



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

**SKRIPSI**

**UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN MEMPEROLEH  
GELAR SARJANA**

**OLEH:**

**ZAINAL ARIFIN**

**NIM : 16516010111012**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2019**



**HALAMAN PENGESAHAN**  
**SKRIPSI**  
**PERBEDAAN JUMLAH FIBROBLAS PADA**  
**PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK TIKUS WISTAR**  
**(*Rattus norvegicus*) SETELAH PEMBERIAN NANO GEL**  
**GETAH JARAK CINA (*Jatropha multifida* L)**

Oleh:

**Zainal Arifin**

**165160101111012**

Pembimbing :

Pembimbing I

Pembimbing II

drg. Prasetyo Adi, MS

drg. Astika Swastiran, M.Si.

NIP. 195604161983031003

NIP.2016078907152001

Malang, 14 Agustus 2018

Mengetahui :

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

drg. Yuliana Ratna Kumala, Sp.KG

NIP: 198004092008122004

## 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 dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah skripsi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiarasi, 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 ,14 Agustus 2019

Yang menyatakan

Zainal Arifin

**ABSTRAK**

Zainal Arifin, 165160101111012, program studi sarjana kedokteran gigi Universitas Brawijaya Malang, 24 April 2019, “**PERBEDAAN JUMLAH FIBROBLAS PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) SETELAH PEMBERIAN NANOSEL GETAH JARAK CINA (*Jatropha multifida L*)**”, Tim Pembimbing: (1) drg. Prasetyo adi , M.S (2) drg. Astika Swastiran, M.Si.

Sariawan atau ulser merupakan inflamasi yang terjadi pada mukosa rongga mulut meliputi gingiva, mukosa pipi, mukosa palatum, lidah bibir dan dasar mulut. Proses penyembuhan ulser sangat dipengaruhi sel fibroblas. Ekstrak nanogel getah jarak cina mengandung senyawa kimia alkanoid, latexonin, tanin dan flavonoid sebagai antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan meningkatkan kolagen tipe sehingga mampu mempercepat penyembuhan luka ulser pada mukosa. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perbedaan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatik tikus wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian ekstrak gel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*). Penelitian ini menggunakan desain *Randomized Post-Test Only Control Group Design* yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak nanogel getah jarak cina ( P1, P2, dan P3) . Pada hari kelima tikus didekaputasi dan dibuat preparat histologi jaringan untuk menghitung jumlah fibroblas. Uji homogenitas dan normalitas menunjukkan bahwa data homogen dan berdistribusi normal. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi 0,000 artinya ada perbedaan signifikan jumlah sel fibroblas pada tiap kelompok. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan jumlah sel fibroblas pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) terhadap pemberian ekstrak nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).

Kata kunci: Ekstrak nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*), Fibroblas, Penyembuhan luka.

## ABSTRACT

Zainal Arifin, 165160101111012, Dentistry Undergraduate Program, Dentistry Faculty of Brawijaya University Malang, 24th April 2019, **"Difference number of Fibroblas in Healing Traumatic Ulcer of Wistar mice (*Rattus norvegicus*) after Giving the latex of Nanogel Jarak Cina (*Jatropha multifida L*)"** (1) drg. Prasetyo adi, M.S (2) drg. Astika Swastiran, M.Sc.

Thrush or ulceration is inflammation that occurs in the oral mucosa including the gingiva, cheek, palate, lip tongue and mouth floor. Wound healing process is strongly influenced by fibroblast cells. Nanogel Jarak Cina latex extract contains alkanoid, latexonin, tannin and flavonoid as antioxidants, antibacterial, anti-inflammatory, and increases collagen type 1 that it can accelerate wound healing of ulceration. The aim of this study was to determine the differences in the number of fibroblasts in healing traumatic ulcer wistar (*Rattus norvegicus*) mice after the administration of jarak cina latex extract (*Jatropha multifida L*). This study used the Randomized Post-Test Only Control Group Design which was divided in four groups, there are control group (K1) and the treatment group which were given jarak cina latex nanogels extraction (P1, P2, and P3). On the fifth day mice were decapitated and tissue histology preparations were made to count the number of fibroblasts. Homogeneity and normality tests show that the data is homogeneous and normally distributed. One Way ANOVA test showed a significance value of 0,000, the meaning there was a significant difference in the number of fibroblast cells in each group. Based on this study it can be concluded that there are differences in the number of fibroblast cells in wistar (*Rattus norvegicus*) rats for the administration of jarak cina nanogel extract (*Jatropha multifida L*).

**Keywords:** Jarak cina nanogel latex extract (*Jatropha multifida L*), fibroblasts, wound healing.



## Kata pengantar

Bismillahirrahmanirrahim segala puji dan syukur paenulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat taufik hidayah dan petunjuknya sehingga penulis bisa menyelesaikan proposal tugas akhir yang berjudul perbedaan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatik tikus wistar (*rattus novergicus*) setelah pemberian nanogel getah jarak ja (*jatropha multifida* l).

Penulis menyadari bahwa proposal ini tidak hanya dari usaha sendiri, namun banyak hal yang membantu penulis dalam proses penelitian. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih atas dukungan, bantuan, dan doa dari berbagai pihak khususnya 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. Prasetyo Adi, MS dan drg. Astika Swastirani, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan bimbingan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Seluruh Dosen dan Staff Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya atas segala ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
5. Keluarga penulis terkhusus kepada bapak Wijianto ibu Siti Rohmah dan kakak Titin Rahayu yang telah memberikan doa, semangat, dan motivasi.
6. Kakak Azimah dan Yolanda selaku rekan PKM yang banyak memberikan wejangan dan bantuan selama proses penelitian sampai sekarang.
7. Teman teman laki-laki angkatan 2016 (kevin, okky, kenzi, sahaq, veru, raffi, naufal, zahid, dandi, bagus, farhan, dante dan elzi)
8. Semua teman-teman Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya angkatan 2016
9. Semua pihak yang telah mendukung penulis, yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Semoga Allah memberikan limpahan rahmat nya kepada semuanya. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan penyusunan proposal skripsi ini, kritik dan saran yang membangun penulis perlukan demi kemajuan dan peningkatan kualitas. Akhir kata semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada semua pihak.

Malang, 24 April 2019

Penulis



**Daftar isi**

**Hal.**

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRAC.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL DAN DIAGRAM .....	xii
<b>BAB</b>	
<b>I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat akademis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis .....	4
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Ulser.....	5
2.1.2 Etiologi dan Patogenesis.....	5
2.1.3 Gambaran Klinis.....	6
2.1.4 Gambaran Histologi.....	6
2.2 Fibroblas.....	7
2.2.1 Karakteristik Fibroblas.....	7
2.2.2 Peran dan Fungsi.....	8
2.3 Nano.....	9
2.3.1 Nano Partikel.....	9
2.3.2 Nanogel.....	10
2.4 Jarak Cina.....	11
2.4.1 Taksonomi.....	11
2.4.2 Morfologi.....	12
2.4.3 Kandungan dan Manfaat.....	12





2.5 Penyembuhan Luka.....	13
2.5.1 Inflamasi.....	13
2.5.2 Proliferasi.....	14
2.5.3 Remodeling dan Maturasi.....	15
III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	16
3.1 Kerangka Berfikir.....	16
3.2 Hipotesis.....	17
IV. METODE PENELITIAN.....	18
4.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	18
4.2 Rancangan dan Desain Penelitian.....	18
4.3 Sampel Penelitian.....	20
4.3.1 Kriteria Sampel Penelitian.....	20
4.3.2 jumlah Sampel Penelitian.....	20
4.4 Variabel Penelitian.....	21
4.4.1 Variabel Bebas.....	21
4.4.2 Variabel Terikat.....	22
4.4.3 Variabel Kontrol.....	22
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	22
4.6 Definisi Operasional.....	23
4.6.1 Ulkus Traumatik.....	23
4.6.2 Nano gel Jarak Cina.....	23
4.6.3 Jumlah Fibroblas.....	23
4.7 Prosedur Penelitian.....	24
4.7.1 Metode Pembuatan Ekstraksi.....	24
4.7.1.1 Penyiapan Simplisia.....	24
4.7.1.2 Metode pengeringan freeze Drying.....	24
4.7.2 Metode Pembuatan Gel.....	25
4.7.3. Metode Pembuatan <i>Nanospray Gel</i> .....	27
4.7.4 Tahap Pengujian <i>In Vivo</i> .....	27
4.7.4.1 Persiapan Hewan Coba.....	27
4.7.4.2 Pembuatan Ulser.....	28
4.7.4.3 Pemberian Bahan Uji.....	28
4.7.4.4 Pembedahan Hewan Coba.....	29
4.7.5 Pembuatan Preparat dan Pengamatan Histologi.....	29
4.7.6 Pengolahan dan Analisis Data.....	30

V. HASIL DAN PEMBAHASAN..... 31

5.1 Hasil Penelitian..... 31

5.2 Analisis Data..... 34

5.2.1 Uji Normalitas..... 34

5.2.2 Uji Homogenitas..... 34

5.2.3 Uji One Way Anova..... 34

5.3 Pembahasan Penelitian..... 35

VI. PENUTUPAN..... 40

6.1 Kesimpulan..... 40

6.2 Saran..... 40

DAFTAR PUSTAKA..... 41

LAMPIRAN..... 47



## DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Hal.
2.1	Gambaran Ulser.....	5
2.2	Gambaran Fibroblas.....	8
2.3	Gambar tumbuhan Jarak Cina.....	12
5.1	Gambaran Sel Fibroblas.....	31



## Daftar Tabel dan Diagram

No.	Judul Tabel dan diagram	Hal.
4.1	Tabel Formulasi Basis Gel Karbopol 940.....	25
4.2	Tabel Formulasi Gel Uji 15 gram.....	26
5.1	Diagram distribusi Jumlah Fibroblas.....	32
5.2	Tabel Jumlah Rata-Rata Fibroblas.....	33



## ABSTRAK

Zainal Arifin, 165160101111012, program studi sarjana kedokteran gigi Universitas Brawijaya Malang, 24 April 2019, “**PERBEDAAN JUMLAH FIBROBLAS PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) SETELAH PEMBERIAN NANOSEL GETAH JARAK CINA (*Jatropha multifida L*)**”, Tim Pembimbing: (1) drg. Prasetyo adi , M.S (2) drg. Astika Swastiran, M.Si.

Sariawan atau ulser merupakan inflamasi yang terjadi pada mukosa rongga mulut meliputi gingiva, mukosa pipi, mukosa palatum, lidah bibir dan dasar mulut. Proses penyembuhan ulser sangat dipengaruhi sel fibroblas. Ekstrak nanogel getah jarak cina mengandung senyawa kimia alkanoid, latexonin, tanin dan flavonoid sebagai antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan meningkatkan kolagen tipe sehingga mampu mempercepat penyembuhan luka ulser pada mukosa. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui perbedaan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatik tikus wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian ekstrak gel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*). Penelitian ini menggunakan desain *Randomized Post-Test Only Control Group Design* yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak nanogel getah jarak cina ( P1, P2, dan P3) . Pada hari kelima tikus didekaputasi dan dibuat preparat histologi jaringan untuk menghitung jumlah fibroblas. Uji homogenitas dan normalitas menunjukkan bahwa data homogen dan berdistribusi normal. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi 0,000 artinya ada perbedaan signifikan jumlah sel fibroblas pada tiap kelompok. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan jumlah sel fibroblas pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) terhadap pemberian ekstrak nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*).

**Kata kunci:** Ekstrak nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida L*), Fibroblas, Penyembuhan luka.

## ABSTRACT

Zainal Arifin, 165160101111012, Dentistry Undergraduate Program, Dentistry Faculty of Brawijaya University Malang, 24th April 2019, **"Difference number of Fibroblas in Healing Traumatic Ulcer of Wistar mice (*Rattus norvegicus*) after Giving the latex of Nanogel Jarak Cina (*Jatropha multifida L*)"** (1) drg. Prasetyo adi, M.S (2) drg. Astika Swastiran, M.Sc.

Thrush or ulceration is inflammation that occurs in the oral mucosa including the gingiva, cheek, palate, lip tongue and mouth floor. Wound healing process is strongly influenced by fibroblast cells. Nanogel Jarak Cina latex extract contains alkanoid, latexonin, tannin and flavonoid as antioxidants, antibacterial, anti-inflammatory, and increases collagen type 1 that it can accelerate wound healing of ulceration. The aim of this study was to determine the differences in the number of fibroblasts in healing traumatic ulcer wistar (*Rattus norvegicus*) mice after the administration of jarak cina latex extract (*Jatropha multifida L*). This study used the Randomized Post-Test Only Control Group Design which was divided in four groups, there are control group (K1) and the treatment group which were given jarak cina latex nanogels extraction (P1, P2, and P3). On the fifth day mice were decapitated and tissue histology preparations were made to count the number of fibroblasts. Homogeneity and normality tests show that the data is homogeneous and normally distributed. One Way ANOVA test showed a significance value of 0,000, the meaning there was a significant difference in the number of fibroblast cells in each group. Based on this study it can be concluded that there are differences in the number of fibroblast cells in wistar (*Rattus norvegicus*) rats for the administration of jarak cina nanogel extract (*Jatropha multifida L*).

**Keywords:** Jarak cina nanogel latex extract (*Jatropha multifida L*), fibroblasts, wound healing.

## BABI

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kesehatan sudah menjadi kebutuhan primer bagi manusia selain sandang, pangan, dan papan. Tanpa tubuh yang sehat seseorang tidak akan bisa menjalani kegiatan secara ideal. Namun tidak jarang banyak masyarakat yang mengesampingkan kesehatan tubuhnya terutama pada rongga mulut. Data menunjukkan bahwa menurut riskesdas pada tahun 2007 dan 2013 masalah gigi dan mulut meningkat dari 23,2% menjadi 25,9% (Kemenkes RI, 2013).

Masalah dan gangguan pada rongga mulut berdampak luas pada kesehatan tubuh. Kondisi gigi dan mulut yang memburuk dapat menyebabkan malnutrisi, rasa sakit dan isolasi terhadap lingkungan sosial. Penyakit yang paling sering terjadi di rongga mulut adalah pulpitis, periodontitis, dan stomatitis (oral ulser). Bahkan beberapa penyakit dalam rongga mulut memiliki korelasi dengan gangguan penyakit sistemik yaitu infeksi pneumonia, *stomach ulcer*, noma, penyakit kardiovaskular (FDI, 2015).

Ulser bisa diartikan sebagai hilangnya kontak pada jaringan epitel. Walaupun sebagian besar lesi ini memiliki gambaran klinis yang sama, namun ulser memiliki etiologi yang berbeda-beda karena gangguan penyakit, infeksi, imunologis, dan neoplasma (Regezzi dkk, 2017). Sekitar 20% dari populasi di dunia



terjangkit penyakit RAS dengan prevalensi yang bervariasi dari 5% hingga 50% tergantung pada kelompok etnis dan sosial ekonomi. Pada anak dengan orang tua positif RAS, kemungkinan sekitar 39% ia akan berpotensi mengidap RAS (Edgar dkk, 2017).

Secara umum proses penyembuhan luka pada mukosa sama seperti pada jaringan kulit lainnya yang melibatkan berbagai peranan sel-sel. Hemostatik dan inflamasi dibutuhkan oleh tubuh sebagai mekanisme penyembuhan luka. Kemudian sel mesenkim mengalami migrasi dan berproliferasi di daerah luka. Kemudian untuk membentuk jaringan baru dibutuhkan peran angiogenesis dan epitalisasi bersama dengan proses sintesis, perlekatan, dan deretan kolagen (Politis dkk, 2016).

Pengobatan ulser di rongga mulut sering menggunakan kortikosteroid topikal dan obat kumur. Pemberian obat kortikosteroid tipe I dan II merupakan pilihan terapi yang sering digunakan khususnya pada erosi pasca adanya bula. Namun diketahui bahwa kortikosteroid memiliki komplikasi ke penyakit lain seperti hipertensi, keparahan peptik ulser, meningkatnya kejadian infeksi, dan peningkatan gula darah (British Association Of Dermatologists, 2016). Yang kedua adalah terapi dengan *chlorhexidine glukonat*. Dalam jangka panjang menimbulkan masalah di rongga mulut. Kejadian yang sering didapatkan pada penggunaan *chlorhexidine* adalah diskolorisasi rongga mulut dan gigi, meningkatnya timbulnya plak, dan perubahan rasa.

Reaksi yang lebih parah menimbulkan ulser rongga mulut, pembengkakan glandula saliva dan munculnya tanda alergi

seperti pembengkakan wajah, bibir, lidah, dan tenggorokan (Prasanna dan Reema, 2016).

Penggunaan obat herbal berperan penting sebagai terapi tambahan dalam farmakoterapi tradisional (Silalahi, 2015). Di negara berkembang, sekitar 75-80% populasi masih menjadikan obat herbal sebagai andalan dalam pengobatannya. Harga yang murah dan minimnya efek samping merupakan faktor yang berperan penting mengapa obat herbal menjadi pilihan sebagian besar masyarakat tersebut (Aejazuddin dan Majaz, 2016).

Jarak cina (*Jatropha multifida* L.) memiliki persebaran luas di Indonesia, banyak masyarakat menggunakannya sebagai obat luka. Menurut Hidayat (2015) pohon ini mengandung senyawa alkaloid jatrophine yang mampu membantu proses penyembuhan luka baru dan membantu proses pembekuan darah. Pemeriksaan fitokimia pada getah jarak cina menunjukkan adanya kandungan zat aktif alkaloid, saponin, karbohidrat, fenol dan tanin (Aransiola dkk, 2014).

Berdasarkan data dan penjelasan diatas penulis ingin meneliti perbedaan jumlah fibroblas pada tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian nanogel ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida* L.).

## 1.2 Rumusan Masalah

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

## 1.3 Tujuan

Untuk mengetahui perbedaan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatik tikus wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian ekstrak nanogel getah jarak cina (*Jatropha multifida* L).

## 1.4 Manfaat penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

- Sebagai informasi ilmiah tentang manfaat tanaman jarak cina dalam bidang kedokteran gigi.
- Menjadi salah satu alternatif dalam inovasi pengembangan penelitian pada penyakit ulser traumatik dalam kedokteran gigi.
- Dapat menjadi data bagi peneliti lain untuk menganalisis lebih lanjut perawatan pada ulser.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

- Dari hasil penelitian diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan pada penyakit ulser di masyarakat.
- Menjadi salah satu terobosan baru dalam pengobatan herbal yang mudah dan murah untuk masyarakat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Ulser

Ulser diartikan sebagai hilangnya kontak jaringan epitel.

Walaupun sebagian besar lesi ini memiliki gambaran klinis yang sama, namun ulser memiliki etiologi yang berbeda-beda diantaranya karena infeksi, imunologis dan neoplasma (Regezzi dkk, 2017).

Kejadian penyakit ulser umum ditemukan di mukosa oral dan memiliki gejala simptomatis..

Gambar 2.1. Ulser



Sumber: Nurhasanah , 2016

#### 2.1.2 Etiologi dan Patogenesis

Ulser muncul disebabkan oleh faktor lokal maupun sistemik berupa lesi primer dengan manifestasi awal erosi serta lesi pada lesi sekunder terbentuk setelah gejala klinis lainnya seperti vesikel dan bula.

Pada kasus malnutrisi kebutuhan vitamin tidak dapat tercukupi, pembentukan kolagen yang membutuhkan peran vitamin C tidak dapat terbentuk secara sempurna dan mengalami kecacatan. Sehingga rentan terhadap degradasi enzim bahkan terjadi sekresi fibroblas yang buruk dan berdampak pada pembesaran ulkus. Traumatik ulser terjadi karena trauma mekanik, kimia, elektrik atau panas, dan kelalaian saat perawatan (*iatrogenik*). Pada kasus *iatrogenik* biasanya terjadi karena penggunaan bahan kimia. Pada kasus lain yaitu *Riga-Fede disease* nampak bahwa area sublingual bayi dan munculnya *neonatal teeth* adalah tanda diagnosis ulser karena trauma (Khwaja dkk, 2016).

### 2.1.3 Gambaran Klinis

Secara umum traumatik ulser terjadi pada daerah lidah, bibir, dan mukosa bukal dengan presentase 42% pada bukal, 25% di lidah, dan 9% di bibir. Penyakit ini lebih banyak terjadi pada pria dari pada wanita dengan perbandingan pria dan wanita (7:1) (Mortazavi dkk, 2016). Lesi ini terjadi pada penderitanya tanpa ada predileksi umur, sehingga semua kelompok usia bisa mengalaminya. Gambaran sering terlihat sebagai ulkus soliter serta lapisan epitel mengamali *discontinue* dengan derajat dangkal sampai dalam. Umumnya memiliki batas tepi lebih tinggi dari pusat luka dan dasar ulser ditutupi gumpalan fibrin putih atau kekuningan (Anura, 2014).

### 2.1.4 Gambaran Histologi

Pada pengamatan histologi terlihat spesimen mukosa oral dilapisi epitel skuamosa berlapis dan tertutup oleh fibrin dan neurofil.

Lamina propria dihasilkan jaringan ikat padat dengan infiltrasi inflamasi kronis yang dibentuk oleh limfosit dan sel plasma, menyebar secara difusi pada otot. Sering terlihat adanya sel eosinofil pada pusat sel infiltrat inflamasi (Sugaya dkk,2018).

## 2.2 Fibroblas

Fibroblas merupakan sel jaringan ikat yang mensekresikan kolagen, protein pembuat matriks ekstraseluler yang memperkuat jaringan dan organ. Sel ini sangat banyak ditemukan dan memiliki peranan yang penting pada jaringan ikat, selain itu fibroblas memiliki tanggung jawab dalam sintesis serabut-serabut dan zat amorf intersel, bertugas mensintesis matriks ekstraseluler seperti serat kolagen, serat elastis dan zat-zat amorf, serta mengikat matriks ekstraseluler untuk meregenerasi kulit sehingga mempercepat penyembuhan luka. Sel ini memiliki berbagai bentuk antara lain elips sampai bentuk seperti bintang, bersifat pleomorfik karena sel dapat berpindah-pindah dalam jaringan ikat, pembelahan sel ini sangat cepat pada manusia usia muda (Koesoemah dan Dwiastuti, 2017).

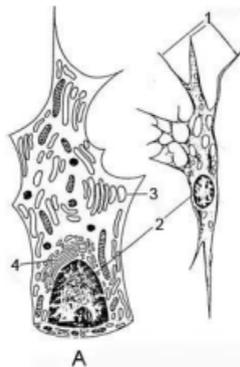
### 2.2.1 Karakteristik Fibroblas

Fibroblas merupakan salah satu jenis sel dalam jaringan ikat, serumpun dengan sel jaringan ikat lainnya seperti myofibroblas, jaringan lemak dan lain sebagainya. Sel ini ditemukan di setiap jaringan pada tubuh.

Fibroblas adalah sel yang berbentuk spindle dengan inti bulat dan datar yang banyak ditemukan di ruang interstitial organ-organ (Murray dkk, 2009). Nukleus dengan eukromatik dan menonjol.

Memiliki sitoplasma yang banyak diisi dengan retikulum endoplasma kasar yang mengindikasikan pada sel ini memiliki kemampuan produksi material protein yang banyak (Hashmi, 2015). Fibroblas juga tergolong sel yang besar dengan *cytoplasmic processes*, sitoplasma berwarna basofilik dan nukleus besar pucat (Abou, 2017).

Gambar 2.4 Gambaran Fibroblas



Sumber: Abou, 2017

### 2.2.2 Peran dan Fungsi Fibroblas

Sel fibroblas banyak ditemukan di jaringan ikat serta mensintesis matriks ekstraseluler seperti: kolagen, elastin dan retikuler. Fibroblas memiliki peranan yang sangat penting dalam penyembuhan luka, kolagen yang dihasilkannya mampu menautkan luka dan berpengaruh pada proses reepitelisasi sehingga bisa menutup luka (Sumbayak, 2016).

Peran fibroblas yang sangat penting membuat sel ini sering dikultur untuk keperluan cangkok kulit. Sel ini bisa menghasilkan kolagen yang dapat memperbaiki kerusakan epidermis (Damayanti dan

Wathon, 2018). Kontraksi luka sangatlah penting untuk memfasilitasi penyembuhan luka dan ukuran luka berkurang. Matriks ekstraseluler yang dihasilkan oleh sel fibroblas bisa menjadi *scaffold* bagi sel lain dalam memfasilitasi penyembuhan luka. Selain itu fibroblas dianggap menjadi mediator paling penting untuk membentuk fibrosis jaringan dan membentuk susunan formasi bekas luka (Fernandes dkk, 2014).

## 2.3 Nano

### 2.3.1 Nano Partikel

Nano adalah suatu ukuran partikel yang sangat kecil. Dalam penerapannya ukuran nano bervariasi antara 100-500 nm. Dengan proses manipulasi ukuran, karakteristik permukaan dan bahan yang digunakan, nanopartikel dapat dikembangkan menjadi sistem cerdas, membungkus agen terapi dan *imaging* serta sebagai *bearing stealth property*. Dalam bidang kedokteran teknologi nano sebagai alat diagnostik dan terapi penyakit. Gabungan dari berbagai ilmu mulai dari biologi, fisika, kimia dan disiplin ilmu lain yang berjalan secara bersama-sama sehingga dihasilkan ilmu nano.

Nano partikel mampu memberikan fungsi ideal jika komposisi dan ukurannya sesuai dengan target. Ukuran partikel yang terlalu besar tidak dapat menjangkau jaringan yang terkena penyakit sehingga fungsi utamanya tidak dapat tercapai. Oleh karena itu diperlukan penyesuaian dari berbagai aspek sebelum mengaplikasikan partikel nano untuk perawatan ataupun sebagai alat diagnostik (Paris, 2018).

Partikel nano yang diterapkan dengan baik akan memiliki efek yang sangat menguntungkan. Sistem nano dapat menghantarkan obat

ke jaringan tertentu, sebagai *controlled release therapy*, pada terapi obat yang berkelanjutan bisa menurunkan toksisitas obat. Bahkan nano teknologi terbukti bermanfaat pada pengobatan AIDS, kanker dan penyakit lainya (Rizvi dkk, 2018).

### 2.3.2 Nanogel

Nanogel merupakan zat pembawa yang sangat menjanjikan dibandingkan dengan *drug delivery* lain sebagai terapi, diagnostik makromolekul dan lainya (Paul dkk, 2017). Nanogel adalah nanopartikel hidrogel koloid memiliki ikatan fisika dan kimia secara tiga dimensi, mengandung sejumlah air namun tidak larut dalam akuades. Javadzadeh dan Azharshejoufeh (2017) mengatakan bahwa, menyertakan nanopartikel dalam matriks gel mampu meningkatkan lamanya kontak dan terapi efek pada pemberian obat secara topikal. Sistem nanokarier ini memiliki sifat unik, ukuran partikel nano yang fleksibel, luas permukaan besar untuk pengikatan konjugasi multivalen, stabilitas, biokompabilitas dan *loading capacity*. Sistem ini mampu menargetkan sel-sel dan kompartemen spesifik (Dang dan Prow, 2017).

### 2.4 Jarak Cina

Jarak cina memiliki berbagai sebutan nama di berbagai daerah, ada yang menyebut sebagai jarak tintir, tanaman jarak, tanaman betadin dan lain sebagainya. Tergolong dalam tanaman semak atau pohon kecil dan mampu tumbuh mencapai 5 meter. Tumbuh subur di daerah yang mendapatkan sinar matahari cukup dan pada ketinggian berkisar antara 0-800 m diatas permukaan laut. Daun, getah, dan biji

adalah bagian yang sering digunakan dari tanaman jarak cina (Ulung, 2014).

### 2.4.1 Taksonomi

Kingdom : *Plantae*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

Ordo : *Euphorbiales*

Famili : *Euphorbiaceae*

Genus : *Jatropha*

Spesies : *Jatropha Multivida Linn*

Gambar 2.5 Tumbuhan Jarak Cina



Sumber: Hariana, 2013

### 2.4.2 Morfologi

Termasuk jenis tanaman semak atau pohon kecil dengan batang tunggal, tinggi mencapai 5 m. Daun menjari terbagi menjadi 7-15 helai. Bunga berbentuk seperti karang berkumpul ditumpu oleh tangkai yang panjang. Bentuk menyerupai kacang akan berubah warna menjadi kuning ketika masak. Tanaman ini terlihat hijau tua di bagian

atas namun berwarna hijau muda di bagian bawahnya (Hidayat, 2015).

### 2.4.3 Kandungan dan Manfaat

Jarak cina memiliki kandungan bahan aktif di dalamnya antara lain amirin, kampesterol, 7-diol, stigmaterol,  $\beta$ -sitosterol, dan HCN. Tanaman ini juga memiliki kandungan bahan aktif lain yaitu tanin, flavonoid, saponin dan alkaloid. Manfaatnya bisa sebagai anti inflamasi, menghambat perdarahan, dan penurun panas (Hariana, 2013). Jarak cina mengandung alkaloid jatrophine yang berguna untuk pembekuan darah atau bisa digunakan sebagai obat luka baru.

Biji jarak bisa digunakan sebagai obat mencegah dan mengobati kerusakan gigi (Hidayat, 2015). Jarak cina di Nigeria masuk dalam 5 kategori tanaman herbal yang sering dipakai warga. Bahkan menjadi obat dalam perawatan infeksi parasit, kanker dan hepatitis. Kesuksesan para praktisi di Nigeria telah menjadikan tanaman ini sebagai obat yang dapat melawan hepatitis dan leishmaniasis (Falodun dkk, 2014).

### 2.5 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah reaksi fisiologi alami pada tubuh akibat kerusakan jaringan yang melibatkan berbagai jenis sel, sitokin, sistem pembuluh darah, dan mediator-mediator lain. Fase inflamasi ditandai dengan hemostasis, kemotaksis, dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, penutupan luka, penghilangan debris dan bakteri, serta peningkatan migrasi sel. Tahap proliferasi ditandai dengan munculnya jaringan granulasi, re-epitelisasi, dan

neovaskularisasi. Diakhiri maturasi dan remodeling dimana sel-sel sudah mengalami maturasi (Wallace dan Zito, 2019).

### 2.5.1 Inflamasi

Proses inflamasi diawali dengan hemostasis dan kemotaksis.

Dua sel darah yakni darah putih dan trombosit mempercepat inflamasi dengan lewat pengeluaran mediator dan sitokin yang lebih banyak (Wallace dan Zito, 2019). Sejalan dengan hemostasis, pada awalnya respon inflamasi memobilisasi respon pertahanan lokal dan sistemik menuju area luka.

Namun juga harus diwaspadai bahwa pada saat inflamasi bisa terjadi peradangan. Persaingan antara *pro inflammatory* dan *anti inflammatory* berperan menentukan inflamasi bisa berlangsung normal ataupun sebaliknya (Eming dkk,2014).

### 2.5.2 Proliferasi

Proliferasi berlangsung mulai dari 48 jam pertama sampai hari ke 14. Kontraksi dan proses fibroplasia menghasilkan sel epitel mengaktifkan sel keratinosit luka dari proses tersebut area luka semakin berkurang. Melibatkan proses angiogenesis, fibroplasia, dan re-epithelisasi (Gonzalez dkk, 2016). Reepitelisasi memerlukan migrasi dan proliferasi dari keratinosit. Pada tepi luka, keratinosit melakukan migrasi guna menghasilkan sel yang nantinya akan menutupi luka.

Proses lain yaitu pembentukan pembuluh darah baru sangatlah penting untuk menunjang kebutuhan nutrisi di jaringan tersebut.

Disini pengaruh dan kerja *growth factor* yaitu *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) dan serine protease trombin dalam luka memainkan peran dalam pembentukan jaringan pembuluh darah baru (Landén dan Ståhle, 2016). Fibroblas yang terstimulasi kemudian mensintesis *ground substance*, *provisional matrix* dan *collagen* yang sehingga akan membentuk *collagen-based scar tissue* (Hunckler, 2017).

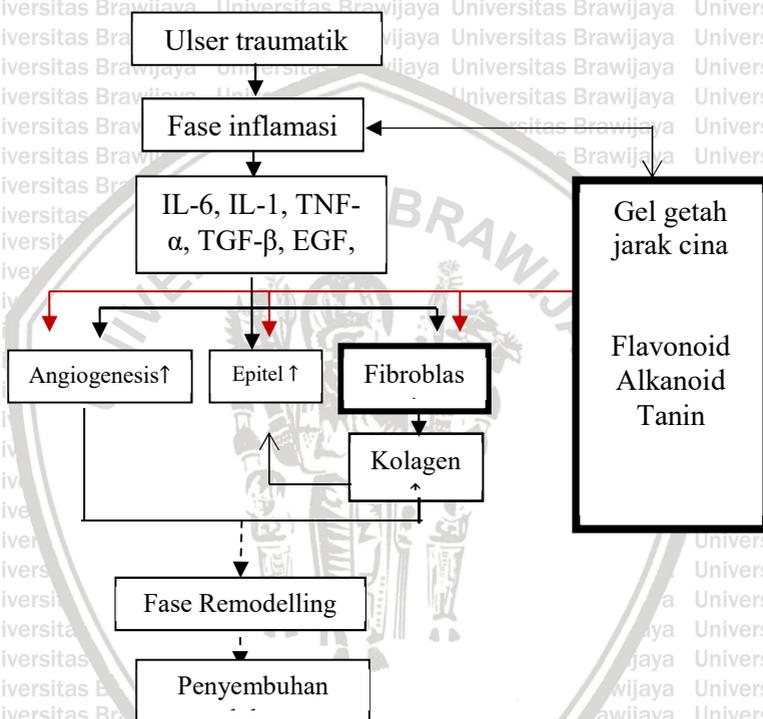
### 2.5.3 Remodeling dan Maturasi

Merupakan fase terakhir perkembangan jaringan granulasi dan membutuhkan waktu paling lama pada penyembuhan luka. Pada fase penyembuhan luka fase maturasi melibatkan remodeling dari jaringan granulasi dibawah lapisan jaringan epitelial baru dan meningkatkan *tensile strength* luka. Ketika penyembuhan selesai, terjadi beberapa proses diantaranya *myofibroblast* mengalami penghancuran, kolagen I yang memiliki kekuatan *tensile strength* lebih tinggi menggantikan kolagen III, penurunan jumlah pembuluh darah, dan terbentuknya kulit kelenjar dan komponen lain seperti keadaan ketika kulit normal (Landén dan Ståhle, 2016).

**BAB III**

**KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Berpikir**



Keterangan:

- : Alur yang diteliti
- - - - -> : Alur yang tidak diteliti
- (orange) : Meningkatkan akibat kandungan dalam gel getah jarak cina
- (black border) : Variabel yang diteliti
- (white border) : Variabel yang tidak diteliti



Penginduksian ulser pada mukosa tikus wistar akan menyebabkan radang pada daerah yang diberikan perlakuan. Radang atau inflamasi akan terjadi sebagai proses awal alamiah dalam penyembuhan luka.

Respon inflamasi membuat pembuluh darah di sekitar lesi berkontraksi dan terjadi koagulasi yang terdiri dari agregasi trombosit dan platelet pada jaringan fibrin. Secara normal respon inflamasi terjadi selama satu sampai dua hari dan dilanjutkan dengan proses proliferasi. Proliferasi bertanggung jawab terhadap pembentukan angiogenesis, fibroplasia dan reepithelisasi. Pembentukan fibroblas mensintesis beberapa komponen matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler), beberapa makromolekul anionik (glikosaminoglikans ,proteoglikans). Peranan lain dari sel ini mampu mensekresikan *sitokin dan growth factor* yang mampu menstimulasi proses proliferasi (Sumbayak, 2016). Bahan zat aktif pada jarak cina memberikan pengaruh positif pada fase evaluasi. Alkanoid , tanin, flavonoid dan saponin adalah beberapa senyawa dalam getah jarak cina yang mampu meningkatkan proses penyembuhan luka.

### 3.2 Hipotesis

Ada perbedaan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulser traumatik tikus wistar (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian gel ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida L.*).

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

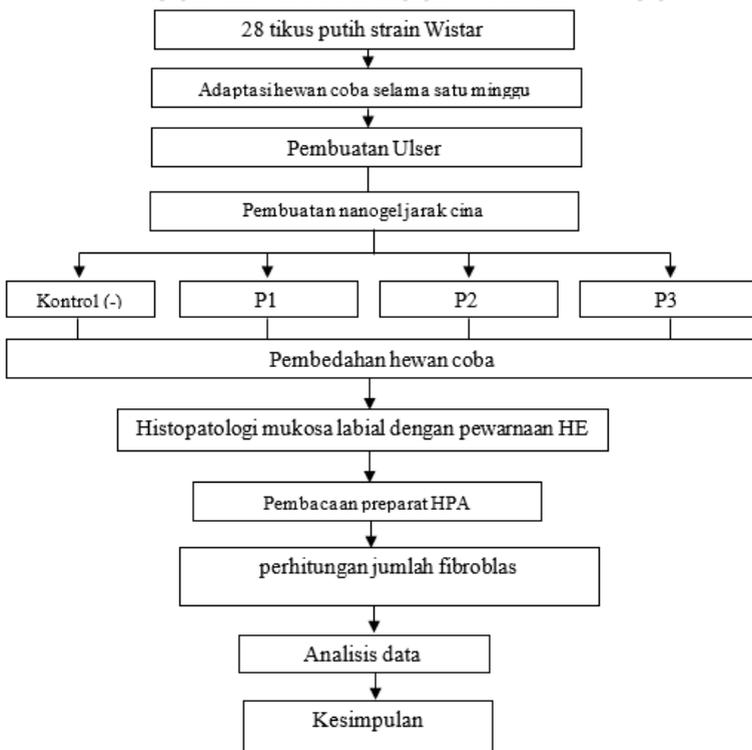
#### 4.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan dilakukan selama 3-4 bulan dari bulan april sampai juli 2018, dilakukan di beberapa tempat yaitu:

- a. Ekstraksi getah jarak cina dilakukan di laboratorium kimia dan LSIH FMIPA
- b. Pembuatan gel dilakukan di laboratorium Farmakologi FK UB
- c. Perawatan dan perlakuan hewan coba dilakukan di animal house FKG UB
- d. Pewarnaan dan pengamatan preparat dilakukan di laboratorium patologi dan anatomi FK UB

#### 4.2 Rancangan dan Desain Penelitian

Penelitian ini secara *in vivo* dengan teknik *true experimental design*. Desain penelitian dengan menggunakan *Randomized Post-Test Only Control Group Design* yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol P1, P2, dan P3 . Subjek dibagi menjadi empat kelompok random dengan setiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus.



Keterangan :

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%.

### 4.3 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah hewan coba dengan jenis tikus wistar putih *Rattus norvegicus* yang dipelihara di laboratorium animal house Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang.

Alasan dipilihnya tikus sebagai hewan coba karena tergolong hewan yang jinak dan mudah dalam perawatan serta memiliki metabolisme tubuh yang mirip dengan manusia.

#### 4.3.1 Kriteria Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian adalah tikus dengan kriteria sebagai berikut :

Kriteria inklusi antara lain :

1. Tikus putih *Rattus norvegicus* galur wistar
2. Jenis kelamin jantan
3. Umur empat minggu
4. Berat tikus 150-200 gram
5. Sehat dan aktif

Kriteria eksklusi antara lain :

1. Tikus mati
2. Tikus sudah pernah dilakukan penelitian

#### 4.3.2 Jumlah Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah tikus putih strain Wistar jantan berusia 4 minggu. Perhitungan besarnya pengulangan pada sampel adalah sebagai berikut (Supranto, 2007):

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

t: jumlah perlakuan,

r : jumlah sampel yang dibutuhkan setiap perlakuan.

Pada penelitian ini  $t=4$  jadi jumlah sampel yang dibutuhkan setiap perlakuan adalah:

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

$$3r-3 \geq 15; 3r \geq 18;$$

$$r \geq 6 + 1 = 7 \text{ (menghindari subjek mati saat penelitian)}$$

Sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 28 ekor tikus 4 (jumlah perlakuan) x r (jumlah sampel yang dibutuhkan setiap perlakuan).

#### 4.4 Variabel penelitian

Variabel penelitian ini terdiri dari tiga macam yaitu :

##### 4.4.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gel getah jarak cina yang dibagi dalam 4 kelompok sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol positif (K (+)): tikus dibuat ulser tanpa diberikan gel getah jarak cina.
2. Kelompok perlakuan 1 (P1): tikus dibuat ulser dan diberikan gel getah jarak cina dengan konsentrasi 1%.
3. Kelompok perlakuan 2 (P2): tikus dibuat ulser dan diberikan gel getah jarak cina dengan konsentrasi 3%.
4. Kelompok perlakuan 3 (P3): tikus dibuat ulser dan diberikan gel getah jarak cina dengan konsentrasi 5%.

#### 4.4.2 Variabel terikat

Jumlah fibroblas pada mukosa oral tikus wistar.

#### 4.4.3 Variabel kontrol

1. Nutrisi makanan tikus.
2. Jenis tikus.
3. Kandanga tikus.
4. Pencahayaan dan suhu ruangan.

#### 4.5 Alat dan bahan penelitian

##### 1. Perawatan Tikus

Bahan dan alat yang diperlukan adalah kandang pemeliharaan hewan coba, tutup kandang dari anyaman kawat, sekam, botol minum, alat semprot, tempat makan, pakan (makanan standar tikus).

##### 2. Alat dan Bahan Untuk Ulser Tikus

S spuit injeksi intraperitoneal, bunsen, ketamine, kapas dan semen stopper.

##### 3. Pembuatan dan Pemberian Nanogel Getah Jarak Cina

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

##### 4. Pembedahan Mencit

Gunting bedah, pinset 2 buah, kapas, blade, scalpel, formalin 10% 200 ml, wadah plastik dan tutup 29 buah, alkohol.

##### 5. Pewarnaan Histopatologi Ulser dengan *Hematoxylin Eosin*

*Incubator*, *object glass*, *cover glass*, mikrotom, pinset, dan *Automatic Tissue Processing*, formalin 10%, etanol 70%, etanol

80%, etanol 90%, etanol 95%, etanol absolut, xylol, parafin, alkohol 70%, dan Hematoksinilin Eosin (HE).

## **6. Pengukuran Ketebalan Epitel, Jumlah Fibroblas, Angiogenesis dan kolagen**

Mikroskop elektrik Olympus X10.

### **4.6 Definisi Operasional**

#### **4.6.1 Ulkus Traumatik**

Merupakan keadaan terkelupasnya jaringan epitel mukosa tikus. Dibuat dengan cara memanaskan semen stopper kemudian ditempelkan pada mukosa tikus sehingga terbentuk ulser dengan diameter  $\pm 2$  mm.

#### **4.6.2 Nano Gel Jarak Cina**

Merupakan getah tumbuhan jarak cina yang diekstrak. Ekstrak yang terbentuk selanjutnya dibuat menjadi bentuk gel dan dilanjutkan dengan pengubahan ukuran gel menjadi nano dengan cara sonifikasi.

#### **4.6.3 Jumlah Fibroblas**

Merupakan jumlah sel fibroblas pada masing-masing preparat kelompok sampel. Diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x untuk perhitungan perbedaan jumlah sel fibroblas setiap kelompok sampel.

## 4.7 Prosedur Penelitian

### 4.7.1 Metode Pembuatan Ekstraksi

#### 4.7.1.1 Penyiapan Simplisia

Getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn.) diambil dari kebun-kebun yang ada di Malang. Pemilihan tanaman disesuaikan dengan umur tanaman itu sendiri, semakin tua usia tanaman maka semakin banyak produksi getah yang dihasilkan. Bagian yang diambil dari tanaman jarak cina (*Jatropha multifida* Linn.) adalah getah yang berasal dari kulit batang maupun tangkai daun (Shafira, 2015). Cara penyadapan dilakukan dengan cara getah jarak cina dikumpulkan, batang tanaman dipatahkan sehingga getah akan keluar dari patahan batang tersebut. Kemudian getah pohon jarak cina diukur sebanyak  $\pm$  5 ml, sehingga didapatkan getah dengan konsentrasi 100% (Tjahjani dan Ramadhan, 2017). Untuk mencegah getah teroksidasi, Getah yang sudah didapatkan dikumpulkan dalam wadah berwarna gelap. Kemudian wadah ditutup dengan *aluminium foil* (Andiana, 2018).

#### 4.7.1.2 Metode Pengeringan *Freeze Drying*

Getah simplisia yang telah didapatkan, kemudian dikeringkan dengan metode *freeze drying* (Shafira, 2015). Terdapat 4 tahapan dalam proses *freeze drying* yaitu *pretreatment*, *freezing*, *primary drying* dan *secondary drying*. Pada proses *pretreatment* dilakukan pengonsentrasian getah, pengenceran dan penambahan bahan untuk menambah stabilitas serta mempercepat proses *freeze drying*.

Selanjutnya tahap *freezing*, getah di masukkan *freeze dryer* dengan suhu antara  $-40$  sampai  $-60^{\circ}\text{C}$  tanpa suasana *vacum udara*. Kemudian

tahap selanjutnya yaitu primary drying saat es mengalami sublimasi pada tekanan ultra-low pressure hingga mencapai 0.01 hPa atau dibawahnya. Setelah proses tersebut getah masuk pada tahap *secondary drying* bertujuan menghilangkan pelarut dan uap air yang terkandung dalam getah. Suhu dinaikkan secara perlahan hingga mencapai maksimal 42°C (Ellab, 2018).

#### 4.7.2 Metode Pembuatan Gel

Tabel 4.1. Formulasi Basis Gel Karbopol 940 (Yuhernita, 2014) :

<b>Nama Bahan Konsentrasi</b>	<b>Nama Bahan Konsentrasi</b>
Karbopol 940 1,25%	Karbopol 940 1,25%
TEA 1,25%	TEA 1,25%
Gliserol 12,5%	Gliserol 12,5%
Natrium metabisulfid 0,5%	Natrium metabisulfid 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



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 4.2. 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 metabisulfid	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	add.15 ml	add. 15 ml	add. 15 ml

Karbopol 940 dikembangkan dalam aquadest 70°C sebanyak 20 kali berat dari karbopol 940 di dalam lumpang dan alu, lalu digerus hingga terbentuk dispersi yang homogen. Setelah mengembang ditambahkan *natrium metabisulfid*, *metil paraben* dan *propil paraben* yang telah dilarutkan di dalam gliserol hingga homogen.

Kemudian ditambahkan ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn.) dan *aquadest* sampai volume yang diinginkan dengan pengadukan perlahan terus-menerus sampai membentuk gel yang homogen. Lalu ditambahkan dengan TEA, tetes demi tetes sampai pH yang diinginkan (Sari dan Isadiartuti, 2006). Gel disimpan dalam wadah gel pada suhu ruangan. Prosedur yang sama juga dilakukan

pada ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn.) dengan konsentrasi 3% dan 5%.

### 4.7.3 Metode Pembuatan Nanospray Gel

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. Menurut Hapsari (dikutip dalam Astuti, 2013) Dengan penggunaan sumber Fe berupa *liquid* ini maka partikel magnetik lebih mudah terdispersi dalam polimer sehingga akan mendukung terbentuknya partikel dengan ukuran kecil.

### 4.7.4 Tahap Pengujian *InVivo*

#### 4.7.4.1 Penyiapan Hewan Coba

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 2 – 3 bulan dengan berat 100–200 gram sebanyak 28 ekor. Tikus putih jantan diaklimatisasi dengan lingkungan tempat penelitian selama 7 hari sebelum percobaan dengan diberikan pakan dan minuman *ad libitum* agar dapat menyesuaikan dengan lingkungannya. Selama proses adaptasi, dilakukan

pengamatan kondisi umum dan penimbangan berat badan. Kemudian, setiap ekor tikus diberi tanda pengenalan agar tidak salah dalam perlakuan. Pemeliharaan hewan uji dilakukan di dalam kandang individu (Febiati, 2016). Seluruh hewan uji diperlakukan sesuai dengan aturan *Ethical Clearance* Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUB.

#### 4.7.4.2 Pembuatan Ulser

Pembuatan ulser traumatik yang diinduksi panas didahului dengan anestesi 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 ulser setelah diinkubasi pasca induksi.

- a. Mempersiapkan alat dan bahan.
- b. Melakukan anestesi intramuscular menggunakan *ketamine* 0,2 ml.
- c. *Cemen stopper* dipanaskan diatas bunsen selama 10 detik, kemudian tempelkan ujung *cemen stopper* di mukosa labial tikus selama 4 detik. Ulser akan terbentuk selama 24 jam setelah perlakuan

#### 4.7.4.3 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 *nanospray* gel getah

jarak cina dan kelompok uji konsentrasi yang diberikan *nanospray* gel getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn.) dengan 3 konsentrasi yang berbeda 1%, 3%, dan 5%. *Nanospray* gel disemprotkan 400 mg sebanyak dua kali sehari pada ulser setiap tikus, yaitu pada jam 07.00 dan 17.00 WIB selama 7 hari setelah pembuatan luka.

#### 4.7.4.4 Pembedahan Hewan Coba

Pada hari ke-5, hewan coba dieuthanasia dengan menggunakan teknik dislokasi leher. Kemudian jaringan ulser di swab dengan Alkohol 70% lalu dilakukan pengambilan jaringan dengan biopsi eksisi (Aulia, 2017).

#### 4.7.5 Pembuatan Preparat dan Pengamatan Sediaan Histologi

Pembuatan preparat dilakukan di Lab Patologi Anatomi FK Universitas Brawijaya. Pengamatan sediaan histologi mukosa labial tikus yang dibedah pada hari ke-7 dilakukan dengan menggunakan mikroskop perbesaran 400x.

Untuk satu gambar histologi, pertama ditentukan panjang area luka yang diukur ketebalan epitelnya sepanjang 1500  $\mu\text{m}$  (setara dengan lebar luka ulser, yaitu  $\pm 1,5$  mm) dalam pembesaran 100x agar seluruh area terlihat. Ujung luka satu dengan ujung luka yang lain ditandai, kemudian ditentukan 10 garis pengukur dengan jarak yang sama. Selanjutnya perbesaran diubah menjadi 400x dan dengan mikrometer digital dibuat garis yang ditarik dari ujung epitel tidak berkeratin hingga lamina basalis, dan secara otomatis akan

menunjukkan besarnya ketebalan jaringan epitel hingga ke-10 titik terukur. Terakhir, diambil rata-rata dari data tersebut.

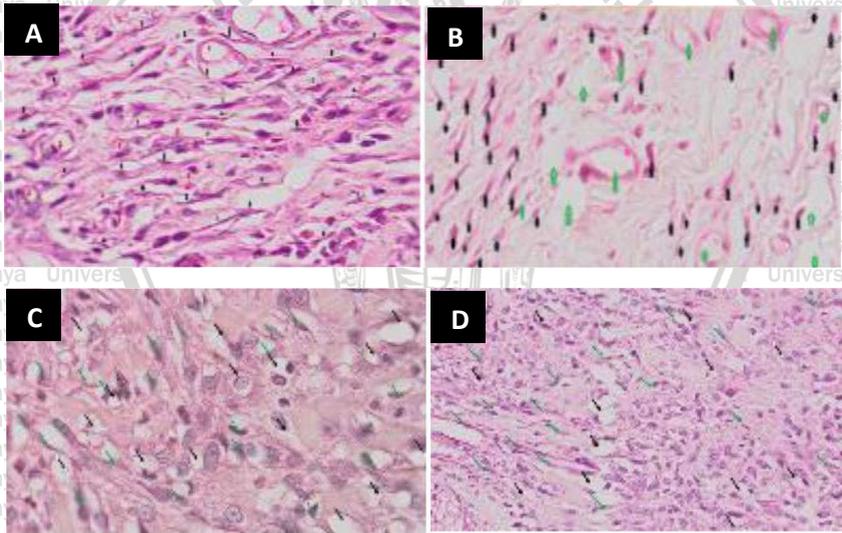
#### 4.7.6 Pengolahan dan Analisis Data

Hasil pengukuran dianalisis secara statistik dengan menggunakan program *software* 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: Uji normalitas data, uji homogenitas varian, uji *One-way ANOVA*. Tahapan tersebut dilakukan karena di dalam uji one way anova kriteria data yang diolah dan dianalisis harus data berdistribusi normal, varian homogen, data independen dan jenis data yang dihubungkan adalah numerik dengan kategorik (Hastono, 2016).

**BAB V****HASIL DAN PEMBAHASAN****5.1 Hasil Penelitian**

Paska dekaputasi dan pembuatan preparat jaringan, sampel penelitian diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali. Dari 4 kelompok perlakuan didapatkan hasil sebagai berikut.

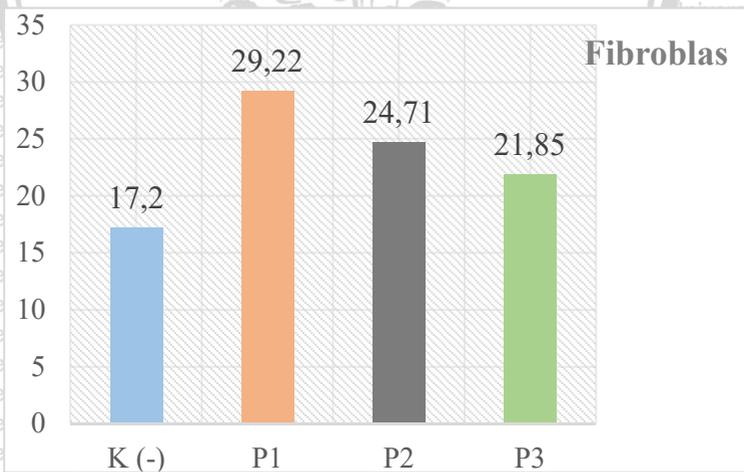
Gambar 5.1 Gambaran histologi sel fibroblas menggunakan mikroskop Olympus perbesaran 400x. Tanda panah hitam adalah fibroblas. (A) Kelompok K (-), (B) Kelompok P1, (C) Kelompok P2, (D) Kelompok P3.



Gambaran sel fibroblas berupa sel berbentuk lonjong atau gelondong dengan inti bulat besar berwarna merah muda atau lebih hitam.

Terkadang inti bisa berbentuk lonjong pada sel yang lebih tua. Gambar A merupakan histologi jaringan mukosa ulser pada tikus dengan pembedahan pada hari ke 5 tanpa diberikan nanospray getah jarak cina, gambar B merupakan histologi jaringan mukosa ulser pada tikus dengan pembedahan pada hari ke 5 dan diberikan nanospray getah jarak cina sebanyak 1%, gambar C merupakan histologi jaringan mukosa ulser pada tikus dengan pembedahan pada hari ke 5 dan diberikan nanospray getah jarak cina sebanyak 3%, dan gambar D merupakan histologi jaringan mukosa ulser pada tikus dengan pembedahan pada hari ke 5 dan diberikan nanospray getah jarak cina sebanyak 5%.

Diagram 5.2 diagram distribusi jumlah fibroblas.



Grup	Rata-rata	Std. Deviation
K (-)	17,2000	2,57682
P1	29,2286	3,14839
P2	24,7143	1,91087
P3	21,8571	4,07221
Total	23,2500	5,29056

Tabel 5.1 Jumlah rata-rata fibroblas.

Diagram pada gambar diatas menjelaskan kelompok K (-) terdapat jumlah fibroblas yang paling rendah. Kelompok P2 menunjukkan jumlah fibroblas lebih tinggi dari pada K (-) dan lebih rendah dari P1 dan P3. Selanjutnya Kelompok P3 lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2 namun lebih tinggi dari pada kelompok K (-). Kelompok P1 menunjukkan jumlah fibroblas paling tinggi. Uji normalitas didapatkan nilai 0,909 artinya data berdistribusi normal dan uji homogenitas didapatkan nilai 0,292 artinya data homogen. Uji *One Way* ANOVA diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,000 yang berarti terdapat perbedaan signifikan pada jumlah sel fibroblas tiap perlakuan.

## 5.2 Analisis Data

### 5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas data diperoleh nilai signifikan rata-rata jumlah fibroblas sebesar 0.99. Hasil tersebut menunjukkan bahwa data pada kelompok sampel terdistribusi normal. Data memiliki distribusi normal jika nilai signifikan lebih dari 0.05.

### 5.2.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas jumlah fibroblas menggunakan Levene Statistic. Data dikatakan homogen jika memiliki nilai varian yang sama jika memiliki nilai  $p > 0.05$ . Berdasarkan uji varian levene statistic diperoleh nilai sebesar 0.292 sehingga angka tersebut sudah memenuhi untuk pengujian *one way anova*.

### 5.2.3 Uji *One Way Anova*

Setelah dilakukan uji normalitas yang menunjukkan bahwa data jumlah fibroblas berdistribusi normal, kemudian uji homogenitas didapatkan nilai yang sesuai yang artinya bahan dan alat selama penelitiannya sama. Selanjutnya uji *one way anova* yang bertujuan untuk mengetahui seberapa signifikan perbedaan rata-rata pengaruh nanogel ekstrak getah jarak cina terhadap penyembuhan ulser pada mukosa tikus pada setiap kelompoknya.

Berdasar output anova yang diperoleh, diketahui nilai sig sebesar  $0.000 < 0.05$ , sehingga bisa disimpulkan bahwa setiap rata-rata kelompok perlakuan dan non perlakuan memiliki perbedaan rata-rata.

### 5.3 Pembahasan Penelitian

Penelitian ini mengamati perbedaan jumlah fibroblas pada penyembuhan luka ulser traumatik pada mukosa oral tikus putih (*Rattus norvegicus*). Rentang waktu 24 jam pasca induksi di daerah mukosa oral tikus menggunakan semen stopper panas, terlihat gambaran klinis ulser putih kekuningan. Luka tersebut tertutup lapisan fibrin dan dikelilingi batas tepi lebih tinggi dari pusat luka.

Menurut Primadina dkk (2019) luka adalah terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh, fase penyembuhan luka terdiri dari 3 tahap yaitu fase inflamasi yang dibagi menjadi early inflammation (fase hemostasis) dan late inflammation terjadi sejak hari ke 0 sampai hari ke 5 pasca luka. Selanjutnya fase proliferasi terdiri dari tiga proses yaitu neoangiogenesis, pembentukan fibroblas, dan re-epitelisasi yang terjadi pada hari ke 3 sampai hari ke 21. Proses terakhir adalah fase maturasi, terjadi mulai hari ke 21 sampai 1 tahun.

Ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn) dibuat dalam bentukan nanogel. Formulasi sediaan gel memiliki kemampuan daya lekat yang baik dibanding dengan sediaan lain, daya ikat yang lebih kuat dan tahan lama dapat meningkatkan daya serap ekstrak getah jarak cina pada daerah luka.

Formulasi gel kemudian dimasukkan ke alat sonikasi untuk diubah ukurannya menjadi skala nano meter. Javadzadeh dan Azharshekoufeh (2017) mengatakan bahwa, menyertakan nanopartikel dalam matriks gel mampu meningkatkan lamanya kontak dan terapi efek pada pemberian obat secara topikal.

Pada kelompok perlakuan, jumlah fibroblas lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, hal tersebut dikarenakan pemberian *treatment* nanogel getah jarak cina pada ulser mukosa tikus.

Kandungan saponin, flavonoid, tanin dalam getah jarak cina berperan penting dalam penyembuhan luka. Saponin menjadi permeabilitas membran yang kuat, imunostimulan, anti-karsinogenik, anti-inflamasi, anti-mikroba, anti-protozoa, dan memiliki sifat anti-oksidan (Moses, dkk, 2014). Peran re-epitelisasi yang dimiliki flavonoid mampu mengurangi ukuran luka dibanding dengan kelompok yang tidak mendapatkan perawatan flavonoid (Pang, dkk, 2017).

Timbulnya luka akan menyebabkan edema, kemerahan dan rasa sakit. Inflamasi adalah karakteristik utama pada luka yang diakibatkan adanya pelepasan eikosanoid, prostaglandin, leukotrien, dan spesies oksigen reaktif.

Flavonoid dapat mengendalikan semua faktor tersebut sehingga menghasilkan penyembuhan luka lebih cepat (Aslam dkk, 2018). Dijelaskan juga oleh Ibrahim dkk (2018) bahwa senyawa saponin, tanin, dan flavonoid memiliki sifat mudah diserap oleh lapisan kulit superfisial. Saponin mampu meningkatkan sintesis prokolagen, sedangkan tanin dan flavonoid sebagai antiseptik dan aktivitas antibakteri. Bahan aktif tanin pada ekstrak getah jarak cina berperan pada peningkatan jumlah fibroblas serta menjadi anti bakteri pada luka (Su dkk, 2016).

Jumlah terendah fibroblas terdapat pada kelompok kontrol yang tidak mendapatkan *treatment* nanogel ekstrak getah jarak cina. Pada kelompok kontrol, proses penyembuhan luka tidak memiliki

dukungan dari luar, akibatnya proses inflamasi, proliferasi, dan maturasi tidak secepat kelompok perlakuan.

Fibroblas berperan besar dalam proses penyembuhan luka, terutama dalam proses proliferasi. Secara klinis proliferasi dipicu oleh kolagen di dasar perlukaan. Regenerasi dermal terdapat sekresi kolagen yang disekresi oleh fibroblas (sel framer). Selain itu fibroblas bertanggung jawab pada kontraksi permukaan luka. Fibroblas menjadi peran utama dalam fase maturasi yang ditandai dengan penyusunan kolagen untuk menghasilkan *tensile strength* yang lebih baik di daerah luka karena adanya peningkatan densitas sel dan kapiler (Mardiantoro dkk, 2018).

Selain itu, fibroblas merespon berbagai sinyal ekstraseluler di lingkungan luka dan menjadi peranan penting dalam sintesis dan remodeling jaringan, menggantikan provisisional matriks dengan jaringan granulasi yang terdiri dari fibronectin, kolagen, dan berbagai proteoglikan serta mengurangi ukuran luka. Untuk melakukan proses tersebut, fibroblas berproliferasi, bermigrasi ke lokasi luka, dan mengaktifkannya menjadi myofibroblast, membentuk sitoskelet yang sangat terorganisir yang mengandung serat stres aktin-otot halus ( $\alpha$ SMA) untuk memungkinkan kontraksi dan penutupan luka (Smithmyer dkk, 2014).

Hasil penelitian berdasarkan analisa data menggunakan uji *one way anova* untuk menentukan perbedaan rata-rata jumlah fibroblas pada 4 kelompok tikus. Masing masing kelompok memiliki perbedaan rata-rata pada hasil kesembuhan ulser mukosa tikus dengan pemberian nanogel getah jarak cina. Kelompok P1 memiliki jumlah fibroblas

tertinggi, dilanjutkan dengan kelompok P2,P3, dan K+. Jumlah rata-rata sel fibroblas pada kelompok kontrol sebanyak 17,20. Kelompok perlakuan P1,P2,P3 mempunyai jumlah rata-rata sel fibroblas secara berurutan sebanyak (29.22), (24.71), dan (21.85). Namun dari kelompok perlakuan tidak terdapat kenaikan jumlah fibroblas sesuai dengan tingkat konsentrasi nanogel ekstrak getah jarak cina. Kelompok perlakuan yang memiliki konsentrasi paling kecil sebesar 1% memiliki jumlah fibroblas terbanyak dibanding kelompok P2 dan P3 dengan konsentrasi masing-masing 3% dan 5%. Dimungkinkan bahwa semakin tinggi konsentrasi nanogel ekstrak getah jarak cina semakin padat pula konsistensi nanogel ekstrak getah jarak cina. Sehingga hal tersebut yang menyebabkan proses penyembuhan luka tidak secepat pada kelompok P1.

Berdasarkan hasil penelitian, pada pengamatan terdapat perbedaan yang signifikan jumlah fibroblas antar kelompok. Bisa disimpulkan bahwa nanogel ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn.) mampu meningkatkan jumlah fibroblas pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Hal ini menunjukkan bahwa hipotesis penelitian dapat diterima.

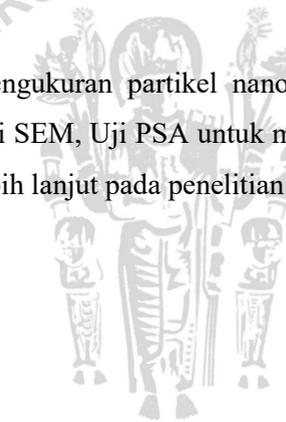
## BAB VI PENUTUP

### 6.1 Kesimpulan

Ada perbedaan jumlah sel fibroblas terhadap pemberian nanogel ekstrak getah jarak cina (*Jatropha multifida* Linn) pada ulser tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*).

### 6.2 Saran

- Melakukan pengujian fitokimia pada nanogel ekstrak getah jarak cina yang bermanfaat dalam penyembuhan luka untuk penelitian selanjutnya.
- Melakukan uji pengukuran partikel nanogel getah jarak cina dengan metode Uji SEM, Uji PSA untuk mengukur struktur dan bentuk partikel lebih lanjut pada penelitian selanjutnya.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abou, E.A.(2017). *Fundamentals of Histology*. Assiut: Lap Lambert Academic Publishing.
- Aejazuddin dan Q.P.Y.Majaz. (2016). *Herbal Medicine: A Comprehensive Review*. International Journal of Pharmaceutical Research, 8 (1) , 5.
- 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*. Universitas Islam Negeri Sunan Ampel. Surabaya.
- Anura, A. (2014). Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. *Oral Health Dent Manag*, 13(2), 254-9.
- Aransiola, M. N., Eikhase, C., Mmegwa, J. C., dan Wahab, I. O. (2014). Antibacterial and antifungal activities of *Jatropha multifida* (Ogege) sap against some pathogens. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9(4), 53-57.
- Aslam, M.,Humayun, R.,Syed, A.R., Shahzad, H., Omer, S.Q., Zainab, H., Osama, J., Muhammad, S.A.2018. Phytochemicals: *Role of Flavonoids as Wound Healing Agent*. London: intech open.
- Astuti, B.D. 2013. Pengaruh Sonikasi Terhadap Struktur dan Morfologi Nanopartikel Magnetik yang Disintesis dengan Metode Kopersipitasi. *Jurnal Fisika Unand*. 2 (3).

Aulia, E.T. (2017). Pengaruh gel getah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) terhadap Jumlah Limfosit pada Proses Penyembuhan Ulser Traumatik Mukosa Labial Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Universitas Brawijaya. Malang.

British Association Of Dermatologists. (2016). *Oral Treatment With Corticosteroids*. BAD. Milton Keynes.

Damayanti, F. dan Wathon, S. (2018). Peningkatan Performa Pertumbuhan Kultur Sel Fibroblas dan Aplikasinya Untuk Perbaikan Jaringan Yang Rusak. *Biotrends*, 8(2), 32-39.

Dang, N., Liu, T. Y., dan Prow, T. W. (2017). Nano- and Microtechnology in Skin Delivery of Vaccines. *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development*, 327-341.

Edgar, N. R., Saleh, D., dan Miller, R. A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 10(3), 26-36.

Ellab. (2018). *The Freeze Drying Theory and Process Things to Consider*. Ellab. Hillerød.

Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science translational medicine*, 6(265), 265sr6-265sr6.

Falodun, A., Imieje, V., Erharuyi, O., Joy, A., Langer, P., Jacob, M., ... Hamann, M. (2014). Isolation of antileishmanial, antimalarial and antimicrobial metabolites from *Jatropha multifida*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(5), 374-378.

FDI. (2015). *The Challenge of Oral Disease a Call For Global Action : The Oral Health Atlas Second Edition*. Brighton: Myriad Editions.

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*. Jakarta : UIN Syarif Hidayatullah.

Fernandes, I. R., Russo, F. B., Pignatari, G. C., Evangelinellis, M. M., Tavolari, S., Muotri, A. R., & Beltrão-Braga, P. C. B. (2014). *Fibroblast sources: Where can we get them?* *Cytotechnology*, 68(2), 223–228.

Gonzalez, A.C.D.O., Tila, F.C., Zilton, D.A.A. (2016). Wound healing. *Anais Brasileiros de Dermatologi*,5,(5). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087220/>

Hariana, A. (2013). *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Cibubur: Penebar Swadaya.

Hashmi, G. (2015). Histology & Function of Connective Tissue. *University journal of dental sciences*, 1(1),1-2.

Hastono, P.S. (2016). *Analisa Data Pada Bidang Kesehatan*. Depok: Rajagrafindo Persada.

Hidayat , S. dan Napitupulu, R.M. (2015). *Kitab Tumbuhan Obat*. Jakarta: Penebar Swadaya.

Hunckler, J. dan de Mel, A. (2017). *A current affair: electrotherapy in wound healing*. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 10, 179–194.

Ibrahim, N., Wong, S., Mohamed, I., Mohamed, N., Chin, K.-Y., Ima-Nirwana, S., & Shuid, A. (2018). Wound Healing Properties of Selected Natural Products. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2360.

Javadzadeh, Y. dan Azharshekoufeh, B.L. (2017). *Therapeutic Nanostructures for Dermal and Transdermal Drug Delivery. Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*, 131–146.

Kemendes RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2013. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemendes RI; 2013.

Khawaja, T. dan Tayaar, S.A. (2016). Review of oral ulcers: A diagnostic dilemma. *J Med Radiol Pathol Surg*, 3,20-24

Koesoemah, H.A. dan Dwiastuti, S.A.P. (2017). *Bahan Ajar Keperawatan Gigi : Histologi dan Anatomi Fisiologi Manusia*. PPSDMK: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Landén, N. X., Li, D. dan Ståhle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(20), 3861-85.

Mardiantoro, F., Khusnul, M., Viranda, S., Miftakhul, C., Ariyati, R.P. 2018. *Penyembuhan Luka Rongga Mulut*. Malang; UB Press.

Mortazavi, H., Safi, Y., Baharvand, M., dan Rahmani, S. (2016). Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *International journal of dentistry*, 2016.

Moses, T., Papadopoulou, K. K., dan Osbourn, A. (2014). Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates

and semi-synthetic derivatives. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 49(6), 439–462.

Murray, L. A., Knight, D. A., dan Laurent, G. J. (2009). *Fibroblasts. Asthma and COPD*, 193–200.

Nurhasanah, S. H., Palmasari, A., Setyaningtyas, D., Sujati, S., dan Setyawati, O. (2016). Recurrent of aphthous stomatitis (RAS) and exfoliative cheilitis in elderly psoriasis sufferer. *J Dentomaxillofac Sci*, 1, 63-66.

Pang, Y., Zhang, Y., Huang, L., Xu, L., Wang, K., Wang, D., ... Xie, X. (2017). Effects and Mechanisms of Total Flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on Skin Wound in Rats. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2766.

Paris, J. L. dan Vallet-Regí, M. (2018). *Nanostructures for imaging, medical diagnostics and therapy. Fundamentals of Nanoparticles*, 1–28.

Paul, S. D., Sharma, H., Jeswani, G., dan Jha, A. K. (2017). *Novel gels: implications for drug delivery. Nanostructures for Drug Delivery*, 379–412.

Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., dan Agbaje, J. O. (2016). Wound Healing Problems in the Mouth. *Frontiers in physiology*, 7, 507.

Prasanna S.G dan Vishnu, L.R. (2016). Characteristics, Uses and Side effects of Chlorhexidine- A Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 15, 57-59.

Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan

Molekuler. *Qanun Medika-Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31-43.

Regezi, J.A., Sciubba, J.J. and Jordan, R.C.K. 2017. *Oral pathology clinical pathologic correlations*. 7th Ed., St. Louis-Missoun Elsevier.

Rizvi, S. A. A. dan Saleh, A. M. (2018). Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(1), 64-70.

Silalahi, M, Nisyawati, Walujo EB & Supriatna J. 2015. Local Knowledge of Medicinal Plants in Subethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas*.16(1): 44-54.

Sari, R. & 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 (Jatropha Multifida Linn.) Serta Aktivitasnya Terhadap Luka Pada Tikus*. *Skripsi*. Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung. Bandung.

Smithmyer, M. E., Sawicki, L. A., & Kloxin, A. M. (2014). Hydrogel scaffolds as in vitro models to study fibroblast activation in wound healing and disease. *Biomater. Sci.*, 2(5), 634-650.

Sugaya,N., Martignago, F., Pinto, D., dan Migliari, D. (2018). Recurrent Oral Eosinophilic Ulcers of the Oral Mucosa. A Case Report. *The Open Dentistry Journal* , 12 ,19-23.



Sumbayak, E.M. (2016). Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 21(57).

Supranto, J. (2007). *Statistik untuk Pemimpin Berwawasan Global*. Edisi 2. Jakarta: Penerbit Salemba Empat, hal. 70-4.

Su, X., Liu, X., Wang, S., Li, B., Pan, T., Liu, D., ... Li, K. (2017). Wound-healing promoting effect of total tannins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in rats. *Burns*, 43(4), 830–838.

Thahjani, N.P. dan Ramadhan, P.R. (2017). Efektifitas Getah Pohon Yodium (*Jatropha multifida* Linn) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara *In Vitro*. *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat Cendekia Utamat*, 2(5), 76.

Ulung, G.(2014). *Sehat Alami Dengan Herbal: 250 Tanaman Berkhasiat Obat*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.

Utami, S.S. 2012. *Formulasi dan Uji penetrasi In Vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, dan Gel Kurkumin*. Jakarta : Universitas Indonesia

Wallace, H.A dan Zito, P.M. (2019). *Wound Healing Phases*. Minneapolis: StatPearls.

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. Prosiding Seminar Nasional dan Workshop “Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV”. Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Jakarta.