

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi dapat didefinisikan sebagai pengambilan gigi atau akar gigi dari soketnya dengan cedera yang minimal pada tulang dan struktur di sekitarnya, sehingga penyembuhan pasca operasi berjalan lancar (Datarkar, 2007). Pencabutan gigi atau eksodontia dilakukan dalam dua tahap. Pada tahap pertama, gigi dipisahkan dari jaringan lunak yang mengelilinginya menggunakan *desmotome* atau *elevator*, dan pada tahap kedua, gigi dikeluarkan dari soket menggunakan *forceps* atau *elevator* (Fragiskos, 2007).

Indikasi pencabutan gigi ada bermacam-macam, yaitu gangguan periodontal, karies gigi, patologi pulpa, patologi apikal, alasan ortodonsi, pertimbangan prostetik, impaksi, gigi supernumerari, gigi pada garis fraktur, gigi yang berhubungan dengan patologi tulang, sisa akar, gigi pada pasien yang akan melakukan terapi radiasi, *focal sepsis*, pertimbangan estetik dan pertimbangan ekonomi. Kontraindikasi dari pencabutan gigi, yaitu diabetes dan hipertensi, pasien pada terapi steroid, pasien hamil, gangguan perdarahan, pasien dengan kondisi medis khusus, infeksi aktif, dan ekstraksi gigi pada pasien yang baru diradiasi (Datarkar, 2007).

2.2 Penyembuhan Luka

2.2.1 Definisi

Penyembuhan luka merupakan proses yang terjadi setiap kali ada trauma atau cedera pada jaringan tubuh. Cedera menggambarkan area hilangnya kontinuitas dalam jaringan tubuh, hal ini dapat terjadi sebagai akibat dari trauma, infeksi atau proses patologis (Campbell, 2010). Penyembuhan luka adalah faktor penting pasca operasi yang selalu dihadapi dan merupakan fenomena kompleks yang melibatkan berbagai proses meliputi inflamasi akut menyusul terjadinya kerusakan jaringan, regenerasi sel parenkim, migrasi dan proliferasi sel parenkim, sintesis protein *extra cellular matrix* (ECM), remodeling jaringan ikat dan komponen parenkim, serta kolagenasi dan akuisisi kekuatan luka (Trisari, 2006).

2.2.2 Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka menurut Shetty dan Bertolami (2004), dibagi menjadi 3 tahapan, yaitu sebagai berikut.

A. Fase Inflamasi

Fase inflamasi ditandai dengan respon tubuh yang reparatif dan biasanya berlangsung selama 3 sampai 5 hari. Vasokonstriksi pembuluh darah merupakan reaksi jaringan spontan untuk perdarahan. Trauma jaringan dan perdarahan lokal mengaktifkan faktor XII (faktor Hageman), yang merangsang berbagai efektor penyembuhan, seperti komplemen, plasminogen, kinin, dan clotting systems. Trombosit dengan cepat berkumpul pada lokasi cedera dan menempel satu sama lain, dan kolagen subendothelial vaskular yang terkena

membentuk sumbatan trombosit utama yang terorganisir dalam matriks fibrin. Gumpalan darah menyebabkan terjadinya hemostatis dan terbentuknya matriks sementara sebagai jalur bagi sel-sel dalam bermigrasi selama proses perbaikan. Selain itu, gumpalan darah juga berfungsi sebagai wadah bagi sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepas sebagai trombosit degranulasi yang teraktivasi. Interleukin, TGF- β , PDGF, dan VEGF bertugas dalam menjaga daerah luka dan mengatur proses penyembuhan selanjutnya.

Setelah hemostasis yang disertai dengan vasokonstriksi reaktif terjadi, kondisi ini akan diganti dengan vasodilatasi yang dimediasi oleh histamin, prostaglandin, kinin, dan leukotrien. Peningkatan permeabilitas vaskuler memungkinkan plasma darah dan mediator seluler penyembuhan lainnya untuk melewati dinding pembuluh darah (diapedesis) dan mengisi ruang ekstrasvaskuler. Kemudian, timbul adanya manifestasi klinis meliputi pembengkakan, kemerahan, panas, dan nyeri. Pelepasan sitokin memberikan sinyal kemotaktik untuk menarik neutrofil dan monosit ke situs cedera secara berurutan. Neutrofil biasanya mulai tiba di lokasi luka dalam beberapa menit setelah cedera dan dengan cepat menjadi sel dominan. Leukosit beserta protease dan sitokin, bermigrasi menuju daerah luka untuk membantu membersihkan luka yang terkontaminasi bakteri, jaringan yang mati, dan komponen matriks yang terdegradasi.

Pelepasan monosit ke daerah luka mulai meningkat seiring dengan penurunan neutrofil. Monosit yang teraktivasi atau sering disebut makrofag, melakukan proses mikrodebridemen luka yang diinisiasi oleh neutrofil. Makrofag akan mengeluarkan kolagenase dan elastase untuk merusak jaringan yang luka dan fagositosis bakteri dan sel debris. Di samping itu, makrofag juga berfungsi

sebagai sumber utama mediator penyembuhan. Setelah diaktifkan, makrofag akan melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin (TGF- α , TGF- β 1, PDGF, [IGF]-I dan -II, TNF- α , dan IL-1) ke daerah luka, serta melangsungkan aksi mediator kimia dan seluler yang dilepas sebelumnya oleh trombosit degranulasi dan neutrofil. Makrofag berpengaruh pada semua tahap awal penyembuhan luka dengan mengatur remodeling jaringan lokal dengan enzim proteolitik (misalnya matriks metaloprotease dan kolagenase), mendorong pembentukan matriks ekstraseluler baru, dan modulasi angiogenesis dan fibroplasia melalui produksi lokal sitokin seperti thrombospondin-1 dan IL-1b. Meskipun jumlah dan aktivitas makrofag menurun pada hari kelima pasca cedera, makrofag terus memodulasi proses penyembuhan luka sampai selesai.

B. Fase Proliferasi

Selama fase inflamasi, sitokin dan faktor pertumbuhan disekresi untuk merangsang fase proliferasi. Fase proliferasi dimulai pada hari ke-3 pasca cedera dan berlangsung hingga 3 minggu. Fase ini dibedakan oleh pembentukan jaringan granulasi yang mengandung sel-sel inflamasi, fibroblas, dan pembuluh darah yang tertutup dalam matriks longgar. Langkah pertama yang penting adalah pembentukan mikrosirkulasi lokal untuk memasok oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk kebutuhan peningkatan metabolisme sebagai regenerasi jaringan. Terjadinya angiogenesis didorong oleh hipoksia luka dan juga faktor pertumbuhan, terutama VEGF, FGF-2, dan TNF- β . Pada waktu yang sama, fibroblas bermigrasi ke dalam luka untuk merespon sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan oleh sel-sel inflamasi dan jaringan yang terluka. Fibroblas mulai mensintesis matriks ekstraseluler baru (ECM) dan kolagen muda (Tipe III). Kerangka dari serat kolagen berfungsi untuk mendukung pembentukan

pembuluh darah baru yang mensuplai luka. Fibroblas yang distimulasi juga mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan, sehingga menghasilkan umpan balik dan dapat mempertahankan proses perbaikan luka. Deposisi kolagen dengan cepat meningkatkan kekuatan tarik dari luka. Setelah kolagen dan ECM yang memadai telah dihasilkan, sintesis matriks berhenti. Hal ini menunjukkan penyembuhan normal sementara yang sangat tepat.

Pada permukaan kulit yang luka, epitel yang baru terbentuk untuk menutupi permukaan luka yang terbuka. Setelah tepi epitel bertemu, inhibisi kontak berhenti dan dilanjutkan dengan proliferasi ke arah lateral. Proses reepitelialisasi difasilitasi oleh jaringan ikat kontraktile dasar, yang bertugas untuk menarik tepi luka yang satu dengan yang lainnya. Kontraksi luka didorong oleh sebagian fibroblas yang berubah menjadi miofibroblas yang menghasilkan kekuatan kontraktile yang kuat. Tingkat kontraksi luka juga dipengaruhi oleh kedalaman luka dan lokasinya.

C. Fase Remodeling

Fase proliferasi selanjutnya digantikan oleh fase remodeling dan penguatan jaringan parut yang belum matang. Fase ini dapat berlangsung selama beberapa tahun dan membutuhkan keseimbangan antara degradasi dan pembentukan matriks. Seiring dengan penurunan metabolik pada penyembuhan luka, jaringan kapiler mulai menurun. Di bawah arahan dari sitokin dan faktor pertumbuhan, matriks kolagen terus didegradasi, disintesis ulang, diorganisasi ulang, dan distabilkan oleh ikatan silang molekul ke dalam jaringan parut. Fibroblas mulai menghilang dan kolagen tipe III yang disimpan selama fase granulasi secara bertahap digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat.

Kekuatan tarik dari jaringan parut terus meningkat secara bertahap dan akhirnya mencapai sekitar 80% dari kekuatan aslinya. Homeostasis dari kolagen dan ECM kemudian dilanjutkan menuju tingkat yang lebih besar oleh protease serin dan matriks metalloproteinase (MMPs) di bawah kendali sitokin.

2.2.3 Jenis Penyembuhan Luka

Menurut Slate (1997), jenis penyembuhan luka dibagi menjadi 3, yaitu sebagai berikut.

A. Penyembuhan Primer

Penyembuhan primer adalah penutupan luka langsung oleh penjahitan, grafting, atau penggunaan flap. Luka dibersihkan seperlunya untuk mengurangi peradangan. Dermis seharusnya ditutup erat dengan jahitan sampai kekuatan tarik yang adekuat tercapai. Bekas luka berwarna merah dan semakin merah selama sintesis kolagen maksimal, tapi kemudian warna akan merata dan cerah dari waktu ke waktu.

B. Penyembuhan Sekunder

Penyembuhan sekunder adalah penyembuhan luka yang terjadi secara terbuka dan spontan dengan fase inflamasi berkepanjangan tanpa ditutup dengan jahitan. Penutupan luka bergantung pada epitelialisasi dan kontraksi. Epitelialisasi meliputi proses mobilisasi, migrasi, mitosis, dan diferensiasi seluler. Sel epitel memobilisasi, bermigrasi karena sel-sel tersebut kehilangan inhibisi kontak, dan mengalir untuk menutupi luka sampai mereka bertemu sel dari sisi berlawanan. Sebagai sel-sel yang bermigrasi, sel epitel meningkatkan jumlahnya melalui proses mitosis. Setelah luka ditutupi dengan sel, diferensiasi sel terjadi,

memulihkan basal yang normal ke lapisan permukaan. Epitelialisasi menghasilkan sekitar 1 mm tiap harinya. Kontraksi luka yang didukung oleh miofibroblas merupakan proses normal aktif untuk mengurangi ukuran luka. *Contracture* adalah hasil dari proses penyembuhan karena kontraksi bekas luka. Hasil akhirnya mungkin tidak diinginkan karena menyebabkan deformitas fungsional (misalnya pada sendi).

C. Penyembuhan Tersier

Penyembuhan tersier merupakan penyembuhan luka primer yang terhambat setelah beberapa hari. Hal ini terjadi ketika proses penyembuhan luka sekunder terganggu dan luka tertutup. Hal ini biasanya terjadi setelah jaringan granulasi telah terbentuk. Jika luka terinfeksi, debridemen lebih lanjut harus dilakukan sebelum penutupan.

2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Menurut Fragiskos (2007), faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka dibagi menjadi faktor lokal dan faktor umum. Faktor lokal yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka, yaitu infeksi, *inflammatory hyperplastic granuloma*, *dry socket*, luka yang terpapar radiasi, tumor jinak dan ganas, luka akibat instrumen (bur atau *elevator*), dan luka jahitan yang lepas. Sedangkan, faktor umum yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka, yaitu penyakit darah (agranulositosis, leukemia), diabetes mellitus, osteopetrosis, *Paget's disease*, osteoporosis, dan lain-lain. Sedangkan menurut Campbell (2010), faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka adalah infeksi, *oral hygiene* buruk, suplai darah terganggu, edema, oksigenasi luka yang terhambat (pada penderita iskemia), merokok, hipotermia, malnutrisi, protein,

karbohidrat, lemak, vitamin, mineral, stres psikologi, respon inflamasi terhambat, faktor usia, dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol.

2.3 Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tidak berbeda dari penyembuhan luka pada tubuh yang lain. Reaksi langsung setelah tindakan pencabutan gigi, darah yang mengisi soket akan menggumpal, kemudian sel-sel darah merah terperangkap dalam jaringan fibrin, dan ujung pembuluh darah yang robek pada ligamen periodontal menjadi tertutup. Dalam 24 sampai 48 jam pasca pencabutan gigi, berbagai proses terjadi yang pada dasarnya terdiri dari perubahan vaskuler. Pembuluh darah mengalami vasodilatasi dan leukosit mulai bermigrasi menuju daerah gumpalan darah. Kemudian, permukaan gumpalan darah akan tertutupi oleh lapisan tebal fibrin (Datarkar, 2007).

Pada minggu pertama setelah pencabutan gigi, tampak proliferasi fibroblas dari sel-sel jaringan ikat pada sisa-sisa ligamen periodontal di daerah sekeliling gumpalan darah. Gumpalan darah ini kemudian membentuk suatu jalur bagi sel-sel yang terkait dengan proses penyembuhan untuk bermigrasi. Bentuk ini hanya sementara, yang secara bertahap akan digantikan oleh jaringan granulasi. Puncak tulang alveolar yang membentuk margin atau leher soket memulai aktivitas osteoklastik. Proliferasi sel endotel yang menunjukkan mulainya pertumbuhan kapiler dapat dilihat di area ligamen periodontal (Datarkar, 2007).

Selama periode ini, terlihat pertumbuhan fibroblas dan kapiler kecil pada gumpalan darah. Lapisan yang sangat tebal dari leukosit berkumpul pada permukaan gumpalan, dan tepi luka terus menunjukkan proliferasi epitel (Datarkar, 2007).

Pada minggu kedua setelah pencabutan gigi, fibroblas membentuk gumpalan darah yang tumbuh menjadi gumpalan berfibrin. Pada tahap ini, kapiler-kapiler baru telah masuk ke dalam pusat gumpalan darah. Sisa-sisa dari ligamen periodontal secara bertahap mengalami degenerasi. Kemudian, proliferasi epitel di atas permukaan luka meluas. Margin dari soket alveolar menunjukkan resorpsi osteoklastik yang menonjol. Fragmen tulang nekrotik yang mungkin telah retak pada tepi soket selama ekstraksi akan tampak dalam proses resorpsi (Datarkar, 2007).

Pada minggu ketiga, gumpalan darah mulai tampak hampir sempurna. Trabekula osteoid yang sangat muda atau tulang yang belum terkalsifikasi terbentuk di sekeliling luka dari dinding soket. Tulang ini dibentuk oleh osteoblas yang berasal dari sel pluripotensial dari ligamen periodontal yang memiliki fungsi osteogenik. Kemudian, tulang kortikal pada soket alveolar mengalami proses remodeling. Puncak tulang alveolar diperhalus oleh proses resorpsi osteoklastik. Pada saat ini, permukaan luka mungkin telah terepitelialisasi (Datarkar, 2007).

Pada minggu keempat setelah pencabutan gigi, tahap akhir penyembuhan luka dimulai, dimana terjadi deposisi lanjutan dan remodeling resorpsi tulang yang mengisi soket alveolar. Namun, proses remodeling ini akan terus berlanjut selama beberapa minggu lagi. Sebagian besar tulang masih

belum terkalsifikasi sempurna sampai minggu keenam atau kedelapan setelah pencabutan gigi (Datarkar, 2007).

2.4 Fibroblas

Sel fibroblas merupakan komponen sel jaringan konektif pada soket yang berasal dari sabut ligamen periodontal dan terlibat dalam produksi berbagai tipe jaringan ikat yang ditemukan pada jaringan konektif, mengandung asam fosfatase dan enzim proteolitik untuk kebutuhan sintesa kolagen. Kolagen merupakan zat protein berbentuk serabut yang merupakan bagian utama jaringan ikat yang diperlukan pada penyembuhan luka, pembentukan jaringan parut, serta pembentukan matriks tulang (Prasetiari *et al*, 2012). Fibroblas tersebar di jaringan ikat seluruh tubuh dimana mereka mengeluarkan matriks ekstraselular yang kaya akan kolagen tipe I dan atau tipe III (Alberts *et al*, 2002).

Sering disebut fibrosit atau desmosit. Fibroblas merupakan sel-sel jaringan ikat tetap, jumlahnya paling banyak, dan mudah dikenali pada tiap bentuk jaringan ikat. Inti lonjong mengandung sedikit khromatin. Pada sediaan rutin inti mengecil dan runcing, sitoplasma cerah dan homogen, dan membran plasma tidak jelas. Fungsi fibroblas yaitu membentuk serabut dan bahan dasar (matriks). Fibroblas dikenal mampu membentuk serabut kolagen (Hernawati, 2008). Ketika jaringan terluka, fibroblas akan berproliferasi, bermigrasi ke daerah luka, dan menghasilkan sejumlah besar matriks kolagen yang membantu untuk mengisolasi dan memperbaiki jaringan yang rusak (Alberts *et al*, 2002).

Fibroblas merupakan jenis sel yang paling banyak terdapat pada jaringan ikat longgar dengan bentuk gelendong atau fusiform, gepeng, berukuran besar, dengan kandungan glikosaminoglikans sebagai unsur amorf. Proliferasi fibroblas secara alami distimulasi oleh *interleukin-1b* (IL-1b), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *fibroblast growth factor* (FGF). Menurut Kanzaki *et al* (1998), migrasi fibroblas distimulasi oleh *transforming growth factor* β (TGF- β) (Indraswary, 2011). TGF- β berperan penting dalam penyembuhan luka dimana ia merangsang konversi fibroblas ke myofibroblas dan mempromosikan pembentukan jaringan parut yang kaya kolagen yang memberikan kekuatan pada luka yang sembuh (Alberts *et al*, 2002).

2.5 Alpukat (*Persea americana*)

Buah alpukat berasal dari Meksiko Selatan, Amerika Tengah, dan Hinda Barat. Ditemukan pertama kali pada tahun 1519 di Spanyol oleh Martin Fernandez de Enciso (Bender, 2003).

Alpukat tumbuh baik di lingkungan dengan suhu sekitar 25-30°C pada siang hari dan 15-20°C pada malam hari (Maharti, 2007). Ciri-ciri tanaman alpukat yaitu mempunyai tinggi sekitar 3-10 m dengan daun tunggal, bertangkai yang panjangnya 1,5-5 cm, letaknya berdesakan di ujung ranting, bentuknya jorong sampai bundar telur memanjang, tebal seperti kulit, ujung dan pangkal runcing, tepi rata namun kadang-kadang agak menggulung ke atas, bertulang menyirip dengan panjang 10-20 cm dan lebar 3-10 cm, daun muda berwarna kemerahan dan berambut rapat, sedangkan daun tua berwarna hijau. Bunganya merupakan bunga majemuk, berkelamin ganda, tersusun dalam malai yang

keluar di dekat ujung ranting, warnanya kuning kehijauan. Daging buahnya merupakan daging buah buni dengan bentuk bola atau bulat telur, panjangnya 5-20 cm, warnanya hijau atau hijau kekuningan, berbintik-bintik ungu atau ungu seluruhnya, dan berbiji satu. Daging buahnya jika sudah masak lunak akan berwarna hijau kekuningan. Biji alpukat berbentuk seperti bola dengan diameter 2,5-5 cm dan keping biji berwarna putih kemerahan (Wijayakusuma, 1996).

Secara taksonomi, alpukat diklasifikasikan sebagai berikut (Maharti, 2007).

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Laurales
Famili : Lauraceae
Genus : *Persea*
Spesies : *Persea americana*

Kandungan fitokimia yang ditemukan pada buah alpukat adalah saponin, tanin, flavonoid, alkaloid, fenol, dan steroid. Flavonoid merupakan antioksidan yang larut dalam air dan berfungsi sebagai penangkal radikal bebas. Flavonoid juga memiliki manfaat untuk menurunkan risiko penyakit jantung dan meredakan peradangan. Alkaloid merupakan metabolit sekunder yang sering digunakan sebagai dasar agen obat analgesik. Fenol memiliki kemampuan sebagai

antiinflamasi, *anti-clotting*, antioksidan, peningkat imun, dan lain-lain (Arukwe *et al*, 2012).

Buah alpukat juga memiliki kandungan moisture, lemak, protein, fibre, ash, dan karbohidrat. Alpukat juga kaya akan kandungan mineral seperti, sodium, kalsium, magnesium, fosfor, potasium, zinc, zat besi, dan copper (Arukwe *et al*, 2012).

2.6 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan dua zat atau lebih dengan menggunakan pelarut yang tidak saling campur. Berdasarkan fase yang terlibat, terdapat dua jenis ekstraksi, yaitu ekstraksi cair-cair dan ekstraksi padat-cair. Pemindahan komponen dari padatan ke pelarut pada ekstraksi padat-cair melalui tiga tahapan, yaitu difusi pelarut ke pori-pori padatan atau ke dinding sel, di dalam dinding sel terjadi pelarutan padatan oleh pelarut, dan tahapan terakhir adalah pemindahan larutan dari pori-pori menjadi larutan ekstrak. Ekstraksi padat-cair dipengaruhi oleh waktu ekstraksi, suhu yang digunakan, pengadukan, dan banyaknya pelarut yang digunakan (Purba, 2011). Tingkat ekstraksi bahan ditentukan oleh ukuran partikel bahan tersebut. Bahan yang diekstrak sebaiknya berukuran seragam untuk mempermudah kontak antara bahan dan pelarut sehingga ekstraksi berlangsung dengan baik (Purba, 2011).

Ekstraksi adalah penarikan zat aktif yang diinginkan dari bahan mentah obat dengan menggunakan pelarut tertentu yang dipilih dimana zat yang diinginkan larut. Bahan mentah obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan atau

hewan dikumpulkan, dibersihkan/dicuci, dikeringkan, dan diserbuk. Hasil dari ekstraksi disebut ekstrak. Ekstrak tidak hanya mengandung satu unsur saja tetapi berbagai macam unsur, tergantung pada obat yang digunakan dan kondisi dari ekstraksi (Setiawan, 2010).

Macam-macam metode ekstraksi antara lain sebagai berikut (Harborne, 1987)

1. Ekstraksi secara Soxhletasi

Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya ekstraksi secara berkesinambungan. Cairan penyari dipanaskan sampai mendidih. Uap penyari akan naik melalui pipa samping, kemudian diembunkan lagi oleh pendingin tegak. Cairan penyari turun untuk menyari zat aktif dalam simplisia. Selanjutnya bila cairan penyari mencapai sifon, maka seluruh cairan akan turun ke labu alas bulat dan terjadi proses sirkulasi. Demikian seterusnya sampai zat aktif yang terdapat dalam simplisia tersari seluruhnya yang ditandai jernihnya cairan yang lewat pada tabung sifon.

2. Ekstraksi secara Perkolasi

Perkolasi dilakukan dengan cara dibasahkan 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok, dan menggunakan 2,5 bagian sampai 5 bagian cairan penyari untuk dimasukkan ke dalam bejana tertutup sekurang-kurangnya 3 jam. Massa dipindahkan sedikit demi sedikit ke dalam perkolator, dan ditambahkan cairan penyari. Perkolator ditutup dan dibiarkan selama 24 jam, kemudian kran dibuka dengan kecepatan 1 ml/menit, sehingga simplisia tetap terendam. Filtrat

dipindahkan ke dalam bejana, ditutup dan dibiarkan selama 2 hari pada tempat yang terlindung dari cahaya.

3. Ekstraksi secara Maserasi

Maserasi dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat yang cocok ke dalam bejana, kemudian dituangi dengan penyari 75 bagian, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari pada tempat yang terlindung dari cahaya sambil diaduk sekali-kali setiap hari lalu diperas, dan ampasnya dimaserasi kembali dengan cairan penyari. Penyarian diakhiri setelah pelarut tidak berwarna lagi, lalu dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan pada tempat yang tidak bercahaya. Kemudian setelah 2 hari endapan dipisahkan.

4. Ekstraksi secara Refluks

Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya adalah ekstraksi berkesinambungan. Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan penyari akan menguap. Uap tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali menyari zat aktif dalam simplisia tersebut, demikian seterusnya. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam.

5. Ekstraksi secara Penyulingan

Penyulingan dapat dipertimbangkan untuk menyari serbuk simplisia yang mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih yang tinggi pada tekanan udara normal, yang pada pemanasan biasanya terjadi kerusakan zat

aktifnya. Untuk mencegah hal tersebut, maka penyari dilakukan dengan penyulingan.

2.7 Hewan Percobaan

Percobaan ini menggunakan tikus putih jantan sebagai hewan percobaan, karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Setiawan, 2010).

Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan diklasifikasikan sebagai berikut (Setiawan, 2010).

Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Kelas : Mammalia
Subkelas : Placentalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*



Tikus putih sebagai hewan percobaan relatif resisten terhadap infeksi, dan sangat cerdas. Tikus putih tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit, dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktivitasnya tidak terganggu oleh adanya manusia di sekitarnya. Ada 2 sifat yang membedakan tikus putih dari hewan percobaan yang lain, yaitu bahwa tikus putih tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus yang bermuara ke dalam lubang dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu (Setiawan, 2010).

Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus putih dapat tinggal sendirian dalam kandang, dan hewan ini lebih besar dibandingkan dengan mencit, sehingga untuk percobaan laboratorium tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit (Setiawan, 2010).

2.8 Anatomi Gigi Tikus

Anatomi gigi pada tikus terdiri dari 4 gigi insisivus yaitu dua di rahang atas dan dua di rahang bawah dengan bentuk panjang dan tajam, dan 12 gigi molar yang terletak di bagian belakang rongga mulut tikus yaitu enam di rahang atas dan enam di rahang bawah (terdapat tiga gigi di setiap sisi rahang). Di antara gigi insisivus dan molar terdapat jarak/diastema yang lebar (Hutomo, 2010).