



**PENGARUH GELATIN IKAN PATIN (*Pangasius djambal*)  
TERHADAP ANGIOGENESIS PASCA PENCABUTAN GIGI  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SKRIPSI  
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN  
MEMPEROLEH GELAR SARJANA**

**oleh :**

**VICANUARY PIRADE**

**145070407111011**

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

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK .....	vi
<i>ABSTRACT</i> .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR ISTILAH, SIMBOL, SINGKATAN .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5

1.4.1 Manfaat Akademik .....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Pencabutan Gigi.....	6
2.1.1 Indikasi dan Kontraindikasi Pencabutan Gigi.....	6
2.1.2 Komplikasi.....	7
2.2 Luka.....	10
2.2.1 Definisi Luka .....	10
2.2.2 Proses Penyembuhan Luka .....	10
2.2.3 Tahap-Tahap Penyembuhan Luka .....	11
2.2.4 Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan .....	12
2.3 Agent Hemostatik.....	13
2.3.1 Fisiologis Pembekuan Darah .....	16
2.4 Angiogenesis .....	17
2.4.1 Proses Angiogenesis .....	19
2.4.2 Stimulator Angiogenesis.....	19
2.5 Gelatin .....	20
2.5.1 Gelatin .....	20
2.5.2 Tipe Gelatin.....	21
2.5.3 Bahan Baku Gelatin .....	21

2.5.4 Manfaat dan Fungsi Gelatin .....	24
2.6 Ikan Patin.....	26
2.6.1 Taksonomi dan Morfologi Ikan Patin .....	26
2.6.2 Sifat-Sifat Biologis Ikan Patin.....	28
2.6.3 Perbandingan Gelatin Ikan .....	28
2.7 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	29
2.7.1 Taksonomi dan Morfologi Tikus Putih .....	29
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
<b>PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Kerangka Konsep .....	31
3.2 Hipotesis Penelitian .....	33
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	
<b>4.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 Sampel .....</b>	<b>36</b>
4.2.1 Jenis dan Kriteria Sampel Penelitian .....	36
4.2.2 Sampel Penelitian .....	37
<b>4.3 Variabel Penelitian .....</b>	<b>38</b>
4.3.1 Variabel Bebas.....	38
4.3.2 Variabel Terikat.....	38
4.3.3 Variabel Kendali.....	38

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
4.4.1 Tempat Penelitian .....	39
4.4.2 Waktu Penelitian .....	39
4.5 Alat dan Bahan Penelitian .....	39
4.5.1 Alat dan Bahan Untuk Pencabutan Gigi.....	39
4.5.2 Alat dan Bahan Untuk Pembuatan Ikan Patin .....	40
4.5.3 Alat dan Bahan Untuk Pembuatan Gelatin.....	40
4.5.4 Alat dan Bahan Untuk Perlakuan .....	40
4.5.5 Alat dan Bahan Untuk Pembuatan Preparat .....	40
4.6 Definisi Operasional .....	41
4.6.1 Gelatin Ikan Patin ( <i>Pangasius djambal</i> ) .....	41
4.6.2 Pembentukan Pembuluh Darah .....	41
4.6.3 Pencabutan Gigi.....	42
4.7 Prosedur Penelitian.....	42
4.7.1 Perawatan Hewan Coba.....	42
4.7.2 Pembuatan Gelatin Ikan Patin .....	43
4.7.3 Proses Pencabutan Gigi Tikus .....	43
4.7.4 Proses Pemberian Gelatin Ikan Patin.....	44
4.7.5 Perawatan Hewan Coba Pasca Pencabutan .....	44
4.7.6 Pengambilan Sampel Jaringan.....	45

4.7.7 Pembuatan Sediaan Histologi .....	45
4.8 Pengumpulan Data dan Analisis Data .....	46
4.8.1 Prosedur Pengambilan Data.....	46
4.8.2 Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah .....	47
4.8.3 Analisis Data .....	47
4.9 Kerangka Operasional Penelitian .....	50
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA.....	51
5.1 Hasil Penelitian .....	51
5.2 Analisa Data .....	56
5.2.1 Uji Normalitas Data.....	57
5.2.2 Uji Homogenitas Ragam .....	57
5.2.3 Uji <i>One way</i> Anova.....	58
5.2.4 Uji <i>Pos Hoc Tukey</i> .....	59
5.2.5 Uji Korelasi Pearson.....	60
BAB VI PEMBAHASAN .....	62
BAB VII PENUTUP .....	68
7.1 Kesimpulan .....	68
7.2 Saran .....	68
DAFTAR PUSTAKA.....	70
LAMPIRAN .....	78

**HALAMAN JUDUL**



**PENGARUH GELATIN IKAN PATIN (*Pangasius djambal*)  
TERHADAP ANGIOGENESIS PASCA PENCABUTAN GIGI  
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SKRIPSI  
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN  
MEMPEROLEH GELAR SARJANA**

**oleh :**

**VICANUARY PIRADE**

**145070407111011**

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

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**PENGARUH GELATIN IKAN PATIN  
(*Pangasius djambal*) TERHADAP ANGIOGENESIS PASCA  
PENCABUTAN GIGI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

oleh :

**VICANUARY PIRADE  
145070407111011**

**Telah diujikan di depan Majelis Penguji pada tanggal 18 Mei  
2018 dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana dalam Bidang Kedokteran Gigi**

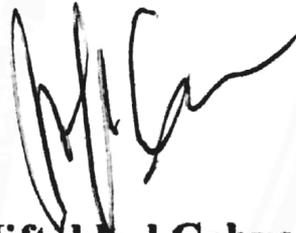
**Menyetujui,**

**Dosen Pembimbing I**



**drg. Fredy Mardyantoro, Sp.BM  
NIK. 2012088303181001**

**Dosen Pembimbing II**



**drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM  
NIP. 197708032010122001**

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



**drg. Kartika Andari Wulan, Sp.Pros  
NIP. 197906112009122003**

## **PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI**

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam 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 disertasi 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, 1 Juli 2018

Yang menyatakan,

Vicanuary Pirade

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanya bagi Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberi petunjuk dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Gelatin Ikan Patin (*Pangasius djambal*) terhadap Angiogenesis pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)” dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Dengan selesainya skripsi ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. drg. Setyohadi, MS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang
2. drg. Kartika Andari Wulan, Sp.Pros selaku ketua program studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
3. drg. Fredy Mardiyantoro, Sp.BM selaku pembimbing pertama, yang dengan baik memberikan arahan, masukan dan selalu bisa memotivasi anak-anak didiknya untuk segera menyelesaikan skripsi.
4. drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM selaku pembimbing kedua, yang dengan baik memberikan arahan dan masukan sehingga pembuatan skripsi ini bisa berjalan dengan lancar.
5. drg. Fidya, M.Si selaku penguji yang dengan baik memberikan saran dan masukan sehingga skripsi ini menjadi lebih baik
6. Segenap anggota TIM Pengelola Proposal Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya.

7. Mama, Papa dan adik tercinta Nata dan Alda serta keluarga besar yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan, semangat dan doa untuk menyelesaikan skripsi dengan tepat waktu.
8. Sahabat-sahabatku Cilla, Efa, Chintya dan Dean yang senantiasa mendukung dan memberi semangat dalam kondisi apapun. Terima kasih untuk segala hiburannya selama ini.
9. Teman-teman pejuang blok Sifa, Tiara, Dyan, Afifah dan Vena yang senantiasa memberikan masukan dan semangat. Terima kasih untuk semuanya.
10. Teman-teman BM Ceria yang saling menghibur, senantiasa bekerja sama, mendukung dan berbagi informasi untuk menyelesaikan skripsi ini bersama-sama.
11. Teman-teman seperjuangan Abscess Per14pikal (FKG 2014), semoga sukses bersama.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan proposal tugas akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk saran dan kritik demi perbaikan ke depan. Semoga Skripsi ini bisa memberikan manfaat baik bagi penulis sendiri maupun bagi dunia kedokteran gigi.

Malang, 24 Mei 2018

Penulis

Vicanuary Pirade

## ABSTRAK

Pirade, Vicanuary. 2018. Pengaruh Gelatin Ikan Patin (*Pangasius djambal*) Terhadap Angiogenesis Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya. Pembimbing : (1) drg. Fredy Mardiyantoro, Sp. BM (2) drg. Miftakhul Cahyati, Sp. PM

Pencabutan gigi merupakan tindakan bedah minor pada bidang kedokteran gigi yang melibatkan jaringan keras dan jaringan lunak rongga mulut tanpa menimbulkan rasa sakit atau komplikasi dan pada proses penyembuhan luka terjadi secara normal pasca pencabutan. Dalam proses penyembuhan luka terdapat proses angiogenesis, peningkatan proses angiogenesis ini dapat dipengaruhi oleh salah satu kandungan asam amino yaitu glisin, glisin banyak terdapat dalam gelatin salah satunya adalah gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan menggunakan metode *Post Test Only Randomized Control Group Design* secara *in-vivo* pada hewan coba. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang dibagi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol hari ke-3 (K3), 5 (K5), dan 7 (K7) serta kelompok perlakuan pemberian gelatin ikan patin 100% dan didekaputasi pada hari ke-3 (P3), 5 (P5), dan 7 (P7). Variabel penelitian ini adalah rata-rata jumlah pembuluh darah dari sediaan HPA dengan pengecatan HE. Analisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rata-rata jumlah angiogenesis antara kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke-7. Hasil rata-rata menunjukkan kelompok perlakuan hari ke-7 memiliki jumlah pembuluh darah tertinggi dibandingkan kelompok lain. Kesimpulan pada penelitian ini adalah gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) mempunyai pengaruh terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Kata Kunci : gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*), angiogenesis, pencabutan gigi

## ABSTRACT

Pirade, Vicanuary. 2018. The effect of patin fish (*Pangasius djambal*) gelatine in Increasing the Formation of Angiogenesis on white rat (*Rattus norvegicus*) after tooth extraction. Final Assignment. Faculty of Dentistry Brawijaya University. Supervisors : (1) drg. Fredy Mardiyantoro, Sp. BM (2) drg. Miftakhul Cahyati, Sp. PM

Tooth extraction is a minor surgical action in the field of dentistry, involving hard tissue and soft tissues of the oral cavity without causing any pain or complications and the wound healing process normally occurs after extraction. In the process of wound healing there is angiogenesis process, this angiogenesis process improvement can be influenced by one of the amino acid content of glycine, glycine is found in gelatin one of them is patin fish gelatine (*Pangasius djambal*). The purpose of this study was to determine the effect of catfish gelatin (*Pangasius djambal*) to angiogenesis on wound healing process after tooth extraction in white rat (*Rattus norvegicus*). This research is a pure experimental research using Post Test Only Randomized Control Group Design method in-vivo in animal try. This research was conducted by using 30 male white rats divided into 6 groups, 3-day control group (K3), 5 (K5), and 7 (K7) and 3-day treatment groups (P3), 5 (P5), and 7 (P7). The variable of this study is the average of the number of new blood vessels from HPA preparation with HE painting. Analysis using One-Way ANOVA test showed that there was significant differences mean of the number of new blood vessels between control and treatment group on day 7. The mean results showed the 7th day treatment group had the highest number of new blood vessels compared to the other groups. The conclusions of this study should that patin fish (*Pangasius djambal*) gelatin has the effect of increasing angiogenesis process in the healing process after tooth extraction in white rat (*Rattus norvegicus*).

*Keywords: Gelatin catfish (Pangasius djambal), angiogenesis, tooth extraction, male white rat*

## DAFTAR GAMBAR

No	Judul Gambar	Hal
2.1	Struktur Kimia Gelatin .....	21
2.2	Ikan Patin ( <i>Pangasius djambal</i> ) .....	26
2.3	Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	30
4.1	Desain Penelitian .....	34
4.2	Pembuluh Darah Pada Luka Pewarnaan HE Perbesaran 400x Menggunakan Mikroskop OlyVia .....	41
5.1	Gambaran Angiogenesis Pada Kelompok Kontrol 1 .....	52
5.2	Gambaran Angiogenesis Pada Kelompok Perlakuan 1 .....	52
5.3	Gambaran Angiogenesis Pada Kelompok Kontrol 2 .....	53
5.4	Gambaran Angiogenesis Pada Kelompok Perlakuan 2 .....	53
5.5	Gambaran Angiogenesis Pada Kelompok Kontrol 3 .....	54
5.6	Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Perlakuan 3 .....	54
5.7	Diagram Perbandingan Rata-rata Jumlah Pembuluh Darah Antara Interaksi Kelompok Kontrol dan Perlakuan dengan Lama Hari (H3, H5, dan H7) .....	56

## DAFTAR TABEL

No	Judul Tabel	Hal
2.1	Kegunaan Gelatin.....	25
2.2	Kandungan dalam Ikan Patin.....	27
2.3	Perbandingan Gelatin Ikan Patin.....	29
5.1	Hasil Penghitungan Rata-rata Jumlah Angiogenesis.....	55

## DAFTAR ISTILAH, SIMBOL, SINGKATAN

EGF : *Epithelial Growth Factor*

FGF : *Fibroblas Growth Factor*

HE : *Hematoksilin Eosin*

HPA : Histopatologi Anatomi

IL-1 : Interleukin-1

mRNA : Messenger Ribonucleic Acid

PDGF : *platelet – derived growth factor*

SPSS : Statistical Product and Service Solution

TGF-  $\beta$  : Transforming Growth Factor –  $\beta$

TNF : Tumor Necrosis Factor

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Uji Statistik.....	78
Lampiran 2 Proses Penelitian .....	85
Lampiran 3 <i>Ethical Clearance</i> .....	90
Lampiran 4 Surat Determinasi Ikan Patin ( <i>Pangasius djambal</i> ) .....	91

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Di bidang kedokteran gigi, tindakan pencabutan gigi merupakan suatu tindakan pembedahan yang sudah biasa dilakukan. Pencabutan gigi akan meninggalkan luka disekitar jaringan lunak dan lubang yaitu soket pasca pencabutan gigi (Gabryela, 2016). Komplikasi akibat pencabutan gigi dapat terjadi karena berbagai faktor dan bervariasi pula dalam hal yang dapat ditimbulkannya. Komplikasi pasca pencabutan gigi yang sering ditemukan adalah perdarahan, pembengkakan, rasa sakit, *dry socket*, fraktur, dan dislokasi mandibula (Randi Lande dkk, 2015). Perdarahan merupakan komplikasi yang paling sering terjadi setelah pencabutan gigi. Perdarahan ringan dari alveolar adalah normal apabila terjadi pada 12-24 jam pertama setelah pencabutan atau pembedahan gigi (Srigupta, A. 2004).

Perdarahan pasca pencabutan gigi bisa terjadi karena ada faktor lokal maupun faktor sistemik. Perdarahan sekunder ini terjadi akibat infeksi yang menghancurkan bekuan darah. Perdarahan dapat juga disebabkan karena adanya infeksi (Robinson, 2005). Komplikasi perdarahan pada tindakan pencabutan gigi harus segera ditangani agar tidak menimbulkan terhambatnya proses penyembuhan luka. Jika terjadi perdarahan ringan dalam kurun waktu 12 – 24 jam setelah dilakukan pencabutan gigi, dapat diatasi dengan dilakukan penekanan

pada oklusal dengan menggunakan kassa. Perdarahan dari gingiva dapat dikontrol dengan menjahit tepi luka. Apabila perdarahan bersumber dari tulang maka soket diisi dengan agen hemostasis lokal yaitu spons gelatin atau *oxidized cellulose gauze*, material yang dapat diabsorpsi, seperti gelfoam dan kemudian terakhir dijahit (Ganiswarna, 2007).

Proses penyembuhan luka terjadi meliputi proses-proses sebagai berikut, yaitu: koagulasi, inflamasi, proliferasi dan migrasi sel, angiogenesis, sintesis matriks, remodeling, dan kontraksi luka (Baker, 2000; Mann, 2006). Fase proliferasi merupakan fase perbaikan yang meliputi fibroplasia, sintesis kolagen, terbentuknya kapiler-kapiler darah yang dibentuk dari tunas endothelial yang disebut angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelialisasi (Kumar *et al*, 2005). Angiogenesis juga merupakan salah satu bagian dari proses penyembuhan luka, angiogenesis dapat ditandai dengan adanya pembentukan pembuluh darah baru bisa terjadi pada keadaan secara fisiologis dan bisa juga terjadi secara patologis, seperti proses pembentukan jaringan baru setelah cedera, pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru itu berasal dari kapiler-kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil disekitarnya (Sonny John, 2011).

Pada saat ini banyak cara yang bervariasi untuk penyembuhan luka salah satunya menggunakan spons gelatin atau *oxidized cellulose gauze*, material yang dapat diabsorpsi oleh tubuh (Ganiswarna, 2007). Gelatin merupakan derivat protein dari serat kolagen yang ada pada kulit, tulang, dan tulang rawan yang ada pada hewan. Susunan asam

aminonya hampir mirip dengan kolagen, dimana glisin sebagai asam amino utama dan merupakan  $2/3$  dari seluruh asam amino yang menyusunnya,  $1/3$  asam amino yang tersisa diisi oleh prolin dan hidroksiprolin (Chaplin, 2005). Gelatin dapat digunakan dalam bahan pembuat kapsul, pengikat tablet dan *pastilles*, gelatin sponge, *surgical powder*, *suppositories*, *medical research*, *plasma expander*, dan mikroenkapsulasi dalam bidang farmasi (Hermanianto, 2004). Gelatin memiliki kandungan asam amino glutamin dan arginin yang berperan penting dalam proses penyembuhan dan perbaikan jaringan dan juga digunakan oleh sel-sel inflamasi dalam luka untuk proliferasi dan sebagai sumber energi serta gelatin juga memiliki asam amino arginin efektif untuk penyembuhan luka dan fungsi imun (Douglas MacKay and Alan L. Miller, 2003).

Dalam suatu komoditas budidaya perikanan yang dapat dimanfaatkan sebagai gelatin salah satunya adalah ikan patin (*Pangasius djambal*) dan jenis bahan baku yang sudah banyak diteliti adalah gelatin dari tulang ikan dan kulit ikan, tulang ikan dan kulit ikan merupakan hasil limbah yang belum sempat dimanfaatkan secara maksimal (Agnes Triasih, 2013). Jenis ikan air tawar yang cukup banyak di Indonesia yaitu ikan patin (*Pangasius djambal*), ikan patin sendiri merupakan ikan air tawar asli dari Indonesia yang banyak tersebar di sebagian wilayah Sumatera dan Kalimantan (Meirinda, 2013). Limbah tulang ikan patin dapat diolah menjadi bahan baku pembuatan gelatin, dari hasil penelitian sebelumnya sudah banyak yang meneliti tentang gelatin terutama gelatin yang berasal dari bahan alam, ekstraksi gelatin dari tulang ikan merupakan usaha

pemanfaatan limbah industri pengolahan ikan yaitu seperti dari industri pengalengan dan filet (Junianto,dkk, 2006). Kandungan protein yang ada dalam ikan patin banyak mengandung asam amino, dimana asam amino tersebut memiliki jumlah yang lebih banyak dibandingkan gelatin komersial (Ratnasari dkk., 2013). Dalam asam amino terdapat glisin. Glisin dalam protein memiliki peran sebagai bahan pembentuk sel darah baru dan kolagen (Pujud Widodo dkk, 2016).

Dalam melakukan penelitian dengan menggunakan hewan coba, peneliti banyak menggunakan tikus wistar sebagai hewan coba. Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) adalah hewan coba yang dapat diperoleh dengan mudah dalam jumlah banyak, mempunyai respon yang cepat, memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia dan harganya relatif murah sehingga banyak digunakan sebagai sampel penelitian (Sihombing dan Raflizar, 2010).

Berdasarkan uraian diatas tentang percepatan penyembuhan dan keberadaan ikan patin (*Pangasius djambal*) yang banyak di Indonesia serta kandungan yang di miliki oleh ikan patin, peneliti ingin mengetahui mengenai pengaruh gelatin (*Pangasius djambal*) terhadap kecepatan proses angiogenesis pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) berpengaruh terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi pada tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*)?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain :

- a. Mengetahui jumlah pembuluh darah pada tikus putih yang diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada luka pasca pencabutan gigi pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh.
- b. Membandingkan jumlah pembuluh darah pada tikus putih yang tidak diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada luka pasca pencabutan gigi dengan jumlah pembuluh darah pada tikus putih yang diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*).

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Memberikan alternatif pengobatan di bidang kedokteran gigi mengenai penggunaan bahan hemostatik dari gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) guna penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pencabutan Gigi**

Pencabutan gigi merupakan suatu proses pengeluaran gigi dari alveolus, dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi. Pencabutan gigi juga merupakan suatu tindakan pembedahan yang melibatkan jaringan bergerak dan jaringan lunak dari rongga mulut, akses yang dibatasi oleh bibir dan pipi, dan selanjutnya dihubungkan atau disatukan oleh gerakan lidah dan rahang (Fitria Sultan, 2014).

Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan gigi tanpa rasa sakit dengan satu gigi utuh atau akar gigi dan meminimalisir terjadinya trauma terhadap jaringan pendukung gigi sehingga bekas pencabutan dapat sembuh dengan sempurna dan tidak menimbulkan masalah pasca operasi pada masa yang akan datang (Balaji, 2007). Dokter gigi harus bisa berusaha untuk melakukan pencabutan gigi secara ideal, dan untuk bisa mencapai hal tersebut dokter gigi harus mampu menyesuaikan teknik pencabutan giginya agar bisa menangani kesulitan-kesulitan selama pencabutan dan bisa menangani kemungkinan komplikasi dari tiap pencabutan gigi yang dapat terjadi (Balaji, 2007).

##### **2.1.1 Indikasi dan Kontraindikasi Pencabutan Gigi**

Ada berbagai alasan dilakukannya pencabutan gigi salah satunya adalah karena karies gigi yang sudah tidak dapat dipertahankan lagi, terdapat beberapa indikasi gigi yang perlu

dilakukan pencabutan gigi, yaitu karies gigi yang sudah tidak dapat dipertahankan, nekrosis pulpa, alasan orthodontik, gigi Impaksi, gigi yang mengalami malposisi, gigi yang berada dalam garis fraktur, estetik (Peterson, 2003). Pada beberapa kondisi, terdapat kontraindikasi dalam pencabutan gigi biasanya dalam kondisi kontraindikasi tersebut gigi tidak boleh dicabut hingga masalah tersebut diselesaikan. Kontraindikasi pencabutan gigi dapat dibagi menjadi 2 yaitu faktor lokal dan faktor sistemik (Peterson, 2003). Faktor local, yaitu gigi yang berada dalam lokasi disekitar area tumor, pasien yang mengidap keradangan akut (Peterson, 2003) dan terdapat juga faktor sistemik, yaitu diabetes militus, leukemia, haemorrhagic purpura, hemophilia, anemia, penyakit jantung, hipertensi tinggi juga, penyakit ginjal (nephritis), masa kehamilan pada trimester kedua, mental yang tidak stabil (Peterson, 2003).

### **2.1.2 Komplikasi**

Terdapat beberapa komplikasi yang dapat terjadi setelah dilakukan prosedur pencabutan gigi, yaitu perdarahan, *dry socket*, osteomyelitis, bengkak, rasa sakit, ekimosis dan dislokasi.

Perdarahan sesudah pencabutan gigi dihentikan dengan memberikan tekanan pada daerah yang mengalami pendarahan menggunakan tampon yang digigit selama 10-15 menit. Suturing (penjahitan) juga dapat dilakukan untuk mengatasi pendarahan setelah pencabutan (Gabryela, 2016). Perdarahan yang berlebihan termasuk komplikasi pencabutan gigi yang banyak terjadi, oleh karena itu harus dilakukan anamnesis sebelum melakukan pencabutan gigi secara cermat untuk mencari adanya riwayat perdarahan sebelum melakukan

pencabutan gigi. Harus diperhatikan secara khusus hubungan waktu antara perdarahan dengan lamanya pencabutan (trauma jaringan) dan banyaknya perdarahan dan pemeriksaan laboratorium harus dilakukan. Bila pasien memiliki riwayat perdarahan pasca pencabutan maka lebih baik jika membatasi jumlah gigi yang akan dicabut pada kunjungan pertama dan menjahit jaringan lunak serta selalu memonitoring penyembuhan pasca pencabutan gigi (Lucky Riawan, 2002).

Perdarahan pasca operasi pencabutan gigi juga dapat terjadi karena pasien tidak mematuhi instruksi dokter atau sebab lain yang harus segera ditemukan. Karena pada kebanyakan kasus perdarahan pasca pencabutan gigi tidak timbul dari soket tetapi berasal dari jaringan lunak yang berada disekitarnya, maka selanjutnya pasien diinstruksikan untuk menggigit tampon selama 5 menit setelah penjahitan. Bila perdarahan belum dapat teratasi maka kedalam soket gigi dapat dimasukkan preparat *foam gelatin* atau fibrin (surgicel, kalsium alginat) setelah itu pasien diinstruksikan untuk menggigit tampon dan kemudian dievaluasi kembali dan bila tetap tidak dapat diatasi sebaiknya segera dirujuk ke rumah sakit terdekat untuk memperoleh perawatan lebih intensif lagi (Lucky Riawan, 2002).

*Dry socket* merupakan rasa sakit *post operative* di dalam dan sekitar alveolus, yang rasa sakitnya bertambah parah sekitar pada hari pertama hingga ketiga setelah pencabutan gigi, diikuti dengan disintegrasi pembekuan darah total maupun parsial, dengan atau tanpa bau mulut. Penyebab dari *dry socket* umumnya adalah infeksi pada luka setelah pencabutan gigi (Gabryela, 2016).

Osteomyelitis merupakan kondisi yang cukup jarang terjadi, umumnya terjadi pada pasien yang kurang sehat secara sistemik, dan secara klinis terjadi kenaikan temperature dan rasa sakit yang parah. Perawatan osteomyelitis dapat dilakukan dengan drainase pus, penggunaan antibiotik dan pengambilan sequestra setelah infeksi akut telah ditangani (Gabryela, 2016).

Terjadinya bengkak, rasa sakit dan adanya lecet yang dapat terjadi pada saat pencabutan, oleh karena itu penting bagi operator untuk memahami teknik pencabutan yang baik agar keadaan ini tidak bertambah parah. Penggunaan alat yang salah, seperti penggunaan alat yang tajam, dapat memperparah kondisi bengkak dan memberikan rasa tidak nyaman bagi pasien (Gabryela, 2016).

Dislokasi dibagi menjadi dua, yaitu dislokasi dari gigi yang berdekatan dan silokasi dari sendi temporo mandibula. Dislokasi dari gigi yang berdekatan selama pencabutan ini dapat dihindari dengan menggunakan elevator yang tepat dan sebagian besar tekanan dititik beratkan pada septum interdental (Lucky Riawan, 2002). Sedangkan dislokasi dari sendi temporo mandibular dapat terjadi pada pasien dengan riwayat dislokasi rekuren tidak boleh dikesampingkan. Komplikasi ini pada pencabutan dapat dicegah bila pembukaan rahang bawah tidak sampai maksimal dan bila rahang bawah dipegang (fiksasi) dengan baik oleh operator selama pencabutan (Lucky Riawan, 2002).

## **2.2 Luka**

### **2.2.1 Definisi Luka**

Luka merupakan keadaan dimana kontinuitas jaringan rusak oleh karena trauma dari benda tajam ataupun benda tumpul, perubahan suhu, kimiawi, listrik, atau radiasi. Ketika jaringan mengalami kerusakan karena luka tersebut, maka tubuh akan berusaha untuk memperbaiki jaringan yang rusak tersebut melalui mekanisme penyembuhan luka (Vinna, 2011). Luka adalah kerusakan kontinuitas jaringan atau kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh lain (Kozier, 2010).

### **2.2.2 Proses Penyembuhan Luka**

Tubuh yang sehat mempunyai kemampuan alami untuk melindungi dan mamulihkan dirinya. Peningkatan aliran darah ke daerah yang rusak, membersihkan sel dan benda asing serta perkembangan awal seluler bagian dari proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan terjadi secara normal tanpa bantuan, walaupun beberapa bahan perawatan dapat membantu untuk mendukung proses penyembuhan. (Taylor ,2000).

Penyembuhan luka adalah suatu proses pembentukan jaringan kembali seperti bentuk semula atau dengan kata lain perbaikan jaringan yang rusak atau mati oleh jaringan baru yang sehat melalui proses regenerasi dan organisasi (Lawler et al, 2002). Perbaikan atau penyembuhan luka adalah usaha tubuh untuk mengembalikan arsitektur dan fungsi suatu jaringan yang cedera.

### **2.2.3 Tahap-tahap Penyembuhan Luka**

Pada saat terjadi kerusakan jaringan pada tubuh, maka tubuh akan berusaha untuk memperbaiki jaringan yang rusak tersebut melalui mekanisme penyembuhan luka. Penyembuhan luka secara umum dibagi menjadi 4, yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasif, dan fase remodeling.

Fase hemostasis merupakan fase yang terjadi setelah luka terjadi, pada fase ini terjadi respon dari komponen vaskular berupa vasokonstriksi pembuluh darah dan hemostasis. Proses ini berlangsung sangat cepat hanya berlangsung 5-10 menit lalu proses ini diikuti oleh proses selanjutnya yaitu fase inflamasi (Mackay&Miler, 2003).

Fase inflamasi merupakan fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai pada hari kelima, pada fase ini tampak kemerahan, pembengkakan, adanya rasa hangat disertai dengan rasa nyeri. Berdasarkan waktu terjadinya luka, fase inflamasi dibagi menjadi dua yaitu peradangan akut dan peradangan kronis. Peradangan akut terjadi segera setelah adanya jejas, berlangsung secara singkat beberapa jam hingga beberapa hari. Respon akut ini ditandai dengan adanya eksudasi sel plasma yang keluar bersama dengan sel-sel limfosit dan makrofag (Lawler *et al*, 2002).

Peradangan kronis merupakan kelanjutan dari peradangan akut, yang secara histologis ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi yang terdiri dari infiltrasi sel radang kronis (monosit, limfosit, dan sel plasma), proliferasi pembuluh darah muda, dan proliferasi fibroblas (Lawler *et al*, 2002).

Fase proliferasi merupakan fase yang dimulai dari hari ke 5-21 pasca terjadinya trauma. Fase proliferasi merupakan fase perbaikan yang meliputi fibroplasia, sintesis kolagen, terbentuknya kapiler-kapiler darah yang dibentuk dari tunas endothelial yang disebut angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelialisasi (Kumar *et al*, 2005).

Fase remodeling merupakan fase yang dimulai pada minggu ketiga setelah terjadinya luka dan akan berakhir hingga kurang lebih 12 bulan. Pada fase ini terjadi penyempurnaan jaringan yang baru menjadi jaringan yang kuat dan bermutu. Oleh sebab itu kebutuhan metabolik menurun, maka kapiler juga mulai menurun. Dapat disebabkan oleh faktor sitokin dan *growth factor* sehingga matriks kolagen mengalami degradasi, resintesis, reorganisasi dan distabilkan oleh molekul crosslinking menjadi *scar*. Fibroblas sudah mulai menghilang dan kolagen tipe I diganti oleh kolagen tipe III (Miloro *et al*, 2004).

#### **2.2.4 Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi**

Proses penyembuhan luka pencabutan gigi pada dasarnya tidak berbeda jauh dengan penyembuhan luka pada bagian tubuh lainnya (Astika, 2012). Pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi terdapat 5 tahap yang merupakan bentuk respon tubuh terhadap luka.

Pada tahap pertama, segera setelah pencabutan gigi terjadi pendarahan pada soket giginya dan diikuti oleh terbentuknya bekuan darah yang terdiri dari sel darah merah dan sel darah putih dengan rasio yang sama seperti yang ada dalam sirkulasi darah (Astika, 2012; Peterson, 2003).

Pada tahap kedua, pada hari ke-4 sampai 5 terjadi aktivitas dimulai dari tepi bekuan darah, fibroblas, dan endotel masuk ke tengah dari tepi soket gigi. Kemudian perubahan tersebut diikuti oleh kegiatan sel-sel neutrofil, makrofag, dan osteoklas, untuk menghilangkan sel-sel yang nekrotik, serpihan tulang, atau fragmen tulang yang tajam (Astika, 2012; Peterson, 2003).

Pada tahap ketiga, pada hari ke-7 epitel akan tumbuh menutupi permukaan soket gigi lalu diikuti penurunan jumlah dari sel radang dan disertai peningkatan jumlah dari jaringan ikat (Astika, 2012; Peterson, 2003).

Pada tahap keempat, hari ke 10 hingga ke 15 tepi bagian soket gigi akan mulai terbentuk osteoid dan immature bone (Astika, 2012; Peterson, 2003).

Tahap terakhir, pada minggu ke-3 hingga ke-6 pembentukan jaringan tulang primer pada keseluruhan soket gigi (Astika, 2012; Peterson, 2003).

### **2.3 Agent Hemostatik**

Agent Hemostatik atau obat hemostatik merupakan obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi adanya perdarahan yang abnormal. Terdapat dua jenis obat-obatan hemostatik yaitu obat hemostatik lokal dan obat hemostatik sistemik (Ikramullah Mahmuddin, 2015).

Hemostatik lokal, berdasarkan mekanisme hemostasisnya dapat dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu hemostatic serap, astrigen, koagulan, vasokonstriktor.

Hemostatik serap merupakan hemostatik yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan dengan pembentukan suatu bekuan darah buatan atau menerikan jala serat-serat yang mempermudah pembekuan bila diletakkan langsung pada permukaan yang berdarah. Dengan berkontak pada permukaan asing, trombosit akan pecah dan membebaskan faktor yang memulai proses pembekuan darah (Ganiswarna, 2005).

Hemostatik golongan ini berguna untuk mengatasi perdarahan kecil saja misalnya kapiler. Termasuk dalam golongan ini antara lain:

1. *Spons* gelatin

*Spons* gelatin dan oksisel dapat digunakan untuk menutup luka dan akan diserap. penyerapan sempurna memerlukan waktu 6 jam.

2. Oksisel (selulosa oksida) Selulosa oksida dapat mempengaruhi regenerasi tulang. Selain itu dapat menghambat epitelisasi.
3. Busa fibrin insani (human fibrin foam) (Ganiswarna, 2007).

Astringen merupakan zat yang bekerja dengan mengendapkan protein darah sehingga perdarahan dapat dihentikan. Kelompok ini digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler. Termasuk dalam golongan ini yaitu :

1. Feri klorida
2. Nitras argenti
3. Asam tanat (Ganiswarna, 2007).

Koagulan digunakan secara lokal menimbulkan hemostatis dengan dua cara yaitu dengan mempercepat perubahan protrombin menjadi trombin dan secara langsung menggumpalkan fibrinogen (Ganiswarna, 2007).

Vasokonstriktor epinefrin dan norepinefrin mempunyai efek vasokonstriksi yang dapat digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler suatu permukaan. Cara penggunaannya dengan menoleskan kapas yang telah dibasahi dengan larutan vasokonstriktor 1:1000 tersebut pada permukaan yang berdarah (Ganiswarna, 2007).

Hemostatik sistemik juga dapat dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu faktor *antihemofilik (factor VIII)* dan *cryoprecipitated antihemophilic factor*, kompleks *factor IX*, desmopresin, vitamin K, asam aminokaproat, asam traneksamat.

faktor *antihemofilik (factor VIII)* dan *cryoprecipitated antihemophilic factor*, kedua zat ini bermanfaat untuk mencegah atau mengatasi perdarahan pada penderita hemofilia A. Selain untuk pasien hemofilia A, *cryoprecipitated antihemophilic factor* juga untuk pasien *von willebrand*, penyakit hereditas yang selain terdapat defisiensi faktor VIII juga terdapat gangguan suatu *factor* plasma yaitu kofaktor ristocetin yang penting untuk adhesi trombosit dan stabilitas kapiler (Ganiswarna, 2007).

Kompleks *factor IX* merupakan sediaan yang mengandung *factor II, VII, IX, dan X*, serta sejumlah kecil protein plasma lain dan digunakan untuk pengikatan hemofilia B (Ganiswarna, 2005).

Desmopresin merupakan obat yang diindikasikan untuk hemostatik jangka pendek pada pasien dengan defisiensi faktor VIII

yang ringan sampai sedang dan pada pasien penyakit von Willebrand tipe 1 (Ganiswarna, 2007).

Vitamin K sebagai hemostatik memerlukan waktu untuk dapat menimbulkan efek sebab vitamin K harus merangsang pembentukan factor-faktor pembekuan darah lebih dahulu (Ganiswarna, 2007).

Asam aminokaproat bekerja dengan menghambat mekanisme fibrinolitik. Hanya digunakan untuk mengatasi perdarahan fibrinolisis berlebihan yang bukan disertai DIC (Ganiswarna, 2007).

Asam Traneksamat mekanisme kerja asam traneksamat dengan menghambat proses fibrinolitik (Ganiswarna, 2007).

### **2.3.3 Fisiologis Pembekuan Darah**

Pada saat terjadi perdarahan, secara alami tubuh akan merespon dengan terjadinya mekanisme hemostatik untuk menghentikan perdarahan tersebut. Pada saat terjadinya trauma, platelet, faktor pembekuan darah dalam plasma, dan dinding pembuluh darah berinteraksi untuk menutup kebocoran pada pembuluh darah. Pembuluh darah yang rusak akan berkonstriksi untuk melepaskan endotelin dan platelet yang akan beragregasi pada daerah luka dan menarik platelet lain untuk menutup bocoran dengan sumbatan platelet. Waktu yang diperlukan untuk menutup luka tersebut disebut waktu perdarahan yang berkisar pada 2-4 menit. Selanjutnya, sistem koagulasi akan memproduksi fibrin yang saling berikatan silang yang membentuk bekuan fibrin atau trombus yang memperkuat proses penutupan luka. Proses rekanalisasi pembuluh

darah dapat dilakukan melalui fibrinolisis (Ikramullah Mahmuddin, 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Monalisa dkk (2012), daging ikan patin (*P. Pangasius*) mengandung 14 asam amino antara lain: histidin, valin, leusin, isoleusin, metionin, treonin, lisin, arginin, serin, glisin, tirosin, alanin, aspartat dan glutama.

## **2.4 Angiogenesis**

Pembentukan pembuluh darah baru dapat melalui vaskulogenesis atau angiogenesis. Vaskulogenesis dan angiogenesis merupakan dua aspek yang berbeda dari pembentukan pembuluh darah baru. Pada embrio, vaskulogenesis berarti diferensiasi angioblas (prekursor sel endotel) ke dalam pulau-pulau darah, yang kemudian bergabung untuk membentuk sistem kardiovaskular primitif atau vaskularisasi organ-organ endoderm. Angiogenesis juga dibutuhkan untuk vaskularisasi organ ektoderm atau organ mesenkim, dan pada post-natal dibutuhkan pada proliferasi endometrium dan penyembuhan luka (Sonny John, 2011).

Angiogenesis merupakan suatu proses biologik kompleks yang terjadi pada embriogenesis dan pada berbagai keadaan fisiologik maupun patologik orang dewasa. Pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler-kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya. (Sonny John, 2011).

Pembuluh darah kapiler yang terdiri atas sel-sel endotel dan perisit. Kedua jenis sel ini memuat seluruh informasi genetik untuk membentuk pembuluh darah dan cabang-cabangnya serta seluruh

jaring-jaring kapiler. Molekul-molekul angiogenik khas akan mendorong terjadinya proses ini, tetapi ada pula molekul-molekul penghambat bersifat khusus untuk menghentikan proses angiogenesis. Molekul-molekul dengan fungsi yang berlawanan tersebut nampaknya seimbang dan serasi dalam bekerja terus-menerus mempertahankan suatu sistem pembuluh darah kecil yang konstan (Sonny John, 2011).

Pada kehidupan post-natal, angiogenesis merupakan suatu peristiwa penting dalam reproduksi (siklus menstruasi), penyembuhan luka, pertumbuhan tumor, dan kelainan patologis lainnya. Pada penyembuhan luka, kapiler-kapiler baru akan membawa metabolit-metabolit vital seperti asam amino dan oksigen menuju sel-sel luka yang terlibat dalam suatu rangkaian kompleks dari proses perbaikan luka tersebut (Sonny John,2011).

Faktor-faktor angiogenesis juga membutuhkan molekul-molekul adhesi sel endotel dalam proses terjadinya angiogenesis. Akumulasi berbagai bukti menunjukkan bahwa integrin reseptor adhesi sel endotel yang berhubungan dengan peradangan dan penyembuhan luka terlibat dalam proses angiogenesis (Sonny John,2011).

Angiogenesis dikontrol oleh berbagai faktor yang memulai, mengontrol, dan mengakhiri proses yang mempunyai banyak tahap dan rumit. Faktor-faktor tersebut meliputi: (1) faktor pertumbuhan, (2) matriks ekstrasel, (3) molekul adhesi sel, dan (4) berbagai faktor angiogenesis lainnya (Sonny John, 2011).

### **2.4.1 Proses Angiogenesis**

Beberapa rangkaian proses angiogenesis pada umumnya, meliputi: (1) vasodilatasi dan kongesti vascular, (2) elongasi pembuluh darah berhubungan dengan perkembangan varikosa, sinus, atau perubahan struktur pilinan, (3) disolusi membran basal pembuluh darah, (4) pertunasan endotel ke dalam jaringan sekitarnya, (5) migrasi distal dari endotel menghadap sumber angiogenik, dengan mitosis proksimal, (6) proliferasi sel endotel, (7) pembentukan lumen (kanalisasi), melalui mekanisme intersel dan intrasel, (8) anastomosis dengan tunas endotel lainnya dan pembentukan simpul, (9) perkembangan sirkulasi, (10) maturasi dan evolusi saluran-saluran dengan segmen-segmen arteri dan vena (Sonny John,2011).

### **2.4.2 Stimulator Angiogenesis**

Mekanisme angiogenesis secara umum dapat dibagi dalam tiga fase, yaitu inisiasi, proliferasi, dan maturasi. Pada awalnya, stimulator angiogenik seperti faktor pertumbuhan atau sitokin dilepaskan dari sel-sel radang dan/atau tumor. Terdapat banyak stimulator potensial angiogenesis yang sudah diidentifikasi, seperti basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), dan vascular endothelial growth factor (VEGF), yang dilepaskan dari berbagai tumor atau sel radang.

Faktor-faktor ini merangsang proliferasi dan sifat invasif sel vaskular, dengan demikian merangsang pertumbuhan pembuluh darah. Faktor-faktor pertumbuhan dan stimulator angiogenik lainnya yang berikatan dengan matriks ekstrasel dapat juga dilepaskan pada proteolisis matriks, yang merupakan bagian fase invasi. Reseptor-

reseptor sel vaskular untuk bFGF, TGF- $\alpha$ , dan VEGF merupakan reseptor transmembran spesifik yang difosforilasi dalam residu-residu tirosin pada ligasi. Peristiwa ini memulai aliran transduksi sinyal yang memberikan adanya perubahan dalam ekspresi gen (Sonny John,2011).

## **2.5 Gelatin**

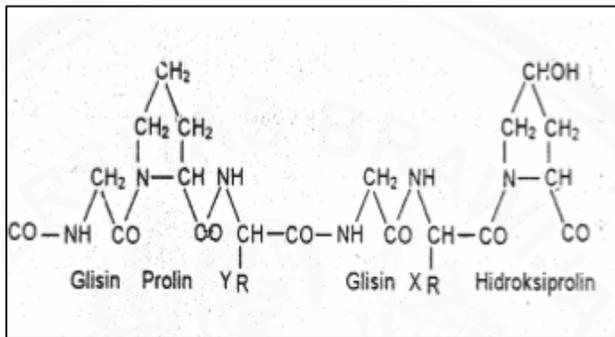
### **2.5.1 Gelatin**

Gelatin merupakan derivat protein dari serat kolagen yang ada pada kulit, tulang, dan tulang rawan yang ada pada hewan. Susunan asam aminonya, dimana glisin sebagai asam amino utama dan merupakan 2/3 dari seluruh asam amino yang menyusunnya, 1/3 asam amino yang tersisa diisi oleh prolin dan hidroksiprolin (Chaplin, 2005). Pada prinsipnya gelatin dapat dibuat dari bahan yang kaya akan kolagen seperti kulit sapi, babi maupun hewan lainnya. Akan tetapi, apabila dibuat dari kulit sapi atau hewan besar lainnya, proses produksi lebih lama dan membutuhkan air pencuci/ bahan penetral yang lebih banyak, sehingga kurang berkembang karena memerlukan investasi besar sehingga dengan sendirinya harga gelatin relatif mahal (M Said et al., 2009).

Kandungan protein kolagen yang terdapat dalam kulit hewan dipengaruhi oleh umur, semakin bertambah umur hewan maka protein kolagennya semakin bertambah dan serabut kolagennya semakin kuat (M.Sompie et al, 2012).

Asam-asam amino yang saling terikat melalui ikatan peptida membentuk gelatin. Pada gambar dapat dilihat susunan asam amino

gelatin berupa Gly-X-Y dimana X umumnya asam amino prolin dan Y umumnya asam amino hidroksiprolin. Tidak terdapatnya triptofan pada gelatin menyebabkan gelatin tidak dapat digolongkan sebagai protein lengkap (Grobben et al, 2004).



Gambar 2.1 Struktur Kimia Gelatin (Grobben, et al. 2004).

## 2.5.2 Tipe Gelatin

Ditinjau dari proses pembuatannya, gelatin terbagi menjadi dua tipe, yaitu tipe A dan tipe B. Dalam pembuatan gelatin tipe A, bahan baku diberi perlakuan perendaman dalam larutan asam sehingga proses ini dikenal dengan sebutan proses asam. Sedangkan dalam pembuatan gelatin tipe B, perlakuan yang diaplikasikan adalah perlakuan basa. Proses ini disebut proses alkali (Junianto dkk, 2006).

## 2.5.3 Bahan Baku Gelatin

Bahan baku yang biasanya digunakan pada proses asam adalah tulang dan kulit hewan, sedangkan bahan baku yang biasa digunakan pada proses basa adalah tulang dan kulit jangat sapi. Ikan yang dapat digunakan kulitnya untuk produksi gelatin antara lain: tuna, hiu, kurisi, salmon, patin, pari, mas, baung, kakap, dan lain-lain,

sedangkan yang telah diteliti dan dapat tulangnya juga dapat dimanfaatkan untuk produksi gelatin yaitu ikan mackerel, kakap merah, kurisi, nila, patin, lele, kerapu, *blue whiting* (sejenis ikan kod), beloso, dan ikan gelik (Yoni Atma, 2016). Menurut Wiyono (2001), gelatin ikan termasuk kategori gelatin tipe A.

Proses perubahan kolagen menjadi gelatin melibatkan tiga perubahan berikut:

1. Pemutusan sejumlah ikatan peptida untuk memperpendek rantai
2. Pemutusan atau pengacauan sejumlah ikatan cAMP antar rantai
3. Perubahan konfigurasi rantai

Gelatin mudah larut pada suhu 71,1 derajat celcius dan cenderung membentuk gel pada suhu 48,9 derajat celcius (Junianto dkk, 2006). Sedangkan pemanasan yang dilakukan untuk melarutkan gelatin sekurang-kurangnya 49 derajat celcius atau biasanya pada suhu 60 – 70 derajat celcius (Montero, et al, 2000 dikutip oleh Junianto dkk, 2006). Gelatin banyak digunakan dalam industri pangan dibandingkan dengan hidrokoloid yang lain karena keunikan dan sifat fungsionalnya yang luas untuk aplikasi dalam berbagai industri dan untuk meningkatkan protein pada bahan pangan (M.Sompie, 2012). Gelatin sangat penting dalam diversifikasi bahan makanan karena nilai gizinya yang tinggi terutama kadar protein khususnya asam amino dan rendahnya kadar lemak (Wulandari, 2006).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Trakul Prommajak dan Patcharin Raviyan (2013), telah didapatkan beberapa hasil, yaitu terdapat kekuatan gel, viskositas, sifat viskoelastisitas.

Kekuatan gel dari gelatin ikan patin adalah  $513.75 \pm 10.06$  g, lebih tinggi dari gelatin tulang sapi ( $P < 0.05$ ) yang memiliki kekuatan gel dari  $465.76 \pm 15.38$  g. Jenis ikan itu sendiri akan mempengaruhi kekuatan gel gelatin. (Trakul Prommajak dan Patcharin Raviyan, 2013). Secara teoritis, gelatin yang diperoleh dari ikan tropis cenderung memiliki kekuatan gel yang lebih tinggi dari ikan air dingin karena kolagen yang dihasilkan dari ikan tropis umumnya lebih stabil bila dibandingkan dengan kolagen dari ikan air dingin (Gilsenan, et al, 2000).

Viskositas gelatin yang diperoleh dari ikan patin pada semua Ph yang diteliti lebih tinggi dibandingkan dengan gelatin tulang sapi, diterima pada pH 5 dan 8. (Trakul Prommajak dan Patcharin Raviyan, 2013). Viskositas rata-rata gelatin ikan  $3.88 \pm 0.66$  cP dan lebih tinggi dibandingkan dengan gelatin sapi yang ditemukan  $3.16 \pm 0.33$  cP ( $P < 0,05$ ) (Schrieber and Gareis, 2007). Viskositas tinggi dari gelatin ikan ditunjukkan untuk menjadi properti layak untuk produksi film gelatin dan stabilisasi emulsi makanan (Baziwane dan Dia, 2003).

Sifat viskoelastisitas selama pendinginan hasilnya adalah sesuai dengan hasil kekuatan gel dan kekerasan dalam analisis profil tekstur yang gelatin disimpan pada 2 derajat celcius selama 16-18 jam. Namun, ketika suhu meningkat, modulus elastisitas dan modulus kental dari gelatin ikan menurun pada tingkat yang lebih tinggi

daripada gelatin sapi. (Trakul Prommajak dan Patcharin Raviyan, 2013).

#### **2.5.4 Manfaat dan Fungsi Gelatin**

Pada industri pangan banyak memanfaatkan gelatin, antara lain dalam produk yang memerlukan pembentukan busa (*whipping agent*), biasanya pada pembuatan es krim, dan gelatin juga bisa berfungsi sebagai stabilizer (Agnes Triasih, 2013). Gelatin digunakan sebagai bahan makanan, yang berfungsi sebagai penambah rasa enak, dengan kandungan lemak yang rendah, sehingga dapat mengurangi energi yang dikonsumsi tubuh tanpa ada pengaruh yang negatif, selain itu gelatin ikan memiliki manfaat dalam fotografi, karena mempunyai kekuatan gel yang baik dan sensitif terhadap cahaya pada aplikasi foto (Agnes Triasih, 2013).

Penggunaan gelatin dalam bidang farmasi salah satunya sebagai *gelling agent* dalam sediaan gel. Gelatin sebagai *gelling agent* memiliki sifat tidak toksik, fleksibel dengan bahan-bahan yang lain, memiliki kekuatan untuk membentuk gel dengan baik, memiliki absorptivitas air yang baik, kadar transmisi uap air yang optimal, dan memiliki sifat antiseptik dan biodegradability, selain itu memiliki aktivitas sebagai penginduksi hemostasis pada perdarahan luka (Balakrishnan et al., 2005).

Gelatin mengandung asam amino yang biasa terdapat pada protein kecuali triptopan dan sistein, tetapi terkadang keduanya terdapat dalam jumlah kecil (Taylor, 2010)

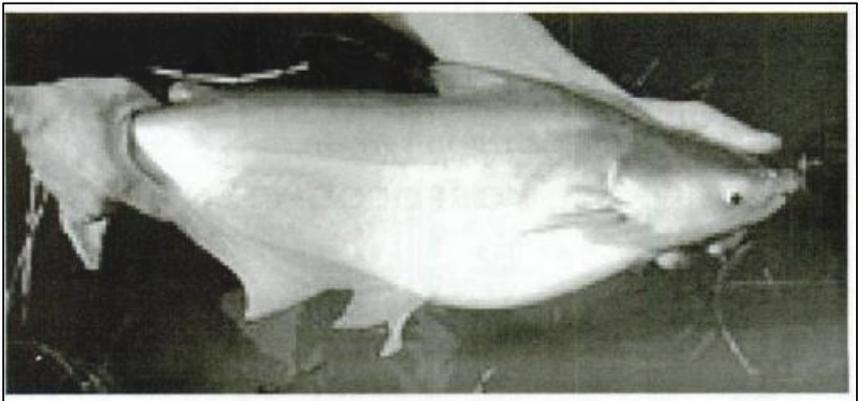
Tabel 2.1 Kegunaan Gelatin (Fatimah, 2008)

<i>Aplikasi</i>	<i>Kegunaan</i>
<i>Produk pangan</i>	Sebagai zat pengental, penggumpal, membuat produk menjadi elastis, pengemulsi, penstabil, pembentuk busa, menghindari sineresis, pengikat air, memperbaiki konsistensi, pelapis tipis, pemer kaya gizi.
<i>Daging olahan</i>	Untuk meningkatkan daya ikat ait, konsistensi dan stabilitas produk, sosis, kornet, ham, dll.
<i>Susu olahan</i>	Untuk memperbaiki tekstur, konsistensi, dan stabilitas produk serta menghindari sneresis pada yoghurt, es krim, susu asam, keju cottage, dll
<i>Minuman</i>	Sebagai penjernih sari buah (juice), bir, dan wine
<i>Farmasi</i>	Pembungkus kapsul atau tablet obat
<i>Kosmetik (khususnya produk-produk emulsi)</i>	Digunakan untuk menstabilkan emulsi pada sampo, penyegar dan pelindung kulit (lotion/cream), sabun (terutama yang cair), lipstick, cat kuku, busa cukur, krim pelindung sinar matahari, dll.
<i>Film</i>	Membuat film menjadi lebih sensitive

## 2.6 Ikan Patin

### 2.6.1 Taksonomi dan Morfologi Ikan Patin

Ikan patin merupakan ikan yang hidup diperairan tawar yang memiliki ciri-ciri umum tidak bersisik, tidak memiliki banyak duri, kecepatan tumbuhnya relatif cepat, dapat diproduksi secara massal dan memiliki peluang pengembangan skala industri (Susanto, 2009). Di Indonesia, ada dua macam ikan patin yang dikenal yaitu patin lokal (*Pangasius pangasius*) atau sering pula disebut jambal (*Pangasius djambal*) dan patin Bangkok atau patin Siam (*Pangasius hypophthalmus* sinonim *P. Sutchi*).



Gambar 2.2 Ikan Patin (*Pangasius djambal*) (Ghufran, 2010).

Secara taksonomi, klasifikasi ikan patin adalah sebagai berikut :

Filum	: <i>Chordata</i>
Klas	: <i>Pisces</i>
Ordo	: <i>Siluriformes</i>

Famili : *Pangasidae*  
 Genus : *Pangasiuse*  
 Spesies : *Pangasius djambal* (Ghufran, 2010).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Maghfiroh (2000), diketahui banyak mengandung komposisi dan kadar yang air, protein, abu, dan lemak yang mempunyai peran masing masing dan mempunyai jumlah kadar yang berbeda beda. Berikut ini komposisi dan kadar dari daging ikan patin segar, yaitu :

Table 2.2 Kandungan dalam ikan Patin (Maghfiroh, 2000).

Komposisi	Kadar (%)
Air	82,22
Protein	14,53
Abu	0,74
Lemak	1,09

Ikan patin memiliki bentuk tubuh memanjang, berwarna putih perak dengan punggung berwarna kebiruan. Ikan patin tidak memiliki sisik, kepala ikan patin relatif kecil dengan mulutnya terletak diujung kepala agak ke bawah. Hal ini merupakan ciri khas golongan catfish. Panjang tubuhnya dapat mencapai 120 cm. Pada Sudut mulutnya terdapat dua pasang kumis pendek yang berfungsi sebagai peraba. Sirip punggung ikan patin memiliki sebuah jari-jari keras yang

berubah menjadi patil yang besar dan bergerigi di belakangnya, sedangkan jari-jari lunak pada sirip punggungnya terdapat 6 – 7 buah (Kordi, 2005).

### **2.6.2 Sifat – Sifat Biologis Ikan Patin**

Ikan Patin termasuk hewan yang beraktifitas pada malam hari atau nocturnal. Selain itu, patin juga suka bersembunyi di dalam liang-liang di tepi sungai habitat hidupnya. Ikan ini termasuk ikan demersal atau ikan dasar. Secara fisik memang dari bentuk mulut yang lebar persis seperti ikan demersal lain seperti ikan lele dan ikan gabus. Habitatnya di sungai-sungai besar dan muara-muara sungai yang tersebar di Indonesia, India, dan Myanmar. Tidak hanya itu ikan patin juga sulit memijah di kolam atau wadah pemeliharaan dan termasuk pula ikan yang kawin musiman sehingga pemijahannya dilakukan secara buatan serta hanya memijah sekali setahun pada musim hujan (November-Maret) (Amri, 2007).

### **2.6.3 Perbandingan Gelatin Ikan**

Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Ratnasari *et al.*, 2013 yang membandingkan gelatin yang terkandung dalam ikan air tawar antara lain ikan patin (*pangas catfish*), ikan lele Asia ekor merah (*Asian redbtail catfish*), ikan nila (*nile tilapia*), ikan *snakehead murrel* (*striped snakehead*) dengan gelatin komersial, dimana ikan patin (*pangas catfish*) terdapat kandungan protein yang cukup tinggi.

Terdapat beberapa perbandingan dibawah ini antara gelatin ikan patin dan gelatin komersial.

Table 2.3 Perbandingan Gelatin ikan Patin (Ratnasari *et al*, 2013).

Komposisi	Gelatin Ikan patin	Gelatin Kormesial
Kelembaban	2,840±0,003	4,543±0,07
Protein	87.10±0.99	78.79±0.85
Abu	0.055±0.02	0.377±0.12
Lemak	0.002 <sup>ns</sup> ±0.03	0.000 <sup>ns</sup> ±0.00
Penampakan Warna	Putih	Kuning pucat
Nilai Warna	64,67±0,06	61,73±0,06

## 2.7 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

### 2.7.1 Taksonomi dan Morfologi Tikus Putih

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Budhi Akbar, 2010).

Jika dibandingkan dengan tikus betina, tikus jantan lebih banyak digunakan sebab tikus jantan menunjukkan periode pertumbuhan yang lebih lama (Robirukmana, 2012). Tikus albino

(tikus putih) banyak digunakan sebagai hewan percobaan dilaboratorium (Budhi Akbar, 2010).



Gambar 2.3 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Budhi Akbar, 2010).

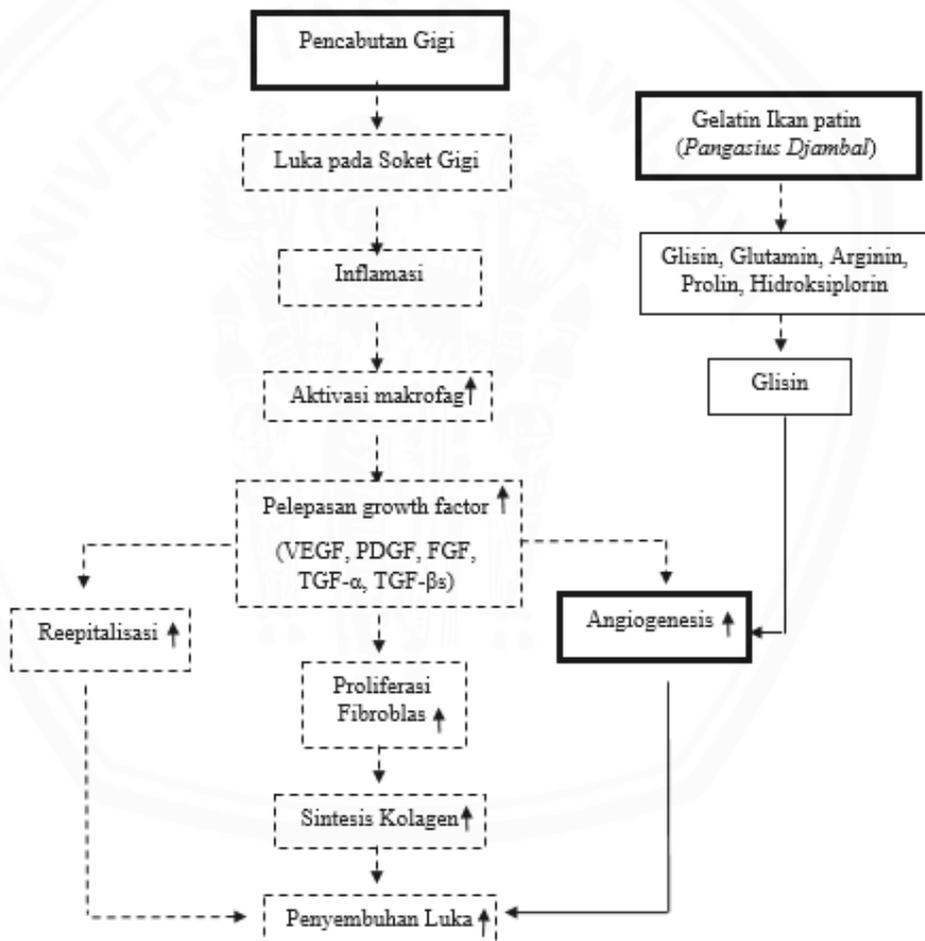
Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut :

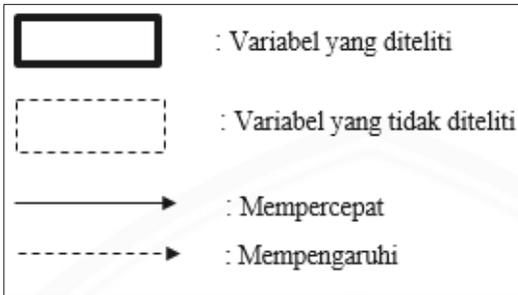
Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Odontoceti</i>
Familia	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Budhi Akbar, 2010).

Tikus putih memiliki beberapa galur yang merupakan hasil pembiakkan sesama jenis atau persilangan. Selain *Wistar*, galur tikus yang sering digunakan untuk penelitian adalah galur *sprague dawley* (Budhi Akbar, 2010).

### BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konsep





Pada saat pencabutan gigi akan menyebabkan timbulnya luka pada soket gigi. Terdapat beberapa fase yang ada dalam proses penyembuhan luka pasca timbulnya luka pada soket gigi. Fase inflamasi berlangsung selama 3-5 hari terjadi setelah pencabutan dilakukan dan timbul luka. Pada fase inflamasi terjadi aktivasi sel-sel inflamasi, salah satunya makrofag.

Makrofag memiliki fungsi untuk memproduksi berbagai macam *growth factor* yang dapat memicu proses pembentukan sel darah baru yang disebut dengan proses revaskularisasi yang terjadi bersamaan dengan fibroplasia. Faktor-faktor angiogenesis juga membutuhkan molekul-molekul adhesi sel endotel dalam proses terjadinya angiogenesis. Pada proses angiogenesis menunjukkan bahwa integrin reseptor adhesi sel endotel yang berhubungan dengan peradangan dan penyembuhan luka terlibat dalam proses angiogenesis (Sonny John, 2011). *Growth factor* tersebut meliputi *EGF (Epithelial Growth Factor)*, *FGF (Fibroblas Growth Factor)* dan *VEGF (Vascular endothelial growth factor)*.

Pada gelatin ikan patin mengandung zat yang dapat membantu proses penyembuhan luka. Kandungan protein penting yang ada

dalam ikan patin banyak mengandung asam amino, dimana asam amino tersebut memiliki jumlah yang lebih banyak dibandingkan gelatin komersial (Ratnasari *et al.*, 2013). Dalam asam amino terdapat glutamin, arginine, glisin, prolin dan hidroksiprolin. Glutamin memiliki peran untuk membantu pembentukan fibroblast dan juga sebagai sumber energi dalam proses penyembuhan luka. Arginin memiliki peran untuk memperkuat system imun dan membantu sintesis asam amino (McKay dan Miller,2003). Glisin dalam protein memiliki peran sebagai bahan pembentuk sel darah baru dan kolagen (Reksoprojo, 2010 dalam Pujud Widodo et al, 2016).

### **3.2 Hipotesis**

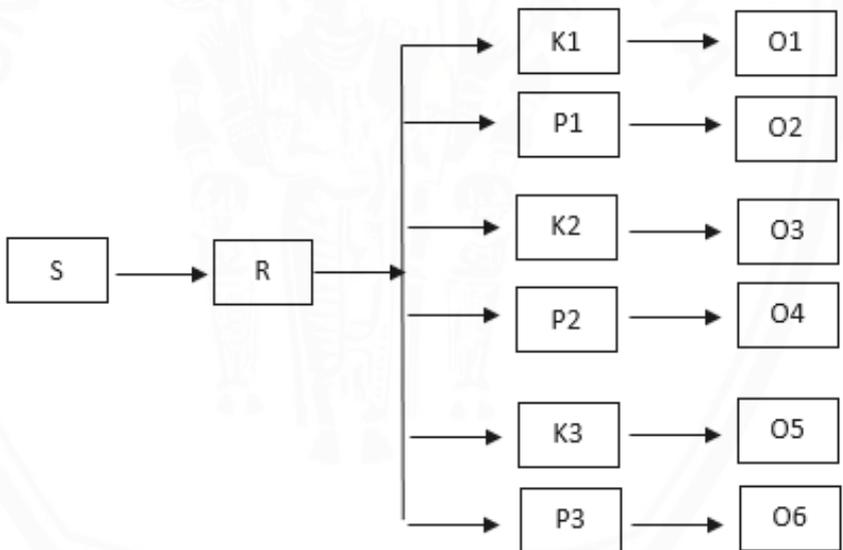
Gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) dapat meningkatkan pembentukan angiogenesis pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*).

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Pendekatan yang digunakan untuk tujuan penelitian ini adalah dengan rancangan eksperimental laboratoris. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Randomized Post Test Only Control Group Design* di laboratorium secara in-vivo untuk mengetahui pengaruh gelatin ikan patin terhadap angiogenesis dalam proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi pada mukosa tikus wistar.



Gambar 4.1 Desain Penelitian *randomized post test only control group design*

Keterangan :

S : Sampel

R : Randomisasi

K1 : kelompok hewan tanpa diberi gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 3

K2 : kelompok hewan tanpa diberi gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 5

K3 : kelompok hewan tanpa diberi gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 7

P1 : kelompok hewan diberi gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100 mg/ml dan didekaputasi pada hari ke 3

P2 : kelompok hewan diberi gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100 mg/ml dan didekaputasi pada hari ke 5

P3 : kelompok hewan diberi gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100 mg/ml dan didekaputasi pada hari ke 7

O1 : hasil pengamatan kelompok hewan tanpa diberi gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 3

O2 : hasil pengamatan kelompok hewan tanpa diberi gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 5

O3 : hasil pengamatan kelompok hewan tanpa diberi gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 7

O4 : hasil pengamatan kelompok hewan diberi gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100 mg/ml dan didekaputasi pada hari ke 3

- O5 : hasil pengamatan kelompok hewan diberi gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100 mg/ml dan didekaputasi pada hari ke 5
- O6 : hasil pengamatan kelompok hewan diberi gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100 mg/ml dan didekaputasi pada hari ke 7.

## **4.2 Sampel**

### **4.2.1 Jenis dan Kriteria Sampel**

Binatang coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus strain wistar yang dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pemeliharaan dilakukan dalam kandang yang bersih. Sampel penelitian yang dipilih berdasarkan ketentuan:

Kriteria Inklusi :

- a. Jenis kelamin jantan.
- b. Usia 2,5-3 bulan.
- c. Berat badan 200-300 gram.
- d. Sehat, ditandai dengan gerakan yang aktif, mata yang jernih dan bulu tebal berwarna putih mengkilap

Kriteria Eksklusi :

- a. Tikus yang mengalami infeksi selama penelitian berlangsung.
- b. Tikus yang mengalami pencabutan yang tidak sempurna selama penelitian berlangsung.
- c. Tikus yang selama penelitian mengalami penurunan berat badan secara drastic.

d. Tikus yang mati selama penelitian berlangsung

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus* L) galur Wistar . Tikus digunakan karena mempunyai kemiripan dengan manusia dalam hal fisiologi, anatomi, nutrisi, patologi, metabolisme dan lazim digunakan dalam penelitian mengenai kadar kolesterol. Tikus jantan digunakan karena sedikit terpengaruh oleh perubahan hormonal (Sitepoe 1992, dalam Harini 2009). Lalu sampel dibagi dalam empat kelompok dengan teknik *simple random sampling*.

Teknik randomisasi untuk pengelompokan perlakuan menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) mengingat baik hewan coba, bahan pakan, dan bahan penelitian lainnya adalah homogen. Pada rancangan ini dimungkinkan setiap hewan coba berpeluang sama untuk mendapat kesempatan sebagai sampel baik dalam kelompok perlakuan maupun kelompok control (Sugito, 2009).

#### **4.2.2 Sampel Penelitian**

Dalam penelitian ini terdapat 6 kelompok yaitu 3 kelompok kontrol negatif dan 3 kelompok eksperimen. Setiap tikus akan diberi perlakuan yang berbeda dalam rongga mulut. Untuk tikus kelompok kontrol negatif, tikus hanya akan diberi pakan dan akuades. Sedangkan kelompok eksperimen, tikus diberi pakan, akuades, dan gelatin ikan patin secara topikal dengan metode *time series* yaitu pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7.

Besar sampel yang digunakan pada penelitian berdasarkan rumus Federer (Supranto, 2007), yaitu :

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

Keterangan :

$n$  = jumlah pengulangan penelitian

$t$  = jumlah kelompok

Penelitian ini memiliki jumlah kelompok yang akan diuji adalah 6 ( $t=6$ ), oleh karena itu perhitungan menjadi :

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

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

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

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Penelitian ini menggunakan minimal 4 sampel untuk masing-masing kelompok. Penelitian ini menggunakan 4 ekor tikus dengan 1 ekor tikus cadangan pada setiap kelompoknya untuk mengurangi sampel yang hilang di tengah penelitian karena tikus mati. Terdapat 6 kelompok yang akan di dekaputasi dan diambil sampel rahang pada waktu yang berbeda, maka jumlah sampel menjadi 30 ekor tikus putih.

### **4.3 Variabel Penelitian**

#### **4.3.1 Variabel bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah gelatin ikan patin (Pangasius Djambal)

#### **4.3.2 Variabel terikat**

Pembentukan pembuluh darah yang terlihat pada irisan soket gigi pasca pencabutan gigi tikus.

#### **4.3.3 Variabel kendali**

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah :

- a. Jenis kelamin hewan coba
- b. Umur hewan coba
- c. Berat badan hewan coba
- d. Makanan dan minuman yang dikonsumsi hewan coba
- e. Aplikasi gelatin ikan patin
- f. Pengambilan preparat jaringan.

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

##### **4.4.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan pada tempat penelitian berikut ini :

1. Pembuatan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) di Laboratorium Fakultas Teknologi Hasil Pangan Universitas Brawijaya
2. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan pada hewan coba bertempat di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
3. Pengamatan sediaan histologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

##### **4.4.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan selama kurang lebih 3 bulan,

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

##### **4.5.1 Alat dan bahan untuk pencabutan gigi**

Tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jantan galur wistar umur 2-3 bulan dengan berat badan 250-300 gram, needle holder modifikasi, pisau

lecron modifikasi,anastesi ketamine 1000 mg/10 mL, masker, sarung tangan (Sihombing, 2010).

#### **4.5.2 Alat dan bahan untuk pembuatan ikan patin**

Kulit ikan patin, Blender, Saringan, Timbangan :Neraca Ohaus, Baker glass, Toples, Water bath, Rotary evaporator, Shaker, Erlenmeyer, Etanol 70%, Kertas saring whatman no. 40, Aquadest, Masker, Handscoon.

#### **4.5.3 Alat dan Bahan untuk Pembuatan Gelatin Ikan Patin**

Kulit ikan patin (*pangasius djambal*) konsentrasi 100%, Carbomer 934 3%, masker, sarung tangan, timbangan analitik (neraca Ohaus), glass beaker, glass erlenmeyer, glass ukur, kantong plastik jenis PE (Poly Ether), telenan, loyang, pisau/gunting, baskom, wadah tertutup, termometer, *shaker water bath*, air suling, kain saring Whatman no. 1, kulkas, air lemon, larutan asam sitrat 1%, kertas lakmus dan aquadest.

#### **4.5.4 Alat dan Bahan Untuk Perlakuan**

Tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) umur 2-3 bulan dengan berat 250-300 gram, gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) konsentrasi 100%, gunting bedah, pinset bedah, sonde gastrik, *scalpel* no. 11, toples kaca yang sudah diberi label untuk fiksasi, masker, dan sarung tangan. (Sihombing, 2010).

#### **4.5.5 Alat dan Bahan untuk Pembuatan Preparat**

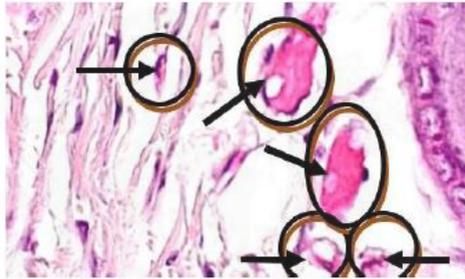
Masker, sarung tangan, ketamine, *scalpel* no. 11, *microtom*, kaca obyek dan penutup,blok*paraffin*, *waterbath*, tempat pewarnaan dan cucian, kertas saring, timer, formalin 10%, *aceton*, *xylol*, kuas kecil, gelatin, alkohol 96%, pewarna *Haematoxylin* dan *Eosin Lithium carbonat*.

## 4.6. Definisi Operasional

### 4.6.1 Gelatin ikan Patin (*Pangasius djambal*)

Gelatin ikan patin dibuat dengan metode modifikasi Ratnasari (2013) tanpa adanya proses pengeringan. Pada penelitian ini konsentrasi gelatin ikan patin dibuat sebesar 100% . Hasil yang didapat berupa gel agar dapat menempel dan terkena pada mukosa yang dituju.

### 4.6.2 Pembentukan Pembuluh darah



Gambar 4.2. Tampilan histologi pembuluh darah kapiler yang terbentuk dengan pengecatan HE (400x) (Fatimatuzzahroh, 2015).

Pembuluh darah yang terbentuk dalam proses angiogenesis setelah pencabutan gigi adalah pembuluh darah kecil atau kapiler darah yang berproliferasi pada area luka (Dvorak, 2005). Hal ini dapat dilihat melalui bentuk gambaran histologis kapiler darah dalam perwarnaan HE (*Haematoxylin Eosin*) berupa lumen kecil dengan diameter 4 sampai 10 mikrometer yang akan tampak sebagai bulatan berbatas jelas terlihat gambaran 1 lapis sel endotel dengan inti sel endotel di tepi berwarna ungu, lumen berwarna putih, dan bagian tengahnya tampak butiran-butiran berwarna merah yaitu eritrosit serta area sekitarnya banyak terdapat sel radang.

### 4.6.3 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi adalah usaha untuk mengeluarkan gigi dari alveolus (Harty et al, 1995). Pencabutan gigi tikus menggunakan lecron dan *needle holder* modifikasi (Widyastomo, 2013).

## 4.7 Prosedur penelitian

### 4.7.1 Perawatan Hewan Coba

- a) Hewan coba (tikus) diseleksi sesuai dengan kriteria sampel
- b) Tikus dipelihara dan diadaptasikan selama 7 hari di dalam box plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm dengan suhu ruang (22-24<sup>0</sup>C) yang ditutup dengan kawat kassa dengan dasar sekam yang diganti setiap minggu
- c) Kebutuhan makan dan air putih mentah harus terpenuhi. Kebutuhan makan tikus dewasa adalah 10-20gr/hari dengan pellet, sedangkan kebutuhan minuman tikus yaitu 20-45 ml/hari/ekor
- d) Tikus dipuaskan selama 12-18 jam sebelum perlakuan, namun air putih mentah tetap diberikan
- e) Berat badan tikus ditimbang dan dikelompokkan menjadi 6 kelompok secara acak dengan jumlah masing-masing kelompok adalah 4 ekor tikus kemudian berat tikus ditimbang lagi sebelum dilakukan pencabutan, dimana berat yang dibutuhkan adalah 250-300 gram (Sihombing, 2010; Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, 2016).

#### **4.7.2 Pembuatan Gelatin Ikan Patin (*pangasius djambal*)**

- a) Kulit ikan patin diambil dan dipisahkan dari daging dan lemak yang menempel pada kulit kemudian disimpan dalam suhu - 20°C
- b) Kulit ikan patin yang telah disimpan dicairkan dalam suhu ruangan dan dipotong menjadi ukuran sekitar 1 cm<sup>3</sup>
- c) Kulit ikan patin dibilas dengan air lemon untuk menghilangkan material selain kulit ikan
- d) Sampel 100 gram kulit ikan patin dibilas dan direndam dalam larutan asam sitrat selama 12 jam untuk mencairkan serabut kolagen menjadi serat-serat/fibril sehingga mudah diekstraksi
- e) Sampel dinetralkan dengan cara pencucian beberapa kali hingga air cucian berada pada pH netral (6-7)
- f) Kulit patin diekstraksi menggunakan shaker water bath dengan air suling dalam suhu 60°C selama 6 jam
- g) Larutan gelatin dipisahkan dari kulit sisa dengan menggunakan kain saring Wathman no.1
- h) Larutan gelatin didinginkan pada suhu ruang hingga gel gelatin terbentuk (Ratnasari, 2013).

#### **4.7.3 Proses Pencabutan Gigi Tikus**

- a) Ulasi alkohol untuk disinfeksi pada jaringan yang akan dianestesi secara intrapenitonal, pencabutan gigi tikus dilakukan pada gigi insisivus satu kiri rahang bawah.
- b) Anestesi dengan menggunakan ketamine 1000 mg/10mL agar tikus tidak merasa sakit dan mudah penanganannya. Kemudian disuntikkan dan diaspirasi. Jika jarum sudah

ditempatkan dengan benar maka obat dapat disuntikkan. Anestesi akan bekerja kurang lebih 3 menit setelah injeksi dan efek akan hilang kurang lebih setelah satu jam

- c) Pencabutan gigi tikus dengan menggunakan lecron dan *needle holder* modifikasi dibawah anestesi
- d) Soket diirigasi dengan aquades steril dan perdarahan dihentikan dengan menggunakan kasa steril (Widyastomo, 2013).

#### **4.7.4 Proses pemberian gelatin ikan patin (*pangasius djambal*)**

- a) Pemberian gelatin ikan patin dengan menggunakan pipet, gel diulaskan secara perlahan sebanyak 0,1 ml pada soket sebanyak satu kali setelah pencabutan dan setelah berhentinya perdarahan pada hari pertama sebelum terbentuknya *blood cloth* pada soket, sedangkan untuk kelompok kontrol tidak diberi perlakuan
- b) Diberikan analgetik berupa novalgin 500 mg/ml sebanyak 1 kali dengan dosis 0,3 ml secara intraperitoneal untuk mengurangi rasa nyeri (Widyastomo,2013).

#### **4.7.5 Perawatan Hewan Coba Pasca Pencabutan gigi**

- a) Pakan tikus pasca pencabutan gigi dilakukan dengan mengencerkan makanan (pelet komersial)
- b) Memberikan makan tikus dengan melakukan sondasi menggunakan sonde gastrik agar langsung menuju lambung tanpa melewati mulut dengan kapasitas gastrik tikus untuk mencegah gangguan penyembuhan pada soket gigi dan dilakukan 1 hari pasca pencabutan

- c) Pemberian makanan dilakukan 2 kali sehari agar asupan makanan bagi tikus terpenuhi, asupan cairan bagi tikus tetap diberikan air PDAM secukupnya (Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, 2016).

#### **4.7.6 Pengambilan Sampel Jaringan**

- a) Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 untuk melihat peningkatan jumlah pembuluh darah baru pada jaringan di soket gigi hewan coba
- b) Anestesi dengan menggunakan ketamine dosis lethal 0,9 ml
- c) Melakukan konfirmasi kematian tikus dengan cara melihat aspirasinya, apabila sudah tidak terlihat aspirasinya maka dapat dilakukan dekaputasi rahang
- d) Dekaputasi dan diambil rahang bawahnya, menggunakan scalpel no.11 dimana terdapat soket bekas pencabutan gigi
- e) Rahang bawah kemudian dimasukkan ke dalam tabung berisi formalin 10% untuk fiksasi jaringan dan diberi label
- f) Tikus dikuburkan dalam tanah dengan bantuan tenaga ahli dari laboratorium (Widyastomo, 2013).

#### **4.7.7 Pembuatan Sediaan Histologi**

- a) Fiksasi dilakukan perendaman jaringan pada larutan formalin 10% selama 18-24 jam
- b) Jaringan dicuci dengan aquadest selama 15 menit
- c) Dekalsifikasi menggunakan EDTA 14% dan dicuci dengan air selama 15 menit
- d) Dehidrasi dengan menggunakan aseton sebanyak 1 jam x 4

- e) *Clearing* dengan menggunakan *Xylol* sebanyak 30 menit x 4, paraffin cair dengan suhu 55-80°C selama 1 jam x 3
- f) Penanaman jaringan pada *paraffin* blok
- g) Jaringan yang sudah ditanam dilakukan pendinginan selama 24 jam
- h) Sediaan disayat dengan menggunakan mikrotom rotary dengan ketebalan berkisar 3-6  $\mu$  lalu dilakukan peletakan sayatan pada *water bath* dengan suhu 50°C
- i) Sayatan yang sudah menempel dapat diambil dengan *object glass* dan didiamkan selama 24 jam
- j) *Object glass* dimasukkan pada pewarna Hematoxylin selama 15 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit
- k) *Object glass* dimasukkan pada *Litium carbonat* selama 20 detik dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit
- l) *Object glass* dimasukkan pada pewarnaan *Eosin* selama 15 menit, alkohol 96% selama 15 menit x 3 dan *Xylol* selama 15 menit x 3
- m) Preparat ditutup dengan menggunakan *deck glass Entellan* (Basuki dkk, 2015).

## 4.8 Pengumpulan Data dan Analisis Data

### 4.8.1 Prosedur Pengambilan Data

Data jumlah Pembuluh darah pada tahap proliferasi penyembuhan luka dihitung pada pemeriksaan lima lapang pandang dengan menggunakan scanning microscope (program dot slide OlyVIA Olympus) menggunakan pembesaran 400 kali.

#### **4.8.2 Penghitungan Jumlah Pembuluh Darah pada Luka**

Pengukuran jumlah pembuluh darah dihitung dalam sampel dengan replikasi 2 potongan jaringan diletakkan dalam object glass, lalu sel endotel pembuluh darah pada sediaan preparat jaringan dihitung menggunakan mikroskop cahaya dan mikroskop digital Olympus dengan perbesaran 400x kemudian dibuat foto preparat. Setiap preparat diletakkan satu tetes minyak emersi. Sampel pada sediaan dibagi menjadi 5 lapang pandang dan pembuluh darah dihitung di tiap lapang pandang. setiap potongan jaringan jumlah pembuluh darah dihitung secara sistematis dari pojok kiri bawah kemudian digeser ke kanan dan ditarik keatas demikian seterusnya sehingga semua lapang pandang terbaca. Dihitung jumlah rata-rata pembuluh darah dari masing-masing kelompok potongan jaringan tersebut (Widyastomo, 2013). Dan persentase percepatan penyembuhan luka melalui peningkatan jumlah pembuluh darah didapatkan dari perbandingan antara hitungan hari dan jumlah pembuluh darah antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

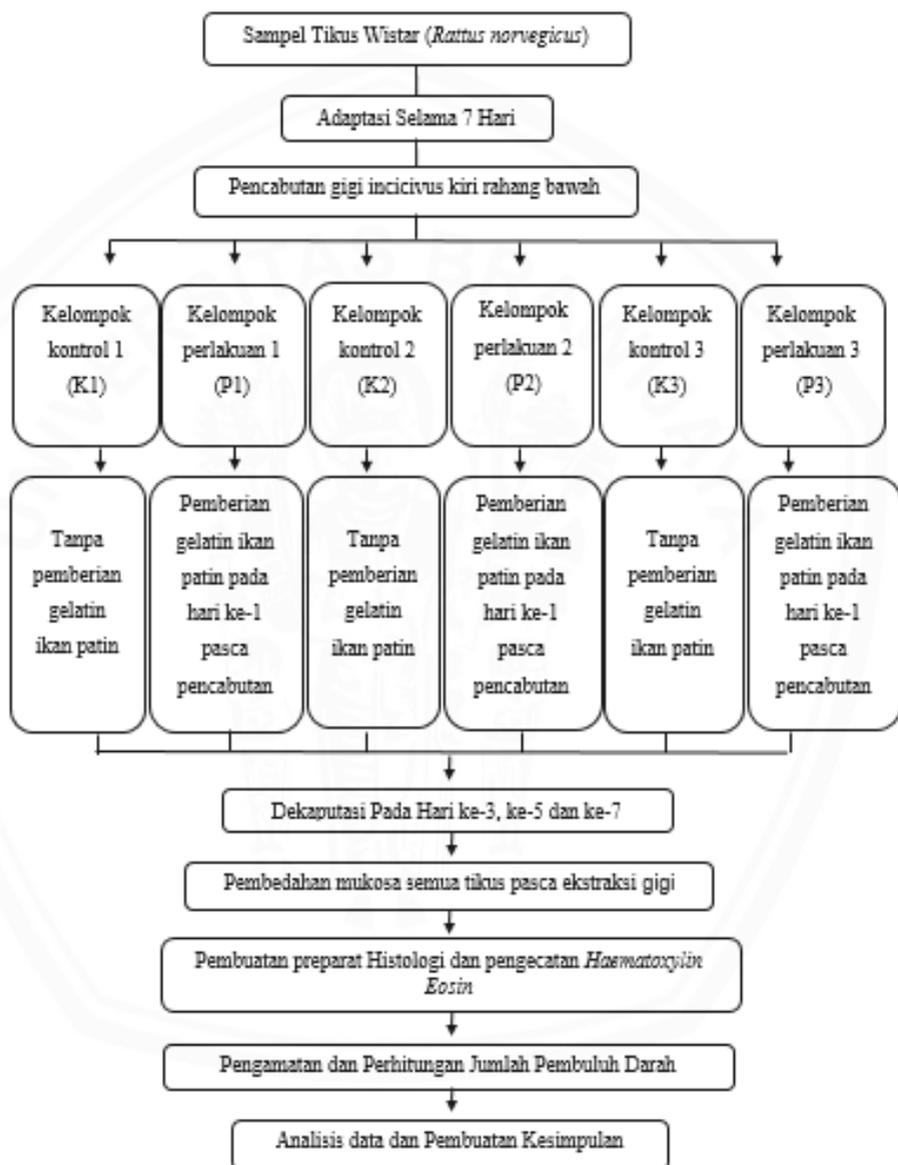
#### **4.8.3 Analisis Data**

Hasil perhitungan jumlah pembuluh darah pada soket setelah pencabutan gigi tikus kontrol dan perlakuan dianalisa secara statistik dengan menggunakan program analisa data computer (SPSS) 16.0 dengan tingkat signifikansi 0,05 ( $p = 0,05$ ) dan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Langkah-langkah uji hipotesis komparatif dan korrelatif adalah sebagai berikut:

- a. Uji normalitas data: bertujuan untuk menginterpretasikan apakah suatu data memiliki sebaran normal atau tidak. Karena pemilihan penyajian data dan uji hipotesis tergantung normal tidaknya distribusi data. Untuk penyajian data yang terdistribusi normal, maka digunakan mean dan standar deviasi sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran. Sedangkan untuk penyajian data yang tidak terdistribusi normal digunakan median-minimum maksimum sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran. Untuk uji hipotesis, jika sebaran tidak normal, digunakan uji non-parametrik.
- b. Uji homogenitas: bertujuan untuk menguji berlaku atau tidaknya asumsi ANOVA, yaitu apakah data yang diperoleh dari setiap perlakuan memiliki varian yang homogen. Jika didapatkan varian yang homogen, maka analisa dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA.
- c. Uji *One-Way ANOVA*: Bertujuan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan yang memiliki varian homogen dan mengetahui bahwa minimal ada dua kelompok yang berbeda signifikan. Dan bila ada perbedaan dilanjutkan dengan uji LSD (Uji Least Significant Difference). Bila data penilaian tidak berdistribusi normal dan homogen, dilakukan uji non-parametrik dengan Kruskal-Wallis dengan tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) dan bila perbedaan nyata antara kelompok sampel, dilanjutkan dengan uji statistik Mann-Whitney dengan derajat kemaknaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) (Notoatmodho, 2002).

- d. *Post Hoc Test* (Uji Least Significant Difference): bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil tes ANOVA. Jika hasil uji  $H_0$  diterima (tidak ada perbedaan) maka uji *Post Hoc* sebagai lanjutan dari *One-Way ANOVA* tidak perlu dilakukan, sebaliknya jika  $H_0$  ditolak (ada perbedaan), uji *Post Hoc Tukey* sebagai lanjutan *One-Way ANOVA* dilakukan. Uji *Post Hoc* yang digunakan adalah uji Tukey dengan tingkat kemaknaan 95% ( $p=0,05$ ). Hubungan masing-masing kelompok dapat dilihat dengan melakukan uji *Korelasi Pearson*.

#### 4.9 Kerangka Operasional Penelitian



## BAB V

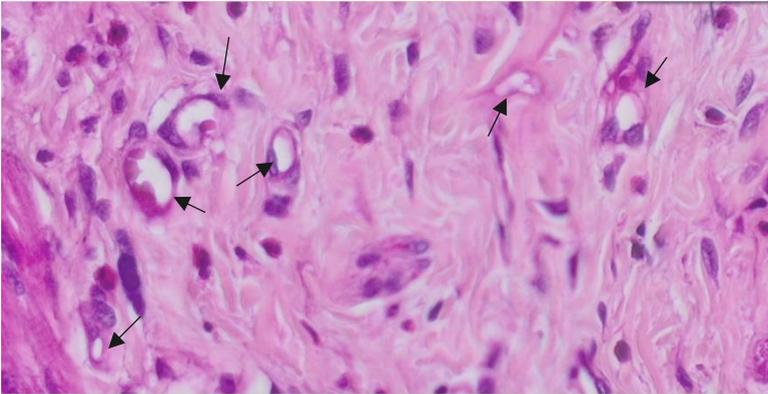
### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1. Hasil Penelitian

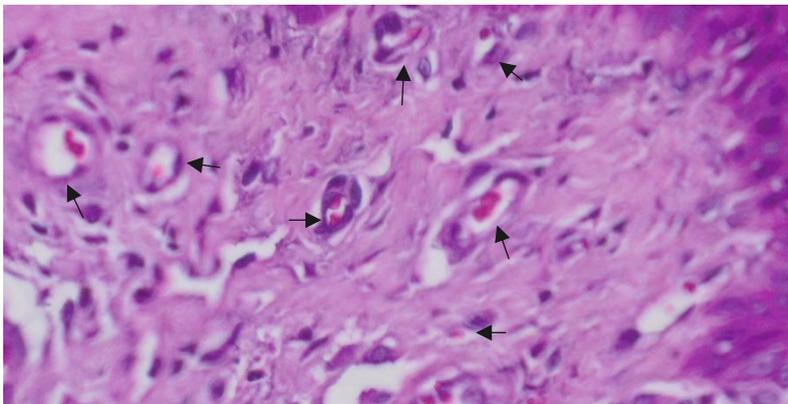
Penelitian ini hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol 1 (tikus wistar yang dicabut giginya, kemudian tidak diberikan gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 3), kelompok kontrol 2 (tikus wistar yang dicabut gigi, kemudian tidak diberikan gelatin dan didekaputasi pada hari ke 5), kelompok kontrol 3 (tikus wistar yang dicabut giginya, kemudian tidak diberikan gelatin ikan patin dan didekaputasi pada hari ke 7), kelompok perlakuan 1 (tikus wistar yang dicabut giginya, kemudian diberikan gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100% pada hari 1 dan didekaputasi pada hari ke 3), kelompok perlakuan 2 (tikus wistar yang dicabut giginya, kemudian diberikan gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100% pada hari 1 dan didekaputasi pada hari ke 5), dan kelompok perlakuan 3 (tikus wistar yang dicabut giginya, kemudian diberikan gelatin ikan patin dengan konsentrasi 100% pada hari 1 dan didekaputasi pada hari ke 7).

Sampel didapatkan dengan mengambil jaringan soket yang dicabut giginya tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dikorbankan pada hari ke 3, ke 5 dan ke 7 pasca pencabutan gigi, kemudian dilakukan pembuatan preparat dengan pengecatan *Haematoxylin-Eosin* yang diamati menggunakan *software* OLYVIA (*Viewer for Imaging Applications*) dengan perbesaran 400 kali, didapatkan bentuk bulatan berbatas jelas terlihat gambaran 1 lapis sel endotel

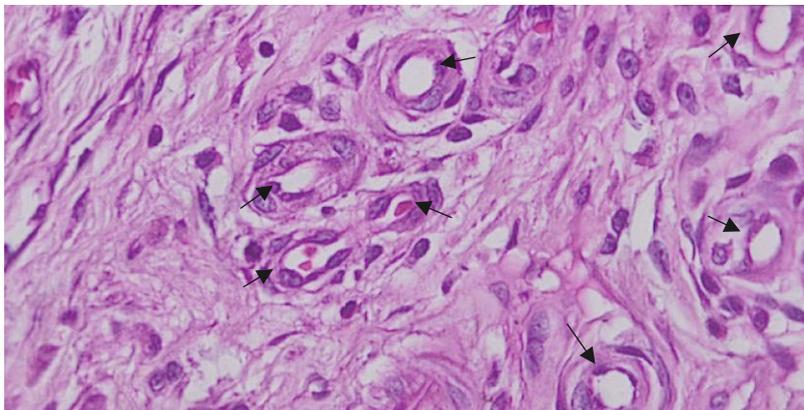
dengan inti sel endotel di tepi berwarna ungu, lumen berwarna putih, dan bagian tengahnya tampak butiran-butiran berwarna merah yaitu eritrosit serta area sekitarnya banyak terdapat sel radang. Ukuran pembuluh darah yang ditemui bervariasi dari sedang hingga besar.



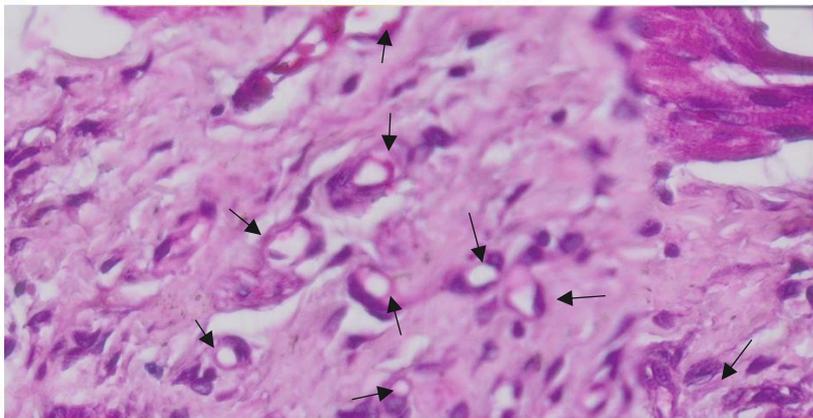
Gambar 5.1 Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Kontrol 1  
(Pengecatan HE, Menggunakan Software OlyVIA dengan  
Perbesaran 400x)



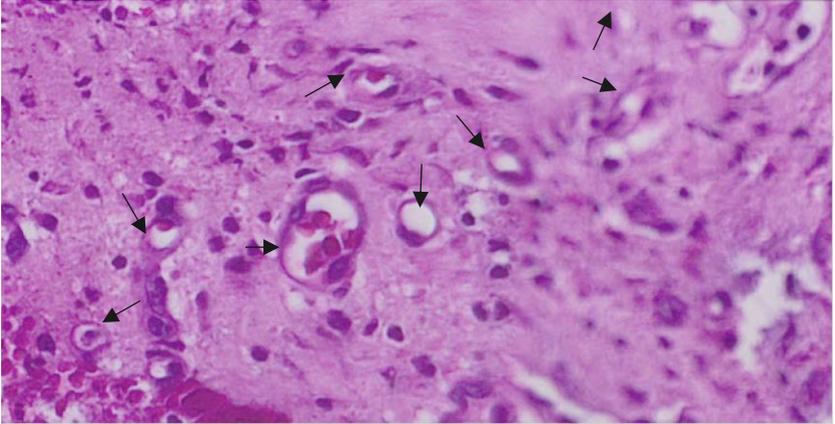
Gambar 5.2 Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Perlakuan 1  
(Pengecatan HE, Menggunakan Software OlyVIA dengan  
Perbesaran 400x)



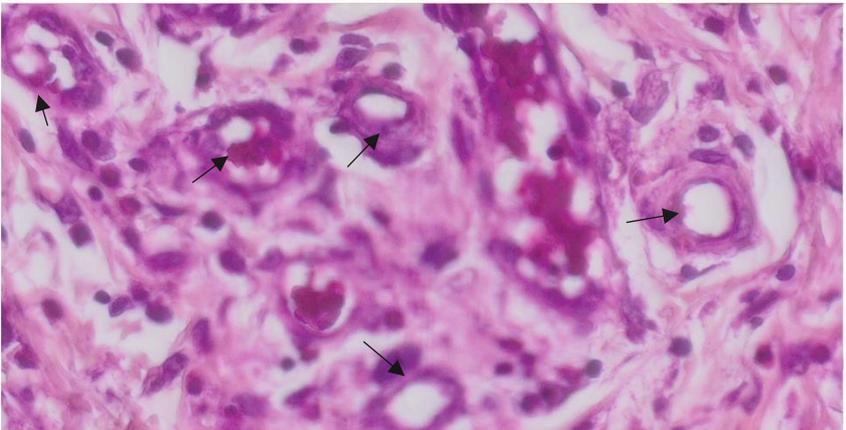
Gambar 5.3 Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Kontrol 2  
(Pengecatan HE, Menggunakan Software OlyVIA dengan  
Perbesaran 400x)



Gambar 5.4 Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Perlakuan 2  
(Pengecatan HE, Menggunakan Software OlyVIA dengan  
Perbesaran 400x)



Gambar 5.5 Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Kontrol 3 (Pengecatan HE, Menggunakan Software OlyVIA dengan Perbesaran 400x)



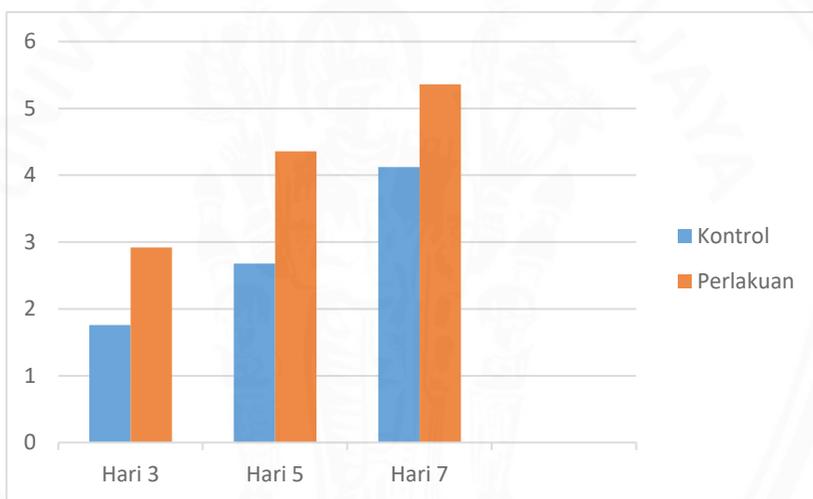
Gambar 5.6 Gambaran Angiogenesis pada Kelompok Perlakuan 3 (Pengecatan HE, Menggunakan Software OlyVIA dengan Perbesaran 400x)

Berdasarkan hasil pewarnaan *Haematoxylin-Eosin* pada soket gigi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) didapatkan gambaran pembuluh darah (angiogenesis) yang terbanyak pada kelompok kontrol maupun perlakuan jatuh pada hari ke-7. Pada kelompok kontrol 1 dan 2 maupun perlakuan 1 dan 2 didapatkan jumlah pembuluh darah yang ada hampir sama. Sedangkan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada perlakuan 3 semakin tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Pada kelompok kontrol 3 maupun perlakuan 3, jumlah pembuluh darah (angiogenesis) semakin meningkat. Untuk penyajian data hasil perhitungan jumlah angiogenesis ditulis dengan format mean  $\pm$  standar deviasi.

Tabel 5.1. Hasil Penghitungan Rata-rata Jumlah Angiogenesis

Kelompok	Tikus					Mean $\pm$ Std. Deviasi
	1	2	3	4	5	
Kontrol 1	2,6	1	2,4	1	1,8	1.76 $\pm$ 0.75
Kontrol 2	1,8	3,6	2,4	3,2	2,4	2.68 $\pm$ 0.72
Kontrol 3	3,8	4,4	3,8	4,2	4,4	4.12 $\pm$ 0.30
Perlakuan 1	2,6	2,2	3	4	2,8	2.92 $\pm$ 0.67
Perlakuan 2	2,8	6,2	5	3,8	4	4.36 $\pm$ 1.29
Perlakuan 3	5,8	4,8	5,6	4	6,6	5.36 $\pm$ 0.99

Berdasarkan tabel data rerata diatas menunjukkan bahwa jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada kelompok perlakuan 1 dan 2 lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol 1 dan 2, begitu pula pada kelompok perlakuan 3 lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol 3. Adanya pemberian gelatin ikan patin menunjukkan peningkatan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada tikus kelompok perlakuan dan mempercepat proses penyembuhan luka pada kelompok perlakuan.



Gambar 5.7 Diagram Perbandingan Rata-rata Jumlah Pembuluh Darah antara interaksi kelompok control dan perlakuan dengan lama hari (H3, H5, dan H7)

## 5.2. Analisa data

Data hasil penelitian berupa jumlah pembuluh darah (angiogenesis) dianalisis menggunakan metode *one way* ANOVA. Sebelum dilakukan pengujian dengan *one way* ANOVA, dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas ragam.

Pada uji *one way* ANOVA, hipotesa ditentukan melalui suatu rumusan masalah, yaitu  $H_0$  diterima jika nilai signifikansi yang diperoleh  $> 0,05$ .  $H_0$  dari penelitian ini adalah Gelatin Ikan Patin (*Pangasius djambal*) berpengaruh terhadap jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada proses penyembuhan luka pada soket tikus wistar (*Rattus novergicus*), sedangkan  $H_1$  dari penelitian ini adalah Gelatin Ikan Patin (*Pangasius djambal*) tidak berpengaruh terhadap jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada proses penyembuhan luka pada soket gigi tikus wistar (*Rattus novergicus*).

### **5.2.1 Uji Normalitas Data**

Pengujian normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Uji normalitas terpenuhi jika nilai signifikansi hasil perhitungan  $p=0,05$ . Didapatkan hasil pengujian normalitas.

Berdasarkan hasil pengujian normalitas didapatkan nilai signifikansi sebesar 0.669. Jika nilai signifikansi dibandingkan dengan  $p = 0,05$ , maka dapat disimpulkan bahwa nilai signifikansi lebih besar dari 0,05. Sehingga dari pengujian ini dapat diketahui bahwa uji normalitas telah terpenuhi dan data terdistribusi normal. Data dari penelitian ini kurang dari 50 data, sehingga menggunakan *Shapiro-Wilk* test.

### **5.2.2 Uji Homogenitas Ragam**

Pengujian homogenitas ragam dilakukan dengan menggunakan *Levene's Test*. Tujuan dilakukannya uji homogenitas ragam adalah untuk apakah variansi dari populasi tikus adalah sama (homogen). Uji homogenitas ragam dikatakan terpenuhi jika

signifikansi hasil perhitungan  $p > 0,05$ . Dari hasil analisis data didapatkan hasil pengujian homogenitas ragam.

Berdasarkan hasil pengujian homogenitas ragam, didapatkan koefisien *levene* statistik sebesar 1.763 dengan nilai signifikansi sebesar 0.159. Jika nilai signifikansi dibandingkan dengan  $p = 0,05$ , maka dapat disimpulkan bahwa nilai signifikansi lebih besar daripada 0,05. Sehingga dari pengujian ini dapat diketahui bahwa uji homogenitas ragam telah terpenuhi. Dengan demikian, maka analisa data dapat dilakukan dengan menggunakan uji *one way* ANOVA, karena seluruh syaratnya telah terpenuhi.

### **5.2.3 Uji *One way* ANOVA**

Analisis dengan menggunakan uji *one way* ANOVA bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan nilai jumlah pembuluh darah (angiogenesis) antar kelompok secara keseluruhan. Sebagaimana telah dijelaskan dalam metode penelitian, hewan coba diberikan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) sebanyak 0,1 ml pada kelompok perlakuan I, II, dan III, sedangkan untuk kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan apa-apa.

Berdasarkan hasil penghitungan uji *one way* anova., nilai signifikansi yang didapat dari proses penghitungan lebih kecil daripada  $p = 0,05$ . Sehingga dari pengujian ini dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh yang signifikan penggunaan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap angiogenesis pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus wistar (*Rattus novergicus*). Dengan kata lain, terdapat perbedaan jumlah pembuluh

darah (angiogenesis) yang signifikan dari tiap kelompok dan perlakuan lama hari (hari ke-3, ke-5, dan ke-7).

#### **5.2.4 Uji *Post Hoc* Tukey**

Uji ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rata-rata dari keenam kelompok. Metode *Post-Hoc* yang digunakan adalah Uji HSD. Pada uji ini, suatu data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai signifikansi  $p < 0,05$  serta pada interval kepercayaan 95%. Berdasarkan uji tersebut didapatkan hasil yang dapat dilihat pada tabel berikut.

Uji Post Hoc dilakukan untuk melihat perbedaan antara dua kelompok. Berdasarkan hasil tentang uji komparasi rata-rata Jumlah pembuluh darah (Angiogenesis) *Rattus norvegicus* dapat diamati bahwa:

a. Pada Hari ke-3

Kelompok Kontrol 3 yang tidak diberikan perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pasca pencabutan gigi mempunyai rata-rata jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang berbeda secara signifikan dengan kelompok Perlakuan 3 yang diberikan perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) karena nilai  $p = 0.040$  ( $p < 0,05$ ).

b. Pada Hari ke-5

Kelompok Kontrol 5 yang tidak diberikan perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pasca pencabutan gigi mempunyai rata-rata jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang berbeda secara signifikan dengan kelompok Perlakuan 5

yang diberikan perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) karena nilai  $p = 0.004$  ( $p < 0.05$ ).

c. Pada Hari ke-7

Kelompok Kontrol 7 yang tidak diberikan perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pasca pencabutan gigi mempunyai rata-rata jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang berbeda secara signifikan dengan kelompok Perlakuan 7 yang diberikan perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) karena nilai  $p = 0.029$  ( $p < 0.05$ ).

### 5.2.5 Uji Korelasi Pearson

Korelasi Pearson digunakan untuk mengukur kekuatan hubungan dua variable atau lebih yang berskala interval (parametrik). Dalam hal ini, uji korelasi Pearson digunakan untuk membuktikan bentuk hubungan antara satu variable bebas ( $x$ ) dengan satu variable tetap ( $y$ ). Dalam penelitian ini, untuk kelompok kontrol variable bebas ( $x$ ) hari setelah dilakukan ekstraksi gigi. Sedangkan untuk kelompok perlakuan variable bebas ( $x$ ) hari setelah dilakukan ekstraksi gigi dan diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*). Variabel tetapnya ( $y$ ) adalah jumlah angiogenesis yang terbentuk pada soket gigi tikus yang dilakukan ekstraksi. Agar penafsiran dilakukan sesuai dengan ketentuan, kita perlu mempunyai kriteria yang menunjukkan kuat atau lemahnya korelasi. Korelasi dapat bersifat positif atau negatif. Korelasi positif menunjukkan arah yang sama hubungan antar variable. Artinya jika variabel 1 besar maka variabel 2 semakin besar pula. Sebaliknya korelasi negatif menunjukkan arah yang berlawanan, artinya jika variabel 1 besar maka variabel 2 menjadi kecil.

Signifikansi hubungan dua variabel dapat dianalisis dengan ketentuan, jika probabilitas atau signifikansi  $p < 0.05$ , hubungan kedua variabel signifikan. Jika probabilitas atau signifikansi  $p > 0.05$ , hubungan kedua variabel tidak signifikan. Jika output angka korelasi diberi tanda 2 bintang (\*\*), maka signifikansi menjadi 0,01.

Hasil dari perhitungan korelasi pearson terhadap data penelitian adalah terdapat kekuatan korelasi ( $R$ ) = 0.860 pada kelompok kontrol dan ( $R$ ) = 0.736 pada kelompok perlakuan. Berarti dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan atau korelasi yang kuat antar variabel yaitu semakin bertambahnya hari semakin meningkatnya jumlah angiogenesis.

## BAB VI PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh gelatin ikan patin terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada penelitian ini, sampel dibagi kedalam kelompok kontrol (K) yaitu kelompok yang tidak diberi perlakuan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*), serta kelompok perlakuan (P) yaitu kelompok yang diberi perlakuan berupa gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*). Pengamatan pada penelitian ini dibagi menjadi 3 *time series*, yaitu dilakukan pada hari ke-3 (P1, K1) hari ke-5 (P2, K2) dan hari ke-7 (P3, K3). Pengamatan dilakukan setelah semua hewan coba dilakukan pencabutan pada gigi insisivus kiri mandibular tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-1. Perlakuan yang diberikan pada kelompok perlakuan yaitu berupa pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) sebanyak 0,1 ml atau hingga soket gigi terisi penuh dengan konsentrasi 100%.

Hasil analisis data dari penelitian ini berdasarkan uji *One Way Anova* terhadap kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan berupa pemberian gelatin ikan patin pada soket pasca pencabutan gigi hari ke-3, ke-5 dan ke-7 menunjukkan adanya perbedaan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) secara signifikan terhadap jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada soket tikus *Rattus norvegicus* yang tidak diberikan perlakuan pemberian gelatin ikan patin hari ke-3, hari ke-5 dan hari ke-7. Peningkatan jumlah

pembuluh darah yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan (P) menandakan bahwa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dilakukan pencabutan gigi dan diberikan gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) memiliki pengaruh terhadap proses penyembuhan luka.

Ditemukannya peningkatan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang signifikan dapat disesuaikan dengan teori adanya fase proliferasi atau granulasi yang dimulai sejak hari ke 3-7, matriks luka akan ditempati oleh sel endotelial yang berproliferasi. Sel tersebut akan membentuk pembuluh darah baru dalam proses angiogenesis, dilanjutkan dengan produksi matriks ekstraseluler sementara dan migrasi dari tepi luka membentuk lapisan yang menutupi luka (Ruby Riana. 2011).

Pada pengamatan yang dilakukan oleh peneliti didapatkan bahwa kelompok kontrol meliputi K1 yaitu kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan berupa gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) serta didekaputasi pada hari ke-3, memiliki rata-rata jumlah pembuluh darah sebesar 1,76 dan pada kelompok K2, yaitu kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan berupa gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) serta didekaputasi pada hari ke-5 memiliki rata-rata jumlah pembuluh darah sebesar 2,68 dan pada kelompok K3, yaitu kelompok tikus yang tidak diberi perlakuan berupa gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) serta didekaputasi pada hari ke-7 memiliki rata-rata sebesar 4,12. Hasil tersebut termasuk signifikan akan tetapi memiliki rata-rata jumlah pembuluh darah yang lebih rendah, hal ini dikarenakan pada tikus kelompok kontrol tidak diberikan zat yang dapat membantu proses penyembuhan sehingga pada masa inflamasi akan menjadi

lebih lambat karena hanya bergantung pada kemampuan *self healing* (Pongsipulung,2012). Jika terdapat hasil yang tidak signifikan seperti pada perbandingan K3 terhadap K5 hal itu kemungkinan berkaitan dengan belum sempurnanya moderator proses proliferasi terhadap angiogenesis. Pembentukan jumlah pembuluh darah dapat terjadi pada hari ketiga hingga hari ketujuh (Icha Nofikasari dkk,2016)

Hasil penelitian terhadap kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan (P1) berupa pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada soket serta didekaputasi pada hari ke-3 yang memiliki rata-rata jumlah pembuluh darah P1 sebesar 2,92, dan kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan (P2) berupa pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada soket serta didekaputasi pada hari ke-5 yang memiliki rata-rata jumlah pembuluh darah sebesar 4,36, dan pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan (P3) berupa pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada soket serta didekaputasi pada hari ke-7 yang memiliki rata-rata jumlah pembuluh darah sebesar 5,36. Hasil yang didapatkan yaitu terdapat perbedaan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang signifikan dan rata-rata jumlah pembuluh darah yang tinggi. Hal ini sesuai dengan teori bahwa adanya kandungan asam amino pada gelatin ikan patin yaitu arginine, glutamin dan glisin dalam gelatin dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Glutamin memiliki peran dalam fase inflamasi dan juga sebagai sumber energi dalam proses penyembuhan luka. Arginin memiliki peran untuk menstimulasi pembentukan sel epitel, memperkuat sistem imun, dan membantu sintesis asam amino (McKay dan Miller, 2003).

Glisin dalam protein memiliki peran sebagai bahan pembentuk sel darah dan kolagen sehingga dapat mempercepat fase maturasi dan penyembuhan luka (Reksoprojo, 2010 dalam Pujud Widodo et al, 2016).

Kelompok P1 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan berupa pemberian gelatin ikan patin pada soket dan didekaputasi pada hari ke-3 menunjukkan adanya perbedaan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang signifikan terhadap kelompok K1 tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada soket tikus *Rattus norvegicus* yang tidak diberikan perlakuan pemberian gelatin ikan patin hari ke-3 memiliki nilai signifikansi sebesar 0,040 ( $P < 0,05$ ), dan pada kelompok P2 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan berupa pemberian gelatin ikan patin pada soket dan didekaputasi pada hari ke-5 menunjukkan adanya perbedaan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang signifikan terhadap kelompok K2 tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada soket tikus *Rattus norvegicus* yang tidak diberikan perlakuan pemberian gelatin ikan patin hari ke-5 memiliki nilai signifikansi sebesar 0,004 ( $P < 0,05$ ), dan pada kelompok P3 tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi perlakuan berupa pemberian gelatin ikan patin pada soket dan didekaputasi pada hari ke-7 menunjukkan adanya perbedaan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang signifikan terhadap kelompok K3 tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada soket tikus *Rattus norvegicus* yang tidak diberikan perlakuan pemberian gelatin ikan patin hari ke-7 memiliki nilai signifikansi sebesar 0,029 ( $P < 0,05$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian gelatin ikan patin berpengaruh terhadap proliferasi

sel endothelial yang membentuk pembuluh darah baru pada soket gigi tikus dan puncaknya terjadi pada hari ke-7 pasca pencabutan gigi tikus putih. Dalam hal ini meningkatnya jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada penelitian ini didukung oleh penelitian yang pernah dilakukan oleh Icha Nofikasari pada tahun 2016 yang dalam penelitiannya menjelaskan bahwa pada proses penyembuhan luka pada hari ke-3 jumlah rerata pembuluh darah yang terlihat pada preparat histologis lebih banyak dibandingkan pada hari pertama karena pada saat itu kuncup pembuluh darah atau sel progenitor endotel menuju sirkulasi darah ke jaringan granulasi untuk menjadi endotel matur yang akan memulai angiogenesis dan hasil pengamatan pada hari ke-7 menunjukkan jumlah rerata pembuluh darah yang paling banyak karena sel endotel mengalami puncak proliferasi. Proses angiogenesis itu sendiri juga sangat mempengaruhi pembentukan fibroblas. Semakin baik vaskularisasi pada daerah luka, semakin bertambah pula proliferasi fibroblas. Fibroblas akan bermigrasi ke luka dan mulai berproliferasi menghasilkan matriks ekstraseluler. Sel endotel pembuluh darah di daerah sekitar luka akan berproliferasi membentuk kapiler baru untuk mencapai daerah luka. Ini akan menandai dimulainya proses angiogenesis (Anderson, 2000).

Secara umum pada kedua kelompok (kelompok kontrol dan kelompok perlakuan) ditemukan adanya peningkatan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) pada soket gigi tikus pada hari ke-7 yang berbeda dengan hari ke-5 dan hari ke-5 yang berbeda dengan hari ke-3. Kondisi ini dapat disimpulkan bahwa peningkatan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) terjadi secara alami, dan pada

penelitian ini memperlihatkan bahwa peningkatan jumlah pembuluh darah (angiogenesis) yang bermakna atau secara signifikan pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 pada tiap kelompoknya.

Berdasarkan uji korelasi Pearson pada penelitian ini diketahui bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah pembuluh darah (angiogenesis) kelompok perlakuan dengan pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*), karena didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,736 dengan nilai signifikansi sebesar 0,002 ( $p < 0,01$ ). Koefisien korelasi bernilai positif berarti pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*) berpengaruh dalam meningkatkan jumlah pembuluh darah (angiogenesis).

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) berpengaruh terhadap angiogenesis pada proses penyembuhan luka soket gigi pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini menunjukkan bahwa hipotesis penelitian yang telah disusun dapat diterima.

## **BAB VII**

### **PENUTUP**

#### **7.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh gelatin ikan patin terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih jantan, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat pengaruh pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Jumlah pembuluh darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang telah diberi gelatin ikan patin pada luka pasca pencabutan gigi pada hari ke-3 sebesar 2,96, ke-5 sebesar 4,36, dan ke-7 sebesar 5,36.
3. Pada perbandingan jumlah pembuluh darah pada tikus putih yang tidak diberi gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) dengan jumlah pembuluh darah pada tikus putih yang diberi gelatin ikan patin pada luka pasca pencabutan gigi tikus didapatkan hasil perbandingan peningkatan yang signifikan.

#### **7.2 Saran**

Saran untuk pengembangan keilmuan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

1. Efektifitas pemberian gelatin ikan patin (*Pangasius djambal*) terhadap proses penyembuhan luka dengan konsentrasi yang berbeda-beda.
2. Toksisitas gelatin ikan patin apabila digunakan sebagai terapi untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi



**DAFTAR PUSTAKA**

- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press
- Amri, K. 2007. *Budidaya Ikan Patin*. Budidaya Ikan Patin. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Anderson, J.M. 2000. *The cellular cascades of wound healing*. In *J.E.Davies (Ed.), Bone Engineering*. Toronto: em squared inc.,p:81–93.
- Astika, L. 2012. *Peran Hormone Replacement Therapy (HRT) dalam Induksi Aktifitas Trombofilik Terhadap Jumlah Kapiler Sebagai Marker Angiogenesis pada Luka Pasca-Ekstraksi*. Oral Surgery Dental Journal Vol. 1 No. 1 Januari-Juni 2012:hal. 1-13.
- Agustin, AT. 2013. *Gelatin Ikan: Sumber Komposisi Kimia dan Potensi Pemanfaatannya*. Jurnal Media Teknologi Hasil Perikanan Vol. 1 No. 2 Agustus 2013.
- Atma, Y. 2016. *Pemanfaatan Limbah Ikan Sebagai Sumber Alternatif Produksi Gelatin dan Peptida Bioaktif: Review*. Jurnal UMJ. Jakarta: Fakultas Teknik Universitas Muhamadiyah. Hal. 2-3.
- Balaji, S.M. 2007, *Texbook of Oral and Maxillofacial Surgery*. New Dehli: Elsevier.

- Baker, E.A.; Leaper, D.J. 2000. *Proteinases, Their Inhibitors, and Cytokine Profiles in Acute Wound Fluid*. *Wound Repair Regen.*, 8, 392-398.
- Balakrishnan S. 2005. *Studies in Reactive Extrusion Processing of Biodegradable Polymeric Materials* [disertasi]. Department of Chemical Engineering. Michigan State University.
- Basuki S., Mintaroem K., Sarwono I., Norahmawati E. 2015. *Dasar-Dasar Patologi Umum dan Pemeriksaan Patologi*. Edisi 1. Malang: Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, hal. 24, 49-56.
- Chaplin, M. 2005. *Gelatin*. [www.Isbuc.ac.uk/gelatin.html](http://www.Isbuc.ac.uk/gelatin.html), diakses tanggal 4 Agustus 2017.
- Fatimah, D. 2008. *Efektivitas Penggunaan Asam Sitrat Dalam Pembuatan Gelatin Tulang Ikan Bandeng (Chanos Chanos Forskal) (Kajian Variasi Konsentrasi Dan Lama Perendaman)*. Skripsi S1. Tidak diterbitkan. Universitas Islam Negeri Malang.
- Fatimatuzzahroh, Novi K.F, Heri K. 2015. *Efektifitas Ekstrak Bunga Cengkeh (Syzygium aromaticum) terhadap Jumlah Pembuluh Darah Kapiler pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Fase Proliferasi*. 2015. *Majalah Kesehatan FKUB. Jurnal* Vol.1 No.2 Juni 2015, hal. 1-8.
- Fernandez-Diaz, M. D., P. Montero dan M.C. Gomez-Guillen. 2001. *Gel properties of collagens from skins of cod (Gadus morhua) and hake (Merluccius merluccius) and their modification by*

*the coenhancers magnesium sulphate, glycerol, and transglutaminase*. J. Food Chem. 74: 161–167.

Gabryela. 2016. *Efektivitas Pemberian Ekstrak Bunga Pisang Ambon Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Makassar: Universitas Hassanudin.

Ganiswarna, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F.D., Ascobat, P., Nafrialdi, Ganiswarna, V.H.S. 2007. *Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Ghufran dan Kordi, K . 2010. *Budidaya Ikan Patin di Kolam Terpal*. Lily Publisher; Yogyakarta.

Glisenan PM and Ross-Murphy SB. 2000. *Rheological Characterization of Gelatins from Mamalian and Marine Source*. J. Food Hydrocolloids 14: 191-195.

GMIA. 2012, *Gelatin Handbook*. Gelatin Manufactures Institute of America.

GME. 2008, *Gelatin Manufactures of Europe* [online]. (<http://www.gelatine.org>) . Diakses 30 Januari 2017.

Grobben, A.H., P.J. Steele, R.A. Somerville and D.M. Taylor. 2004. *Inactivation of The Bovine-Spongiform-Encephalopathy (BSE) Agent by The Acid and Alkali Processes Used The Manufacture of Bone Gelatin*. Biotechnology and Applied Biochemistry.

- Hemiastuti, M. 2013. *Analisis Kadar Protein dan Identifikasi Asam Amino Pada Ikan Patin (Pangasius Djambal)*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Jember: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.
- Hermanianto, J. 2004. *Gelatin:Keajaiban dan Kehalalan*. [www.modules.php.htm](http://www.modules.php.htm). Diakses pada tanggal 7 Agustus 2017.
- Junianto, MP. Kiki, Ine. 2006. *Produksi Gelatin Dari Tulang Ikan dan Pemanfaatannya Sebagai Bahan Dasar Pembuatan Cangkang Kapsul*. Laporan Penelitian Hubah Bersaing IV Tahun I. Bandung: Fakultas Perikanan Dan Ilmu Kelautan Universitas Padjajaran.
- Kalangi, S.J.R. 2011. *Peran Integrin pada Angiogenesis Penyembuhan Luka*. Manado :Universitas Sam Ratulangi. Jurnal CDK Vol. 38 No. 3., hal.177-180.
- Kozier, Erb, Berman. Snyder. (2010). *Buku Ajar Fundamental Keperawatan : Konsep, Proses & Praktik, Volume : 1, Edisi: 7*. EGC : Jakarta.
- Kumar, E.K., Ramesh, A. & Kasiviswanath, R.. 2005. *Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Gmelina asiatica Linn. In normal and in alloxan Induced Diabetic Rats*. Andhra Pradesh, Departement of Pharmaceutical Sciences.
- Lawler, William, Ali, William, J. H., 2002, *Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi*, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Maghfiroh, I. 2000. "Pengaruh Penambahan Bahan Pengikat Terhadap Karakteristik Nugget dari Ikan Patin (*Pangasius*

- hypophthalmus*). Skripsi. Tidak Diterbitkan. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- MacKay, D and Miller, AL. 2003. *Nutritional Support for Wound Healing*. Alternative Reviews. Vol 8 No.4.
- Mann A, Niekisch K, Schirmacher P, Blessing M. 2006. *Granulocyte macrophage colony stimulating factor is essential for normal wound healing*. Sep;11(1):87-92.
- Mahmuddin, I. 2015. *Efek Antiperdarahan Alga Coklat (Sargassum sp. dan Padina sp.) pada Luka Potong Ekor Mencit (Mus Musculus) (Pilot Study)*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Makassar: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hassanudin.
- Miloro M. 2004. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery, 2nd ed*. London: BC Decker Inc.
- Nofikasari I, Afifah.R, Chynintia.D.A, Failasofia, Annisa R.F, Juni H. 2016. *Efek Aplikasi Topikal Gel Ekstrak Pandan Wangi Terhadap Penyembuhan Luka Gingiva*. Majalah Kedokteran Gigi Indonesia. Vol. 2 No.2.
- Peterson, J.L. 2004. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 4th ed. The C.V Mosby Company. St.Louis, hal. 3-13, 116-117.
- Pongsipulung, R.G. 2012. *Formulasi Dan Pengujian Salep Ekstrak Bonggol Pisang Ambon (Musa Paradisiaca Var. Sapientum (L.)) Terhadap Luka Terbuka Pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus Norvegicus)*. Manado: Universitas Sam Ratulangi.
- Pujud, W dan Luluk, R.R. 2016. *Hubungan Antara Pengetahuan Tentang Gizi, Asupan Lemak, Dan Protein Dengan Proses*

*Penyembuhan Luka Pada Pasien Post Caesarean Section Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta.* Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan, 2016. *Penggunaan dan Penanganan Hewan Coba Rodensia dalam Penelitian Sesuai dengan Kesejahteraan Hewan.* Bogor: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, hal. 25-42.

Prommajak, T. and Raviyan, P. 2013. *Physical properties of gelatin extracted from skin of Thai pangas fish (Pangasius bocourti sauvage).* *Food and Applied Bioscience Journal*, 1(3), pp.131-145.

Randi L, Billy J, Kepel, Krista V.S. 2015. *Gambaran Faktor Risiko dan Komplikasi Pencabutan Gigi DI RSGM PSPDG-FK UNSRAT.* Jurnal, Manado: Universitas Sam Ratulangi.

Ratnasari, Sudarmiyoto S.Y, Nusyam H, Widjanarko S.B. 2013. *Extraction And Characterization Of Gelatin From Different Fresh Water Fishes As Alternative Sources Of Gelatin.* International Food Research Journal.

Reksoprodjo. 2010. *Kumpulan Kuliah Ilmu Bedah.* Binarupa Aksara Tangerang.

Riawan, L. 2002. *Penanggulangan Komplikasi Pencabutan Gigi.* Bandung: Fakultas Kedokteran Gigi:Universitas Padjadjaran.

Robinson, D.P. 2005. *Tooth Extraction.* Wright, Oxford Aucland Boston Johannes Burg Melbourne New Delhi ., pp: 2.

Said, M.I. S.Triatmojo, Y.Erwanto dan A.Fudholi. 2009. *Pengembangan Produk Gelatin Halal Dari Kulit Kambing*

- Afkir Melalui Rekayasa Proses Curing Untuk Bahan Pengemas Obat (Kapsul)*. Laporan Hibah Penelitian untuk Mahasiswa Program Doktor. Program Studi Ilmu Peternakan. Pascasarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sharfina. 2015. *Efek Angiogenesis Lumbrokinase terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi*. Jurnal. Fakultas Kedokteran:Universitas Jember.
- Srigupta, A.A. 2004. *Panduan Singkat Perawatan Gigi dan Mulut*. Prestasi Pustaka, Jakarta.
- Sultan, F. 2014. *Prevalensi Terjadinya Kesalahan Operator Pada Tindakan Ekstraksi Gigi Di RSGM Kande*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Makassar: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hassanudin.
- Sugiaman, V.K. 2011. *Peningkatan Penyembuhan Luka di Mukosa Melalui Pemberian Aloe Vera (Linn.) Secara Topikal*. *Jurnal Kesehatan Maranatha*. Vol. 11: hal. 70-79.
- Sihombing M, Raflizar. 2010. *Status Gizi dan Fungsi Hati Mencit (Galur CBS-Swiss) dan Tikus Putih (Galur Wistar) di Laboratorium Hewan Percobaan Puslitbang Biomedis dan Farmasi*. *Media Litbang Kesehatan*. Vol. 20 (1), hal. 33-40.
- Sompie M, Triatmojo S, Pertiwiningrum A, Pranoto Y. 2012. *The effect of animal age and acetic concentration on pigskin gelatin characteristics*. *J Indon Trop Anim Agric* 37 (3): 176 – 182.

- Susanto H. 2009. *Pembenihan dan Pembesaran Patin*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Widiyaningtyas, S. 2014. *Prevalensi Pasien Terhadap Rasa Cemas /Rasa Takut Sebelum Tindakan Pencabutan Gigi Di RSGM Kandeia Makassar*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Makassar: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hassanudin.
- Wiyono, V.S. 2001. *Gelatin Halal Gelatin Haram*. Jurnal Halal LPPOM-MUI No. 36: 26 – 37.
- Wulandari, D. 2006. *Ekstraksi dan Karakteristik Gelatin dari Kulit Kaki Ayam*. Program Study Ilmu Peternakan, Sekolah Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Taylor L, La Mone. 2000. *Fundamentals of nursing: the art and science of nursing care B*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott.
- Taylor, Steve. 2010. *Advances in Food and Nutrition Research, Volume 60, 1st Edition*. USA: Elsevier 112-40.
- Utomo, B. 2015. *Pengaruh Pemberian Gelatin Tulang Ayam Terhadap Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati dan Ginjal Mencit (Musculus)*. Makassar: Universitas Hassanudin.