *Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems*, 2, 400 – 403, 405 – 415, Marcel Dekker Inc, New York.