

BUKTI KORESPONDENSI

ARTIKEL JURNAL NASIONAL TERAKREDITASI

Judul Artikel : **PENGARUH EKSTRAK TOMAT SERVO (*SOLANUM LYCOPERSICUM*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI**

Jurnal : **Jurnal eGigi**

Penulis : **Agustina P. Khumara, Henry Y. Mandalas, Vinna K. Sugiama**

No	Perihal	Tanggal
1.	Register pada eGigi	12 september 2021
2.	Bukti konfirmasi submit artikel dan artikel yang disubmit	23 Juni 2022
3.	Bukti melakukan review yang pertama	27 Juni 2022
4.	Bukti konfirmasi submit revisi pertama yang telah direvisi	25 Juli 2022
5.	Bukti melakukan review yang kedua	-
6.	Bukti konfirmasi submit artikel yang telah revisi kedua	-
7.	Bukti konfirmasi artikel diterima	30 Juli 2022
8.	Bukti Galery Proof Manuscript	30 Juli 2022
9.	Bukti Publikasi Online Artikel	07 Agustus 2025

Register pada Jurnal eGigi (12 September 2021)

 **Dr. dr. Sunny Wangko, MSi, SpA(K)**
Dari: sunnypatriciawangko@gmail.com
Kepada: Vinna Kurniawati Sugiama

Min, 12 Sep 2021 jam 10:44 ☆

Vinna Kurniawati Sugiama

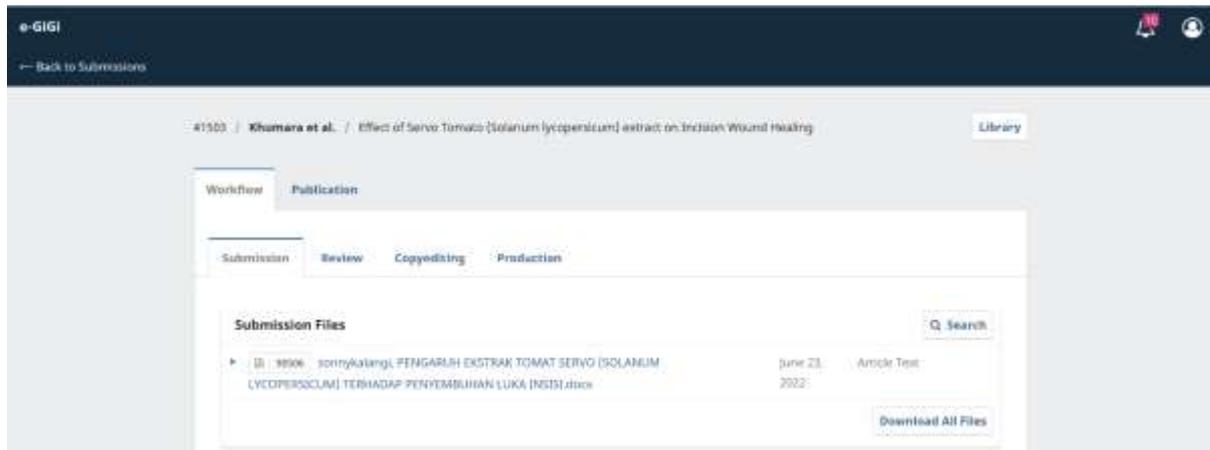
You have now been registered as a user with e-GiGi. We have included your username and password in this email, which are needed for all work with this journal through its website. At any point, you can ask to be removed from the journal's list of users by contacting me.

Username: vinna
Password: ukm12345*

Thank you,
Dr. dr. Sunny Wangko, MSi, SpA(K)

e-GIGI
<http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/egigi/>

Bukti konfirmasi submit artikel dan artikel yang disubmit (23 Juni 2022)



PENGARUH EKSTRAK TOMAT SERVO (*SOLANUM LYCOPERSICUM*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI

Agustina Padma Khumara¹, Henry Yonatan Mandalas², Vinna Kurniawati Sugiaman^{3*}

¹Student of Dentistry, Faculty of Dentistry, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

²Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

^{3*}Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Email Korespondensi: vinnakurniawati@yahoo.co.id

Dikirim : [Juni 2022]; direvisi : [tanggal]; diterima: [tanggal]; TNR12

ABSTRACT

Background: Wound healing occurs in the presence of interactions involving cellular and biochemical responses. The process of regeneration through the growth of cells with the administration of drugs topically, both chemical-based and traditional drugs. The use of herbal medicines such as servo tomato ethanol extract containing flavonoids and saponins can increase the number of fibroblasts in the wound tissue so that it can help speed up the healing time of incision wounds in male wistar rats. **Objective:** This study aimed to determine the effect of servo tomato ethanol extract on wound healing time based on the day of the incision wound. **Materials and methods:** The research design is a real laboratory experimental study with 30 male wistar rats (*Rattus norvegicus*) as research objects divided into 6 research groups, and each group requires 5 rats, where Group I was given Aquades solution as a negative control, Group II was given 10% Povidone Iodine solution as a positive control, and Groups III, IV, V, VI were given a 25%, 50%, 75%, and 100% solution of Servo Tomato Ethanol Extract. The research was conducted at the Pharmacology Laboratory, Faculty of Medicine, Padjadjaran University Hasan Sadikin Hospital. **Results:** There was a change in the length of the incision wound from time to time as a response to wound healing. Incision length in Group VI (100%) after 7 days had a mean of zero (0.00mm). Statistical analysis of the ANOVA test results obtained p-value = 0.1537 <0.05 in the 6 treatment groups of the test material. The average number of incision lengths was the smallest in the

group that was applied with 100% servo tomato ethanol extract, so that there was an effect of servo tomato ethanol extract on wound length during incision wound healing time on the labial mucosa of male wistar rats.

Keywords: Tomato ethanol extract, male wistar rats, healing time, incision wound.

ABSTRAK

Latarbelakang: Penyembuhan luka terjadi dengan adanya interaksi yang melibatkan respon seluler dan biokimia. Proses regenerasi melalui pertumbuhan sel-sel dengan pemberian obat secara topikal, baik obat berbahan dasar kimia maupun tradisional. Penggunaan obat herbal seperti ekstrak etanol tomat servo yang mengandung flavonoid dan saponin dapat meningkatkan jumlah fibroblast dalam jaringan luka sehingga dapat membantu mempercepat waktu penyembuhan luka insisi pada tikus wistar jantan. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol tomat servo terhadap waktu penyembuhan luka berdasarkan hari pada luka insisi. **Bahan dan metode:** Desain penelitian bersifat eksperimental laboratorik sungguhan dengan objek penelitian tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berjumlah 30 ekor dibagi menjadi 6 kelompok penelitian, dan setiap kelompok membutuhkan 5 ekor tikus, dimana Kelompok I diberikan larutan Aquades sebagai kontrol negatif, Kelompok II diberikan larutan Povidone Iodine 10% sebagai kontrol positif, dan Kelompok III,IV,V,VI diberikan larutan Ekstrak Etanol Tomat Servo 25%, 50%, 75%, dan 100%. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Rumah Sakit Hasan Sadikin. **Hasil:** Terdapat perubahan panjang luka insisi dari waktu ke waktu sebagai respon penyembuhan luka. Panjang luka insisi pada Kelompok VI (100%) setelah 7 hari memiliki rata-rata nol (0,00mm). Analisis statistik dari hasil uji ANOVA didapatkan nilai $p\text{-value} = 0,1537 < 0,05$ pada ke-6 kelompok perlakuan bahan uji. Jumlah rata-rata panjang luka insisi paling kecil pada kelompok yang diaplikasikan dengan ekstrak etanol tomat servo 100%. **Kesimpulan:** terdapat pengaruh ekstrak etanol tomat servo (*Solanum lycopersicum*) terhadap panjang luka selama waktu penyembuhan luka insisi pada mukosa labial tikus wistar jantan.

Kata kunci: Ekstrak etanol tomat, tikus wistar jantan, waktu penyembuhan, luka insisi.

PENDAHULUAN

Penyakit mulut adalah penyakit paling umum secara global dan memiliki masalah serius, yang dapat mengubah kehidupan seseorang dari segi kesehatan, kesejahteraan, dan kualitas hidup. Penyakit mulut yang biasanya dapat ditemukan adalah: karies gigi, penyakit periodontal, kehilangan gigi, dan kanker bibir dan rongga mulut.¹ Periodontitis merupakan inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme atau kelompok mikroorganisme, yang dapat menyebabkan destruksi tulang alveolar dan ligamen periodontal dengan peningkatan pembentukan kedalaman *poket*, resesi, atau dapat terjadi keduanya. Periodontitis kronis dapat dinyatakan sebagai kerusakan inflamasi pada struktur pendukung gigi yang jika tidak ditindaklanjuti dapat menyebabkan kehilangan gigi. *Porphyromonas gingivalis* dan *Fusobacterium nucleatum* sangat berpengaruh dalam perkembangan periodontitis.² Komponen dalam bakteri tersebut, seperti lipopolisakarida, antigen dan toksin akan memulai respon imun *host* dan respon inflamasi yang mengaktifkan sel pertahanan inang termasuk neutrofil polimorfuklear (PMN) dan memicu respon antibodi untuk mengurangi aktivitas mikroba. Aktivasi sel pertahanan tubuh akan memproduksi mediator inflamasi yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan pada jaringan ikat dan metabolisme tulang. Mediator

tersebut, diantaranya yaitu kemokin, sitokin, prostaglandin, dan enzim proteolitik. Jika respon imun *host* dan respon inflamasi tidak cukup untuk menghilangkan aktivitas mikroba, respon inflamasi kronis menyebabkan peradangan periodontal (kemerahan, pembengkakan, dan perdarahan) dan kerusakan periodontal.³

Periodontitis yang berat dialami oleh sekitar 743 juta jiwa di dunia dan dalam kurun waktu 10 tahun mengalami peningkatan prevalensi sebesar 57,3%. Penyakit ini merupakan penyakit dengan prevalensi tertinggi keenam (11,2%).⁴ Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi periodontitis yang terjadi pada usia ≥ 15 adalah 67,8%. Hal ini menunjukkan bahwa dari sepuluh orang penduduk Indonesia sebanyak tujuh orang menderita periodontitis. Periodontitis didasarkan pada beberapa kriteria klinis, termasuk perdarahan saat *probing*, kedalaman poket periodontal, dan kehilangan perlekatan secara klinis.^{3,5}

Bedah *flap* periodontal yang dilakukan untuk menghilangkan deposit mikroba dari permukaan akar dan tindakan korektif seperti eliminasi poket, pencabutan sisa akar, atau pembentukan kontur defek tulang.⁶ Berbagai pengobatan yang dapat digunakan untuk terapi periodontal, seperti, *scaling* dan *root planing*, gingivektomi, prosedur bedah *flap*, *bone grafting*.⁷ *Flap* periodontal termasuk salah satu dari terapi bedah periodontal untuk mendapatkan akses instrumentasi akar, reseksi gingiva, reseksi tulang, dan regenerasi periodontal.⁸

Luka akibat dari bedah *flap* periodontal dapat menyebabkan perdarahan, pembengkakan, rasa sakit, gangguan fungsi bicara, gangguan fungsi pengunyahan, bahkan dapat menyebabkan infeksi lebih lanjut. Beberapa metode klinis yang dilakukan untuk mengevaluasi luka pada jaringan gingiva, antara lain dengan dilakukan *probing*, dan pemeriksaan radiografi. Luka pada gingiva merupakan luka terbuka yang mudah terinfeksi oleh bakteri sehingga dapat meningkatkan respon sel inflamasi.⁹

Serangkaian interaksi yang melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik terjadi dalam proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka dapat terjadi melalui 3 fase penyembuhan, yaitu fase inflamasi, yang dapat dibagi menjadi *early inflammation* (fase haemostasis) dan *late inflammation*, fase proliferasi dan fase maturasi. Pada fase inflamasi awal atau fase haemostasis, akan terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka. Sel trombosit kemudian akan menstimulasi sel-sel neutrofil dan bermigrasi ke daerah luka. Neutrofil, limfosit, dan makrofag merupakan sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Leukosit kemudian akan teraktivasi dan melepaskan bermacam-macam faktor untuk memfagosit jaringan rusak, debris, dan bakteri. Makrofag berkontribusi untuk memproduksi sitokin dan *growth factors* yang akan memproduksi kolagen, menstimulasi proliferasi fibroblast, membantu dalam proses penyembuhan luka melalui pembentukan pembuluh darah baru.^{10,11} Penyembuhan luka dapat dilakukan dengan pemberian obat secara topikal, baik obat berbahan dasar kimia maupun tradisional.

Indonesia memiliki budaya memanfaatkan tanaman herbal dalam pengobatan secara tradisional sejak jaman dahulu dan dilestarikan secara turun-temurun. Tanaman herbal biasanya tidak mengandung bahan kimia sintetis, minimal efek samping dan relatif aman untuk digunakan. Hal ini juga telah direkomendasikan oleh WHO bahwa penggunaan tanaman herbal sebagai obat tradisional aman dalam pengobatan penyakit, pencegahan, dan pemeliharaan kesehatan masyarakat.¹²

Tomat merupakan salah satu bahan alam yang banyak dijumpai dan mudah ditemukan, selain mudah didapat, tomat juga merupakan bahan yang relatif lebih terjangkau oleh masyarakat Indonesia.

Tomat memiliki komposisi dan nilai gizi baik sehingga menarik perhatian dan minat baik konsumen maupun produsen.¹³ Sayuran ini sangat populer dan dikenal sebagai sumber utama nutrisi penting seperti likopen, β -karoten, flavonoid, dan vitamin C serta turunan asam hidroksisinat.¹⁴ Flavonoid dapat merangsang sel makrofag dan membantu kerja makrofag

dalam membersihkan area luka sehingga mempercepat fase proliferasi dan penyembuhan luka.¹⁵ Tomat juga sumber kaya akan komponen antioksidan yang di dalamnya ada karotenoid dan polifenol. Banyak penelitian telah dilakukan mengenai komposisi biokimia tomat dan bentuk olahannya.¹⁶

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental, dengan menggunakan pendekatan *post-test control group design*. Dalam penelitian ini hewan coba dilakukan tanpa *pre-test control group*. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 6 kelompok penelitian, dan tiap kelompoknya membutuhkan 5 ekor tikus.

Persiapkan hewan coba tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) diadaptasikan terlebih dahulu di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Lalu, 30 ekor hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dengan 5 ekor tikus setiap kelompoknya. Berikan obat anestesi ketamin injeksi 0,4cc sebelum dilakukan tindakan insisi pada mukosa labial tikus sepanjang 3 mm hingga mencapai tulang alveolar dengan menggunakan pisau bedah (*scalpel*) yang sudah disterilkan. Luka pada mukosa labial tikus diberikan bahan uji (*aquades*, povidone iodine, dan ekstrak tomat 25%,50%,75%, dan 100%). Kemudian peneliti mengamati panjang luka pada hewan coba setelah diberi perlakuan menggunakan jangka sorong setiap hari.

Perlakuan yang diberikan pada tikus disetiap kelompok setelah pembentukan luka insisi, antara lain: (1) Kelompok I diberikan Aquades sebagai kontrol negatif. Teteskan 0,1 ml dengan menggunakan pipet pada mukosa labial yang telah diinsisi selama 1 menit kemudian ditekan menggunakan *cotton pellet*; (2) Kelompok II diberikan Povidone Iodine 10% sebagai kontrol positif. Oleskan pada mukosa labial yang telah diinsisi selama 1 menit; (3) Kelompok III, IV, V, dan VI diberikan Ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum*) 25%,50%,75%,100%.

Berikut ini adalah prosedur pembuatan Ekstrak Etanol Tomat Servo (*Solanum lycopersicum*). Sebelum dilaksanakan penelitian, dilakukan determinasi/ identifikasi tanaman terlebih dahulu terhadap tomat yang akan digunakan. Determinasi tanaman dilakukan di Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor, Jawa Barat.

Ekstraksi merupakan suatu kegiatan dengan melakukan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair.¹⁷ Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi. Berikut cara pembuatan ekstrak etanol tomat servo: (1) Tomat dicuci bersih, kemudian dipotong menjadi beberapa bagian kecil dan dihaluskan; (2) Potongan buah tomat dikeringkan dalam oven selama 2x24 jam; (3) Tomat yang sudah dihaluskan, dikeringkan sehingga menghasilkan simplisia; (4) Simplisia dimasukkan ke dalam bejana maserasi, lalu tambahkan etanol 96% untuk perendaman; (5) Perendaman dikerjakan selama 2x24 jam sambil diaduk sesekali. Tempatkan bejana maserasi di tempat yang gelap untuk terhindar dari cahaya, udara atau kelembaban; (6) Saring simplisia yang sudah direndam dengan kertas saring.

Prosedur insisi dilakukan sebagai berikut: (1) Antiseptik diaplikasikan pada daerah yang ingin dilakukan insisi; (2) Tikus dianestesi menggunakan ketamin injeksi sebanyak 0,4 cc dan diamkan sampai efek anestesi bekerja; (3) Insisi dilakukan pada daerah mukosa labial tikus dengan panjang 4mm dan kedalaman hingga tulang alveolar menggunakan pisau bedah (*scalpel*) no.11 atau no.12; (4) Ekstrak tomat dengan konsentrasi 25%,50%,75%, dan 100%

diaplikasikan pada daerah luka insisi dengan menggunakan kuas setiap hari; (5) Mengukur panjang luka, menggunakan jangka sorong, dan dihitung setiap hari.

Prosedur pengukuran luka dilakukan sebagai berikut: (1) Tikus dari setiap kelompok diambil dengan cara memegang buntutnya, lalu dipegang dengan menggunakan kain lap, agar tidak tergigit tikus secara langsung; (2) Membuka mulut tikus dibagian daerah luka yang ingin diukur; (3) Mengukur panjang luka dengan jangka sorong dan dihitung setiap harinya; (4) Tikus diolesi bahan uji sesuai kelompoknya, lalu dimasukan kembali ke kandang.

Data penelitian diolah menggunakan *software* MegaStat untuk uji statistik one way ANOVA dan dilakukan uji normalitas menggunakan Chi-square. Penelitian ini telah memperoleh *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha dengan nomor 013/KEP/II/2022. Penelitian ini harus menerapkan prinsip-prinsip 3R, menurut Rusell dan Burch tersebut, antara lain⁵⁷: *Replacement*, *Reduction*, dan *Refinement*.

Penelitian ini menggunakan hewan coba, sehingga harus diperlakukan secara manusiawi dengan berpegang pada prinsip 5F (*Freedom*) yang dikemukakan pada tahun 1979 oleh *Farm Animal Welfare Council* di Inggris. Prinsip ini terdiri atas: (1) *Freedom of hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus); (2) *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman); (3) *Freedom of pain, injury or disease* (bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit); (4) *Freedom to fear and distress* (bebas dari ketakutan dan stres jangka panjang); (5) *Freedom to express natural behaviour* (bebas mengekspresikan tingkah laku alami, diberikan ruang dan fasilitas yang sesuai).¹⁷

HASIL

Hasil uji fitokimia ekstrak etanol tomat:

Tabel 1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Tomat

No.	Metabolit Sekunder	Metode Uji	Hasil Uji
1	Fenolik	Pereaksi FeCl ₃ 5%	+
2	Tanin	Pereaksi FeCl ₃ 1%	+
3	Flavonoid	a. Pereaksi HCl pekat + Mg b. Pereaksi H ₂ SO ₄ 2N c. Pereaksi NaOH 10%	- - +
4	Saponin	Dipanaskan	-
5	Triterpenoid dan steroid	Pereaksi H ₂ SO ₄ pekat + CH ₃ COOH anhidrat	+ -
6	Alkaloid	Pereaksi Dragendorff	+

Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak tomat servo terhadap penyembuhan luka insisi yang dilakukan pada 30 ekor tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) telah dilakukan selama 7 hari. Hasil perhitungan jumlah sampel per kelompok, yaitu 5 ekor tikus.

Tabel 2. Rata-rata Panjang Luka per Hari dengan 6 Perlakuan

Waktu (hari)	T-					
	100 (cm)	T-75 (cm)	T-50 (cm)	T-25 (cm)	P-10 (cm)	Aq (cm)
1	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
2	0,30	0,40	0,40	0,40	0,38	0,40
3	0,16	0,34	0,28	0,28	0,22	0,38
4	0,12	0,24	0,22	0,22	0,18	0,36
5	0,04	0,22	0,16	0,12	0,10	0,34
6	0,00	0,16	0,10	0,04	0,08	0,32
7	0,00	0,10	0,08	0,02	0,04	0,28

Keterangan:

T-100: Tomat dengan konsentrasi 100%

T-75 : Tomat dengan konsentrasi 75%

T-50 : Tomat dengan konsentrasi 50%

T-25 : Tomat dengan konsentrasi 25%

P-10 : Povidone iodine 10%

Aq : *Aquades*

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil penyembuhan luka insisi menggunakan ekstrak etanol tomat servo 100% pada hari ke-6, luka tertutup dengan baik (nihil).

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya efek yang berbeda dari ke-6 perlakuan bahan uji, yang terlebih dahulu harus dipenuhi syarat sebagai berikut: Data harus berdistribusi normal dengan varians homogen, dengan demikian Uji ANOVA dapat dilakukan, selanjutnya perlu diuji terlebih dahulu pola distribusi data dengan Uji Chi Kuadrat untuk pembuktian normalitasnya dan F untuk homogenitas variansnya. Maka dapat dihitung statistiknya sebagai berikut:

Tabel 3. Deskriptif Panjang Luka Untuk 6 Perlakuan *One Factor ANOVA*

<i>Mean</i>	<i>n</i>	<i>Std. Dev</i>	<i>Treatment-time</i>
0,16	5	0,09	T-100 - 3
0,12	5	0,08	T-100 - 4
0,04	5	0,05	T-100 - 5
0,34	5	0,05	T-75 - 3
0,24	5	0,09	T-75 - 4
0,22	5	0,11	T-75 - 5
0,16	5	0,11	T-75 - 6
0,10	5	0,14	T-75 - 7
0,28	5	0,13	T-50 - 3
0,22	5	0,13	T-50 - 4
0,16	5	0,18	T-50 - 5
0,10	5	0,14	T-50 - 6
0,08	5	0,13	T-50 - 7

<i>Mean</i>	<i>n</i>	<i>Std. Dev</i>	<i>Treatment-time</i>
0,28	5	0,04	T-25 - 3
0,22	5	0,08	T-25 - 4
0,12	5	0,08	T-25 - 5
0,04	5	0,09	T-25 - 6
0,02	5	0,04	T-25 - 7
0,38	5	0,04	P-2
0,22	5	0,11	P-3
0,18	5	0,11	P-4
0,10	5	0,12	P-5
0,08	5	0,13	P-6
0,04	5	0,09	P-7
0,38	5	0,04	A-3
0,36	5	0,05	A-4
0,34	5	0,05	A-5
0,32	5	0,08	A-6
0,28	5	0,08	A-7
0,19	145	0,14	Total

Keterangan:

T-100: Tomat dengan konsentrasi 100%

T-75 : Tomat dengan konsentrasi 75%

T-50 : Tomat dengan konsentrasi 50%

T-25 : Tomat dengan konsentrasi 25%

P-10 : Povidone iodine 10%

Aq : *Aquades*

1,2...7 : Waktu (Hari ke-)

Pada Tabel 3 diperlihatkan statistik untuk setiap perlakuan bahan uji berupa rata-rata (mean), simpangan baku (std dev), dan replikasi pengukuran (n).

Uji statistik ANOVA dilakukan untuk mengetahui apakah setiap perlakuan bahan uji memberikan efek yang sama atau tidak, yang terlebih dahulu harus dibuktikan prasyarat dengan data harus berdistribusi normal. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan statistik Chi Kuadrat, yang hasilnya menunjukkan data berdistribusi normal (lampiran). Dengan demikian analisis ANOVA dapat dilakukan, dan memberikan hasil seperti pada Tabel 4:

Tabel 4. Hasil analisis ANOVA

<i>Source</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>
Treatment	1,75	28	0,06	6,22	7,17E-13
Error	1,17	116	0,01		
Total	2,92	144			

Keterangan:

Source : sumber

SS : *sum square* = jumlah kuadrat = JK

df : *degree of freedom* = derajat kebebasan = dk

MS : *Mean squares* = rata-rata jumlah kuadrat = RJK

F : nilai statistik untuk Uji ANOVA = $MS(treatment) / MS(Error)$

p-value	: nilai peluang
treatment	: perlakuan
Error	: kekeliruan
Kriteria pengujian	: tolak hipotesis jika p-value < alpha 5%

Dari Tabel 4 terlihat Nilai p-value sebesar $7,17E-13$ atau sebesar $0,000000000000717$; karena nilai signifikannya lebih rendah dari $0,05$ artinya terdapat perbedaan yang signifikan terhadap penyembuhan panjang luka insisi. Untuk mengetahui diantara ke-6 perlakuan bahan uji, kesembuhan luka yang sama atau berbeda perlu dilakukan uji lanjutan (*post hoc*) dengan menggunakan Uji *t independent* berpasangan. Hasil uji lanjutan menunjukkan besarnya p-value hasil uji statistik berpasangan antar perlakuan. Nilai p-value yang berwarna (kuning) menunjukkan bahwa pengujian yang signifikans (bermakna) secara statistik artinya terdapat perbedaan, maka pada kolom T-25-7 (perlakuan bahan uji dengan ekstrak Tomat 25% hari ke 7) memberikan rata-rata panjang luka insisi sebesar $0,02$ cm yang paling kecil diantara perlakuan bahan uji lainnya. jika perlakuan bahan uji ini dibandingkan dengan perlakuan bahan uji lainnya mulai T-100-5 s/d P-5 menunjukkan sifat pengujian yang non signifikan secara statistic dengan p-value > $0,05$ artinya tidak ada perbedaan jika dilihat dari rata-rata panjang luka yang terjadi.

DISKUSI

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*). Tabel 2 menunjukkan hasil penelitian penyembuhan luka insisi dengan pemberian ekstrak etanol tomat servo 100%, 75%, 50%, 25%, *povidone iodine* 10%, dan *aquades* yang diukur berdasarkan panjang luka insisi pada mukosa labial tikus. Hal ini diperlihatkan *p-value* < $0,05$ ($0,000000000000717$), sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hal ini menandakan bahwa terdapat pengaruh ekstrak tomat servo terhadap waktu penyembuhan luka luka insisi pada mukosa labial tikus jantan *Wistar* pada hari ke-7. Pada proses penyembuhan luka diharapkan terjadi penurunan panjang luka insisi pada mukosa labial tikus yang dihitung berdasarkan hari. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penyembuhan luka lebih baik (luka tertutup) pada kelompok perlakuan bahan uji dengan ekstrak etanol tomat servo 100%, demikian pula dengan perlakuan bahan uji ekstrak etanol tomat servo 25%, 50%, 75% dan *Povidone Iodine* 10% yang menunjukkan terjadi perubahan panjang luka insisi. Sedangkan kelompok perlakuan bahan uji dengan *Aquades* memiliki kecepatan penyembuhan luka paling lambat dengan rata-rata panjang luka paling besar $0,28$ cm setelah hari ke-7. Hal ini menunjukkan lebih lambatnya penyembuhan luka insisi yang terjadi disebabkan karena tidak adanya zat aktif dalam kontrol negatif yang dapat membantu proses penyembuhan luka insisi dibandingkan dengan perlakuan kelompok lain. Hasil penelitian 100% memberikan hasil terbaik, salah satunya dikarenakan konsentrasi 100% tidak menggunakan pencampuran *aquades* saat pembuatan bahan uji berbasis gel ekstrak etanol tomat servo yang akan diaplikasikan kepada tikus wistar jantan setiap harinya. Aktivitas antibakteri dalam proses penyembuhan luka insisi yang dimiliki ekstrak etanol tomat servo 100% dikarenakan adanya senyawa aktif yang optimal terkandung di dalamnya. Senyawa aktif tersebut diantaranya fenolik, tannin, flavonoid, alkaloid, triterpenoid, dan steroid. Hasil kelompok perlakuan ekstrak etanol tomat servo dengan konsentrasi 75% dan 50% memiliki kadar kelembaban lebih rendah dari kelompok perlakuan ekstrak etanol tomat servo 25%. Kelembaban rendah akan menyebabkan terhambatnya proses

sintesis kolagen, hal ini terjadi karena menurunnya tekanan oksigen dalam jaringan luka yang akan mempengaruhi fungsi fibroblast, makrofag dan neutrophil.

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian perlakuan bahan uji dengan ekstrak etanol tomat servo setelah 7 hari terjadi penutupan luka (0,00 mm). Ekstrak etanol tomat servo mengandung senyawa alkaloid bersifat antibakteri karena memiliki kemampuan menghambat kerja enzim untuk mensintesis peptidoglikan sel bakteri. Ekstrak ini akan menyebabkan tidak terbentuknya lapisan dinding sel secara utuh dengan terganggunya komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga akan menyebabkan kematian sel.^{18,19}

Selain itu, senyawa fenolik berperan selama fase inflamasi dengan mencegah keluarnya makromolekul dari mikrosirkulasi dan mengurangi dari pembengkakan (edema) yang ada, dengan mengurangi efek dari peningkatan permeabilitas kapiler. Pada fase inflamasi, sel yang pertama kali mencapai daerah luka yaitu limfosit, netrofil, dan makrofag. Sel-sel ini memiliki fungsi utama dalam membersihkan debris benda asing dan matriks seluler, serta melawan infeksi. Netrofil akan berperan dalam mendegradasi matriks ekstraseluler dengan mensekresikan sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , serta mensekresikan protease. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, makrofag akan menfagositosis neutrofil. Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati yang mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13.^{10,20}

Peranan tanin dalam penyembuhan luka, yaitu dengan menghentikan pendarahan dan eskudat, sehingga mencegah pendarahan, mampu menutup tepi luka dengan mempercepat terjadinya epitelisasi. Tanin juga dapat mengecilkan pori-pori dan memperkeras kulit. Steroid / Triterpenoid memiliki aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan astringen yang berperan dalam penyusutan luka dan peningkatan laju epitelisasi, sehingga dapat membantu dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Hal ini diawali dengan terjadinya pergerakan sel basal pada epitel dari daerah tepi luka secara simultan menuju daerah luka dan menutupi daerah luka.^{10,21,19}

Adapun sedikit senyawa flavonoid yang dapat membantu penyembuhan luka dengan meningkatkan pembentukan kolagen, menurunkan makrofag dan edema jaringan serta meningkatkan jumlah fibroblast. Fase proliferasi fibroblast, memiliki peran sangat penting, yaitu memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Pada penyembuhan luka, *growth factor* akan diproduksi oleh makrofag, diantaranya yaitu seperti FGF, PDGF dan TGF- β . Growth factor ini akan menginduksi fibroblast untuk bermigrasi, berproliferasi, yang kemudian selanjutnya membentuk matriks ekstraselular. Proses proliferasi ini akan berhenti yang ditandai dengan saling menyentuh dan menutupnya epitel pada permukaan luka. Hal ini juga yang menunjukkan terhentinya proses pembentukan jaringan granulasi dan dimulainya fase pematangan atau remodeling.^{10,22}

Faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, yaitu kondisi kesehatan tikus wistar jantan yang baik, suhu yang stabil, kualitas serta konsentrasi dari ekstrak etanol tomat yang digunakan dan perawatan tikus wistar jantan selama penelitian. Faktor pengganggu dalam penelitian ini ialah aktivitas tikus wistar jantan selama penelitian, tingkat stres pada tikus wistar jantan, panjang dan kedalaman luka insisi nyaris sama pada setiap tikus wistar jantan, dalam

hal ini hasil penelitian pada setiap tikus wistar jantan yang diberi luka insisi pada mukosa labial sepanjang 4 mm, lalu diberikan 6 perlakuan bahan uji selama 7 hari, luka insisi tertutup dengan baik dengan diberikan ekstrak etanol tomat servo.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh ekstrak etanol tomat servo (*Solanum lycopersicum*) terhadap panjang luka selama waktu penyembuhan luka insisi pada mukosa labial tikus wistar jantan.

REFERENSI

1. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2020;395(10219):185-186. doi:10.1016/S0140-6736(19)33016-8
2. Shusterman A, Salyma Y, Nashef A, et al. Genotype is an important determinant factor of host susceptibility to periodontitis in the Collaborative Cross and inbred mouse populations. *BMC Genet*. 2013;14(68):1-11. doi:10.1186/1471-2156-14-68
3. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:1-22. doi:10.1017/erm.2013.8
4. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017;44:S94-S105. doi:10.1111/jcpe.12677
5. Indonesia KKR. *Pokok Pokok Hasil Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018.; 2019.*
6. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):218-231. doi:10.1111/prd.12008
7. Gupta M, Lamba AK, Verma M, et al. Comparison of periodontal open flap debridement versus closed debridement with Er,Cr:YSGG laser. *Aust Dent J*. 2013;58(1):41-49. doi:10.1111/adj.12021
8. Newman M, Takei H, Klokkevold P. *Clinical periodontology*. 13th ed. WB Saunders Co; 2019.
9. Apriani R. Pengaruh aplikasi gel ekstrak membran kulit telur ayam 10% terhadap fase inflamasi proses penyembuhan luka gingiva (*Rattus norvegicus*) (Ditinjau dari Jumlah sel makrofag). Published online 2015.
10. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Med - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya*. 2019;3(1):31. doi:10.30651/jqm.v3i1.2198
11. Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. Vol (1595 p.) £13.10. 9th ed. Elsevier Inc; 1974. doi:10.3109/00313027509094417
12. Suriadi, Imran, Hadi AW. Uji efektifitas penggunaan daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan madu serta NaCl 0,9% terhadap proses penyembuhan luka akut pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. *J Keperawatan dan Kesehat*. 2014;5(3):114-123.
13. Abreu A, Fernández I. NMR Metabolomics applied on the discrimination of variables influencing tomato (*Solanum lycopersicum*). *Molecules*. 2020;25(16):3738.
14. Gerszberg A, Hnatuszko-Konka K, Kowalczyk T, Kononowicz AK. Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) in the service of biotechnology. *Plant Cell Tissue Organ Cult*. 2015;120(3):881-902. doi:10.1007/s11240-014-0664-4
15. Ivanova N, Gugleva V, Dobrova M. Role of flavonoids as wound healing agent. *i(tourism)*. Published online 2016:13.
16. Kamiloglu S, Boyacioglu D, Capanoglu E. The effect of food processing on bioavailability of tomato antioxidants. *J Berry Res*. 2013;3(2):65-77. doi:10.3233/JBR-130051
17. Mellor DJ. Moving beyond the “Five freedoms” by updating the “five provisions” and

introducing aligned “animalwelfare aims.” *Animals*. 2016;6(10):1-7. doi:10.3390/ani6100059

18. Supit SF, Bodhi W, Lebang JS. Effectiveness test of tomato fruit extract gel (*Solanum lycopersicum* L.) against cuts in male white rats (*Rattus norvegicus*) Uji Efektivitas gel ekstrak buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). 2021;10(November):1081-1086.
19. Putri RR, Hakim RF, Rezeki S. Pengaruh ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) terhadap jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka di mukosa oral. *J Caninus Dentistry*. 2017;2(1):20-30.
20. Pangestu AR. Comparison of swiss webster’s wound healing process speed with robusta and arabica coffee: Literature Review. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;9(2):812-816.
21. Nanda T. Uji efektivitas fraksi nHeksana daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan pembawa vaselin terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus. Published online 2018.
22. Lengkong J, Haryadi H, Tompodung H, Pareta DN. Uji efektivitas sari daun putri malu (*Mimosa pudica* L.) sebagai penyembuh luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Maj INFO Sains*. 2021;2(1):1-12. doi:10.55724/jis.v2i1.18

Bukti melakukan review yang pertama (27 Juni 2022)

The screenshot displays the e-GIGI journal submission system interface. At the top, it shows the article ID 41503, the author Khumara et al., and the title 'Effect of Servo 1'. The interface includes a navigation menu with 'Workflow' and 'Publication' tabs, and a sub-menu with 'Submission' and 'Review' tabs. Below this, there are tabs for 'Copyediting' and 'Production'. A 'Round 1' tab is also visible. The 'Reviewer's Attachments' section shows a file named '39_Sug EV1.docx' with a date of June 27, 2022. The 'Revisions' section shows a file named 'INSISI.docx' with a date of July 25, 2022. The 'Review Discussions' section shows a discussion from the Editor on July 24, 2022, at 11:31 PM, with 0 replies.

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
Editor Decision	vinna	2022-07-24 11:31 PM	0	<input type="checkbox"/>

"PENGARUH EKSTRAK TOMAT SERVO (SOLANUM LYCOPERSICUM) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI"

Abstract

Background: Wound healing occurs in the presence of interactions involving cellular and biochemical responses. The process of regeneration through the growth of cells with the administration of drugs topically **can be**, both

chemical-based and traditional drugs. The use of herbal medicines such as servo tomato ethanol extract containing flavonoids and saponins can increase the number of fibroblasts in the wound tissue so that it can help to speed up the healing time of incision wounds in male wistar rats. Objective: This study aimed to determine the effect of servo tomato ethanol extract on wound healing time based on the day of the incision wound. Materials and methods: The research design is a real laboratory experimental study with 30 male wistar rats (*Rattus Norvegicus*) as research objects divided into 6 research groups, and each group requires 5 rats, where Group I was given aquades solution as a negative control, Group II was given 10% povidone iodine solution as a positive control, and Groups III, IV, V, VI were given a 25%, 50%, 75%, and 100% solution of servo tomato ethanol extract. The research was conducted at the Pharmacology Laboratory, Faculty of Medicine, Padjadjaran University Hasan Sadikin Hospital. Results: There was a change in the length of the incision wound from time to time as a response to wound healing. Incision length in Group VI (100%) after 7 days had a mean of zero (0.00mm). Statistical analysis of the ANOVA test results obtained p-value = 0.1537 <0.05 in the 6 treatment groups of the test material. The average number of incision lengths was the smallest in the group that was applied with 100% servo tomato ethanol extract, so that there was an effect of servo tomato ethanol extract on wound length during incision wound healing time on the labial mucosa of male wistar rats.

Keywords: tomato ethanol extract, male wistar rats, healing time, incision wound.

Bukti konfirmasi submit revisi pertama yang telah direvisi (25 Juli 2022)

Effect of Servo Tomato (*Solanum lycopersicum*) extract on Incision Wound Healing

Pengaruh Ekstrak Tomat Servo (*Solanum lycopersicum*) terhadap penyembuhan luka insisi

Agustina P. Khumara,¹ Henry Y. Mandalas,² Vinna K. Sugiaman³

¹Faculty of Dentistry, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

²Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

³Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Email: vinnakurniawati@yahoo.co.id

Abstract: Herbal medicines such as Servo tomato containing flavonoids and saponins can increase the

number of fibroblasts in the wound tissue, therefore, it can help to speed up wound healing time. This study aimed to determine the effect of servo tomato ethanol extract on wound healing time based on the day of the incision. This was a true laboratory experimental study using 30 male Wistar rats (*Rattus Norvegicus*) divided into six groups; each group consisted of five rats, Group I was given aquadest as a negative control, Group II was given 10% povidone iodine solution as a positive control, and Groups III-VI were given 25%, 50%, 75%, and 100% solutions of Servo tomato ethanol extract, consecutively. The results showed that there were differences in the length of the incision wounds among groups from time to time as a response of wound healing. Incision length in Group VI (100%) after seven days had a mean of zero (0.00 mm). The ANOVA test resulted in a p-value of 0.1537 (<0.05) in the six treatment groups. The mean incision length was the shortest in the group applied with 100% Servo tomato ethanol extract. In conclusion, there was an effect of Servo tomato ethanol extract on incision wound healing time on the labial mucosa of male Wistar rats.

Keywords: tomato ethanol extract; incision wound; healing time

Abstrak: Tanaman herbal seperti tomat Servo yang mengandung flavonoid dan saponin dapat meningkatkan jumlah fibroblas dalam jaringan luka yang membantu mempercepat waktu penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol tomat Servo terhadap waktu penyembuhan luka berdasarkan hari dilakukan insisi. Jenis penelitian ialah eksperimental laboratorik dengan hewan coba tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berjumlah 30 ekor, dibagi menjadi enam kelompok penelitian; setiap kelompok terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok I diberikan larutan *aquadest* sebagai kontrol negatif, kelompok II diberikan larutan *povidone iodine* 10% sebagai kontrol positif, dan kelompok III-VI diberikan larutan ekstrak etanol tomat Servo 25%, 50%, 75%, dan 100%. Hasil penelitian mendapatkan perbedaan panjang luka insisi antar kelompok dari waktu ke waktu sebagai respon penyembuhan luka. Panjang luka insisi pada kelompok VI (100%) setelah tujuh hari memiliki rerata nol (0,00 mm). Hasil uji ANOVA mendapatkan nilai $p=0,1537 < 0,05$ pada keenam kelompok perlakuan. Jumlah rerata panjang luka insisi paling kecil pada kelompok yang diaplikasikan dengan ekstrak etanol tomat Servo 100%. Simpulan penelitian ini ialah terdapat pengaruh ekstrak etanol tomat Servo (*Solanum lycopersicum*) terhadap panjang luka selama waktu penyembuhan luka insisi pada mukosa labial tikus Wistar jantan.

Kata kunci: ekstrak etanol tomat; luka insisi; waktu penyembuhan

PENDAHULUAN

Penyakit mulut merupakan penyakit paling umum secara global dan memiliki masalah serius, yang dapat mengubah kehidupan seseorang baik dari segi kesehatan, kesejahteraan, dan kualitas hidup. Penyakit mulut yang sering ditemukan ialah: karies gigi, penyakit periodontal, kehilangan gigi, serta kanker bibir dan rongga mulut.¹ Periodontitis adalah inflamasi pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme atau kelompok mikroorganisme, yang dapat menyebabkan destruksi tulang alveolar dan ligamen periodontal dengan peningkatan pembentukan kedalaman *poket*, resesi, atau dapat terjadi keduanya. Periodontitis kronis dapat dinyatakan sebagai kerusakan inflamasi pada struktur pendukung gigi yang jika tidak ditindaklanjuti dapat menye-

babkan kehilangan gigi. *Porphyromonas gingivalis* dan *Fusobacterium nucleatum* sangat berpengaruh dalam perkembangan suatu periodontitis.² Komponen dalam bakteri tersebut, seperti lipopolisakarida, antigen dan toksin akan memulai respon imun pejamu (*host*) dan respon inflamasi yang mengaktifkan sel pertahanan pejamu termasuk neutrofil polimorfuklear (PMN) dan memicu respon antibodi untuk mengurangi aktivitas mikroba. Aktivasi sel pertahanan tubuh akan memproduksi mediator inflamasi yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan pada jaringan ikat dan metabolisme tulang. Mediator tersebut, di antaranya yaitu kemokin, sitokin, prostaglandin, dan enzim proteolitik. Jika respon imun pejamu dan respon inflamasi tidak cukup untuk menghilangkan aktivitas mikroba maka respon inflamasi kronis akan

menyebabkan peradangan periodontal (kemerahan, pembengkakan, dan perdarahan) dan kerusakan periodontal.³

Periodontitis yang berat dialami oleh sekitar 743 juta jiwa di dunia dan dalam kurun waktu 10 tahun mengalami peningkatan prevalensi sebesar 57,3%. Penyakit ini memiliki prevalensi tertinggi keenam (11,2%).⁴ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi periodontitis yang terjadi pada usia ≥ 15 tahun sebesar 67,8%. Hal ini menunjukkan bahwa dari 10 orang penduduk Indonesia sebanyak tujuh orang menderita periodontitis. Periodontitis didasarkan pada beberapa kriteria klinis, termasuk perdarahan saat *probing*, kedalaman poket periodontal, dan kehilangan perlekatan secara klinis.^{3,5}

Bedah *flap* periodontal dilakukan untuk menghilangkan deposit mikroba dari permukaan akar serta tindakan korektif seperti eliminasi poket, pencabutan sisa akar, atau pembentukan kontur defek tulang.⁶ Berbagai pengobatan yang dapat digunakan untuk terapi periodontal, seperti, *scaling* dan *root planing*, gingivektomi, prosedur bedah *flap*, dan *bone grafting*.⁷ *Flap* periodontal termasuk salah satu dari terapi bedah periodontal untuk mendapatkan akses instrumentasi akar, reseksi gingiva, reseksi tulang, dan regenerasi periodontal.⁸

Luka akibat bedah *flap* periodontal dapat menyebabkan perdarahan, pembengkakan, rasa sakit, gangguan fungsi bicara, gangguan fungsi pengunyahan, bahkan dapat menyebabkan infeksi lebih lanjut. Beberapa metode klinis yang dilakukan untuk mengevaluasi luka pada jaringan gingiva, antara lain dengan dilakukan *probing*, dan pemeriksaan radiografi. Luka pada gingiva merupakan luka terbuka yang mudah terinfeksi oleh bakteri sehingga dapat meningkatkan respon sel inflamasi.⁹

Serangkaian interaksi yang melibatkan respon seluler dan biokimia baik secara lokal maupun sistemik terjadi dalam proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka dapat terjadi melalui tiga fase penyembuhan, yaitu fase inflamasi, yang dapat dibagi menjadi *early inflammation* (fase haemostasis) dan *late inflammation*, fase proliferasi,

dan fase maturasi. Pada fase inflamasi awal atau fase haemostasis, terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka. Sel trombosit kemudian akan menstimulasi sel-sel neutrofil dan bermigrasi ke daerah luka. Neutrofil, limfosit, dan makrofag merupakan sel yang pertama kali mencapai daerah luka. Leukosit kemudian akan teraktivasi dan melepaskan bermacam-macam faktor untuk memfagositosis jaringan rusak, debris, dan bakteri. Makrofag berkontribusi untuk memproduksi sitokin dan *growth factors* yang akan memproduksi kolagen, menstimulasi proliferasi fibroblas, dan membantu proses penyembuhan luka melalui pembentukan pembuluh darah baru.^{10,11} Penyembuhan luka dapat terjadi dengan pemberian obat secara topikal, baik obat berbahan dasar kimia maupun tradisional.

Indonesia memiliki budaya memanfaatkan tanaman herbal dalam pengobatan secara tradisional sejak jaman dahulu dan dilestarikan secara turun-temurun. Tanaman herbal biasanya tidak mengandung bahan kimia sintetis, efek samping minimal, dan relatif aman untuk digunakan. Hal ini juga telah direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) bahwa penggunaan tanaman herbal sebagai obat tradisional aman dalam pengobatan penyakit, pencegahan, dan pemeliharaan kesehatan masyarakat.¹²

Tomat merupakan salah satu bahan alam yang banyak dijumpai dan mudah ditemukan. Selain itu, tomat juga merupakan bahan yang relatif terjangkau oleh masyarakat Indonesia. Tomat memiliki komposisi dan nilai gizi baik sehingga menarik perhatian dan minat baik dari konsumen maupun produsen.¹³ Jenis buah ini sangat populer dan dikenal sebagai sumber utama nutrisi penting seperti likopen, β -karoten, flavonoid, vitamin C, dan turunan asam hidroksisinamat.¹⁴ Kandungan flavonoid pada tomat dapat merangsang sel-sel makrofag dan membantu kerja makrofag dalam membersihkan area luka sehingga mempercepat fase proliferasi dan penyembuhan luka.¹⁵ Tomat juga kaya akan komponen antioksidan yang di dalamnya terkandung karotenoid dan polifenol. Banyak penelitian telah dilakukan mengenai komposisi biokimia tomat dan bentuk olahannya.¹⁶

Adanya kandungan senyawa aktif dari tomat tersebut mendorong penulis untuk mengetahui lebih detil mengenai pengaruh ekstrak etanol tomat *Servo* terhadap penyembuhan luka insisi dengan menggunakan hewan coba tikus Wistar jantan.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan ialah eksperimental, dengan pendekatan *post-test control group design*. Hewan coba tidak dilakukan *pre-test control group*, berjumlah sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang dibagi menjadi enam kelompok. Setiap kelompok terdiri dari lima ekor tikus.

Hewan coba tikus Wistar jantan diadaptasikan terlebih dahulu di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Hewan coba diberikan obat anestesi ketamin injeksi 0,4cc sebelum dilakukan tindakan insisi pada mukosa labial tikus sepanjang 3 mm hingga mencapai tulang alveolar dengan menggunakan pisau bedah (*scalpel*) yang sudah disterilkan. Luka pada mukosa labial tikus diberikan bahan uji (*aquadest*, *povidone iodine*, dan ekstrak tomat 25%, 50%, 75%, dan 100%). Panjang luka pada hewan coba setelah diberi perlakuan diamati dengan menggunakan jangka sorong setiap hari.

Perlakuan yang diberikan pada tikus di setiap kelompok setelah pembentukan luka insisi, antara lain: (1) Kelompok I diberikan *aquadest* sebagai kontrol negatif, diteteskan 0,1 ml dengan menggunakan pipet pada mukosa labial yang telah diinsisi selama 1 menit kemudian ditekan menggunakan *cotton pellet*; (2) Kelompok II diberikan *povidone iodine* 10% sebagai kontrol positif, dioleskan pada mukosa labial yang telah diinsisi selama 1 menit; (3) Kelompok III, IV, V, dan VI diberikan ekstrak tomat (*Solanum lycopersicum*) 25%, 50%, 75%, dan 100%.

Pada prosedur pembuatan ekstrak etanol tomat *Servo* (*Solanum lycopersicum*) dilakukan determinasi/identifikasi tanaman terlebih dahulu terhadap sampel tomat yang akan digunakan dalam penelitian di Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor, Jawa Barat.

Ekstraksi penarikan kandungan kimia dengan memakai pelarut cair.¹⁷ Metode ekstraksi yang digunakan yaitu maserasi. Pembuatan ekstrak etanol tomat *Servo* berturut-turut: (1) Tomat dicuci bersih, kemudian dipotong menjadi beberapa bagian kecil dan dihaluskan; (2) Potongan buah tomat dikeringkan dalam oven selama 2x24 jam; (3) Tomat yang sudah dihaluskan, dikeringkan sehingga menghasilkan simplisia; (4) Simplisia dimasukkan ke dalam bejana maserasi, lalu tambahkan etanol 96% untuk perendaman; (5) Perendaman dikerjakan selama 2x24 jam sambil diaduk sesekali. Bejana maserasi di tempat yang gelap agar terhindar dari cahaya, udara atau kelembaban; (6) Simplisia yang sudah direndam disaring dengan kertas saring.

Prosedur insisi dilakukan sebagai berikut: (1) Antiseptik diaplikasikan pada daerah yang ingin dilakukan insisi; (2) Tikus dianestesi menggunakan ketamin injeksi sebanyak 0,4 cc dan diamkan sampai efek anestesi bekerja; (3) Insisi dilakukan pada daerah mukosa labial tikus dengan panjang 4 mm dan kedalaman hingga tulang alveolar menggunakan pisau bedah (*scalpel*) no.11 atau no.12; (4) Ekstrak tomat dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% diaplikasikan pada daerah luka insisi dengan menggunakan kuas setiap hari; (5) Panjang luka diukur menggunakan jangka sorong, dan dihitung setiap hari.

Prosedur pengukuran luka dilakukan sebagai berikut: (1) Tikus dari setiap kelompok diambil dengan cara memegang ekornya, lalu dipegang dengan menggunakan kain lap, agar tidak tergigit tikus secara langsung; (2) Mulut tikus dibuka di bagian daerah luka yang ingin diukur; (3) Panjang luka diukur dengan jangka sorong dan dihitung setiap harinya; (4) Tikus diolesi bahan uji sesuai kelompoknya, lalu dimasukan kembali ke kandang.

Data penelitian diolah menggunakan *software* MegaStat untuk uji statistik oneway ANOVA dan dilakukan uji normalitas menggunakan *Chi-square*. *Ethical Clearance* diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha dengan nomor 013/KEP/II/2022. Penelitian ini menerapkan prinsip-prinsip 3R menurut Rusell dan Burch tersebut, yaitu:¹⁷ *replace-ment, reduction, dan refinement*.

Hewan coba diperlakukan secara manusiawi dengan berpegang pada prinsip 5F (*Freedom*) yang dikemukakan pada tahun 1979 oleh *Farm Animal Welfare Council* di Inggris. Prinsip ini terdiri atas: (1) *Freedom of hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus); (2) *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman); (3) *Freedom of pain, injury or disease* (bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit); (4) *Freedom to fear and distress* (bebas dari ketakutan dan stres jangka panjang); (5) *Freedom to express natural behaviour* (bebas mengekspresikan tingkah laku alami, diberikan ruang dan fasilitas yang sesuai).¹⁷

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan hasil uji fito-

kimia ekstrak etanol tomat yang dilakukan di Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor, Jawa Barat.

Tabel 2 memperlihatkan pengaruh pemberian ekstrak tomat Servo terhadap penyembuhan luka insisi yang dilakukan pada 30 ekor tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) selama tujuh hari. Hasil perhitungan jumlah sampel per kelompok, yaitu lima ekor tikus. Hasil penyembuhan luka insisi menggunakan ekstrak etanol tomat Servo 100% terjadi pada hari ke-6, yaitu luka tertutup dengan baik (nihil). Analisis statistik untuk mengetahui ada tidaknya efek berbeda dari keenam perlakuan bahan uji telah memenuhi syarat sebagai berikut, yaitu data berdistribusi normal dengan varians homogen lalu dilakukan uji ANOVA.

Tabel 1. Hasil uji fitokimia ekstrak etanol tomat

No.	Metabolit Sekunder	Metode Uji	Hasil Uji
1	Fenolik	Pereaksi FeCl ₃ 5%	+
2	Tanin	Pereaksi FeCl ₃ 1%	+
3	Flavonoid	a. Pereaksi HCl pekat + Mg	-
		b. Pereaksi H ₂ SO ₄ 2N	-
		c. Pereaksi NaOH 10%	+
4	Saponin	Dipanaskan	-
5	Triterpenoid dan steroid	Pereaksi H ₂ SO ₄ pekat + CH ₃ COOH anhidrat	+
			-
6	Alkaloid	Pereaksi Dragendorff	+

Pola distribusi data dilakukan dengan uji *chi square* untuk pembuktian normalitasnya dan F untuk homogenitas variansnya.

Tabel 3 memperlihatkan hasil uji statistik untuk setiap perlakuan bahan uji berupa rerata (mean), simpangan baku (std dev), dan replikasi pengukuran (n). Uji statistik ANOVA dilakukan untuk mengetahui apakah setiap perlakuan bahan uji memberikan efek yang sama atau tidak (mengulang) terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4 memperlihatkan nilai p sebesar 7,17E-13 atau sebesar 0,000000000000717. Karena nilai signifikansinya lebih rendah dari 0,05 berarti terdapat perbedaan bermakna terhadap penyembuhan, dalam hal ini yaitu panjang luka insisi. Untuk mengetahui di antara keenam perlakuan bahan uji apakah

terdapat kesembuhan luka yang sama atau berbeda perlu dilakukan uji lanjutan (*post hoc*) dengan menggunakan uji *t independent* berpasangan. Hasil uji lanjutan menunjukkan besarnya nilai p hasil uji statistik berpasangan antar perlakuan. Nilai p-value yang berwarna (kuning) menunjukkan bahwa pengujian yang signifikan (bermakna) secara statistik artinya terdapat perbedaan, maka pada kolom T-25-7 (perlakuan bahan uji dengan ekstrak Tomat 25% hari ke 7) memberikan rata-rata panjang luka insisi sebesar 0,02 cm yang paling kecil diantara perlakuan bahan uji lainnya. Jika perlakuan bahan uji ini dibandingkan dengan perlakuan bahan uji lainnya mulai T-100-5 s/d P-5 menunjukkan sifat pengujian yang non signifikan secara statistik dengan p-value > 0,05 artinya tidak ada perbedaan jika dilihat

dari rata-rata panjang luka yang terjadi.

Tabel 2. Rerata panjang luka per hari dengan enam perlakuan

Waktu (hari)	T-100 (cm)	T-75 (cm)	T-50 (cm)	T-25 (cm)	P-10 (cm)	Aq (cm)
1	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
2	0,30	0,40	0,40	0,40	0,38	0,40
3	0,16	0,34	0,28	0,28	0,22	0,38
4	0,12	0,24	0,22	0,22	0,18	0,36
5	0,04	0,22	0,16	0,12	0,10	0,34
6	0,00	0,16	0,10	0,04	0,08	0,32
7	0,00	0,10	0,08	0,02	0,04	0,28

Keterangan:

T-100 : Tomat dengan konsentrasi 100%

T-75 : Tomat dengan konsentrasi 75%

T-50 : Tomat dengan konsentrasi 50%

T-25 : Tomat dengan konsentrasi 25%

P-10 : Povidone iodine 10%

Aq : *Aquades*

Tabel 3. Deskripsi panjang luka untuk enam perlakuan *One Factor ANOVA*

<i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Std. Dev</i>	<i>Treatment time</i>
0,16	5	0,09	T-100 - 3
0,12	5	0,08	T-100 - 4
0,04	5	0,05	T-100 - 5
0,34	5	0,05	T-75 - 3
0,24	5	0,09	T-75 - 4
0,22	5	0,11	T-75 - 5
0,16	5	0,11	T-75 - 6
0,10	5	0,14	T-75 - 7
0,28	5	0,13	T-50 - 3
0,22	5	0,13	T-50 - 4
0,16	5	0,18	T-50 - 5
0,10	5	0,14	T-50 - 6
0,08	5	0,13	T-50 - 7
0,28	5	0,04	T-25 - 3
0,22	5	0,08	T-25 - 4
0,12	5	0,08	T-25 - 5
0,04	5	0,09	T-25 - 6
0,02	5	0,04	T-25 - 7
0,38	5	0,04	P-2
0,22	5	0,11	P-3
0,18	5	0,11	P-4
0,10	5	0,12	P-5
0,08	5	0,13	P-6
0,04	5	0,09	P-7
0,38	5	0,04	A-3
0,36	5	0,05	A-4
0,34	5	0,05	A-5
0,32	5	0,08	A-6
0,28	5	0,08	A-7

<i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>Std. Dev</i>	<i>Treatment time</i>
0,19	145	0,14	Total

Keterangan:

T-100 : Tomat dengan konsentrasi 100%

T-75 : Tomat dengan konsentrasi 75%

T-50 : Tomat dengan konsentrasi 50%

T-25 : Tomat dengan konsentrasi 25%

P-10 : Povidone iodine 10%

Aq : *Aquades*

1,2...7: Waktu (Hari ke-)

Tabel 4. Hasil analisis ANOVA

<i>Source</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Nilai p</i>
Treatment	1,75	28	0,06	6,22	7,17E-13
Error	1,17	116	0,01		
Total	2,92	144			

Keterangan:

Source : sumber

SS : *sum square* = jumlah kuadrat = JK

df : *degree of freedom* = derajat kebebasan = dk

MS : *Mean squares* = rerata jumlah kuadrat = RJK

F : nilai statistik untuk Uji ANOVA = $MS(treatment)/MS(Error)$

Nilai p : nilai peluang

Treatment : perlakuan

Error : kekeliruan

Kriteria pengujian : tolak hipotesis jika nilai $p < \alpha$ 5%

BAHASAN

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*). Tabel 2 menunjukkan hasil penyembuhan luka insisi dengan pemberian ekstrak etanol tomat Servo 100%, 75%, 50%, 25%, *povidone iodine* 10%, dan *aquadest* yang diukur berdasarkan panjang luka insisi pada mukosa labial tikus. Nilai p yang diperoleh 0,0000000000000717 ($<0,05$), sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hal ini menandakan bahwa terdapat pengaruh ekstrak tomat Servo terhadap waktu penyembuhan luka insisi di mukosa labial tikus jantan Wistar pada hari ke-7. Pada proses penyembuhan luka diharapkan terjadi penurunan panjang luka insisi di mukosa labial tikus dihitung berdasarkan hari.

Hasil penelitian menunjukkan terjadinya penyembuhan luka lebih baik (luka tertutup) pada kelompok perlakuan bahan uji dengan ekstrak etanol tomat Servo 100%, demikian pula dengan perlakuan bahan uji ekstrak etanol tomat Servo 25%, 50%, 75% dan *povidone iodine* 10% yang menunjukkan

terjadinya perubahan panjang luka insisi. Kelompok perlakuan dengan bahan uji *aquadest* memiliki kecepatan penyembuhan luka paling lambat dengan rerata panjang luka paling besar 0,28 cm setelah hari ke-7. Terjadinya penyembuhan luka insisi yang lebih lambat dapat disebabkan karena tidak adanya zat aktif dalam kontrol negatif yang dapat membantu proses penyembuhan luka insisi dibandingkan dengan perlakuan kelompok lain. Perlakuan ekstrak tomat Servo 100% memberikan hasil terbaik, antara lain dikarenakan konsentrasi 100% tidak menggunakan pencampuran *aquadest* saat pembuatan bahan uji berbasis gel ekstrak etanol tomat Servo yang diaplikasikan pada tikus Wistar jantan setiap hari. Aktivitas antibakteri dalam proses penyembuhan luka insisi yang dimiliki ekstrak etanol tomat Servo 100% dikarenakan adanya senyawa aktif yang optimal terkandung di dalamnya. Senyawa aktif tersebut di antaranya ialah fenolik, tannin, flavonoid, alkaloid, triterpenoid, dan steroid. Hasil kelompok perlakuan ekstrak etanol tomat

Servo dengan konsentrasi 75% dan 50% memiliki kadar kelembaban lebih rendah dari kelompok perlakuan ekstrak etanol tomat Servo 25%. Kelembaban rendah menyebabkan terhambatnya proses sintesis kolagen; hal ini terjadi karena menurunnya tekanan oksigen dalam jaringan luka yang akan memengaruhi fungsi fibroblas, makrofag, dan neutrofil.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian perlakuan bahan uji dengan ekstrak etanol tomat Servo setelah tujuh (7) hari terjadi penutupan luka (0,00 mm). Ekstrak etanol tomat Servo mengandung senyawa alkaloid bersifat antibakteri karena memiliki kemampuan menghambat kerja enzim untuk menyintesis peptidoglikan sel bakteri. Ekstrak ini akan menyebabkan tidak terbentuknya lapisan dinding sel secara utuh akibat terganggunya komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri yang akan menyebabkan kematian sel.^{18,19}

Senyawa fenolik berperan selama fase inflamasi dengan mencegah keluarnya makromolekul dari mikrosirkulasi dan mengurangi pembengkakan (edema) yang terjadi, dengan mengurangi efek peningkatan permeabilitas kapiler. Pada fase inflamasi, sel-sel yang pertama kali mencapai daerah luka yaitu limfosit, netrofil, dan makrofag. Sel-sel ini memiliki fungsi utama membersihkan debris benda asing dan matriks sel, serta melawan infeksi. Netrofil berperan dalam mendegradasi matriks ekstrasel dengan menyekresikan sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , serta menyekresikan protease. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, makrofag akan memfagositosis neutrofil. Makrofag sebagai sel yang sangat penting dalam penyembuhan luka memiliki fungsi fagositosis bakteri dan jaringan mati yang menyekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13.^{10,20}

Peran tannin dalam penyembuhan luka, yaitu dengan menghektikan pendarahan dan eskudat sehingga mencegah pendarahan dan mampu menutup tepi luka dengan mempercepat terjadinya epitelisasi. Tannin juga dapat mengecilkan pori-pori dan memperkeras kulit. Steroid/triterpenoid memiliki aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan astringen yang berperan dalam penyusutan luka dan peningkatan laju epitelisasi sehingga membantu

mempercepat proses penyembuhan luka. Hal ini diawali dengan terjadinya pergerakan sel basal pada epitel dari daerah tepi luka secara simultan menuju daerah luka dan menutupi daerah luka.^{10,19}

Senyawa flavonoid membantu penyembuhan luka dengan meningkatkan pembentukan kolagen, menurunkan makrofag dan edema jaringan, serta meningkatkan jumlah fibroblas. Fase proliferasi fibroblast memiliki peran sangat penting, yaitu memroduksi matriks ekstrasel yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Pada penyembuhan luka, *growth factor* diproduksi oleh makrofag seperti FGF, PDGF dan TGF- β . *Growth factor* akan menginduksi fibroblas untuk bermigrasi, berproliferasi, yang selanjutnya membentuk matriks ekstrasel. Proses proliferasi ini akan berhenti yang ditandai dengan saling menyentuh dan menutupnya epitel pada permukaan luka. Hal ini juga yang menunjukkan terhentinya proses pembentukan jaringan granulasi dan dimulainya fase pematangan atau *remodeling*.^{10,21}

Faktor yang dapat memengaruhi hasil penelitian, yaitu kondisi kesehatan tikus Wistar jantan baik, suhu stabil, kualitas serta konsentrasi ekstrak etanol tomat yang digunakan, dan perawatan tikus Wistar jantan selama penelitian. Faktor pengganggu dalam penelitian ini ialah aktivitas dan tingkat stres tikus Wistar jantan selama penelitian, panjang dan kedalaman luka insisi nyaris sama pada setiap tikus wistar jantan. Dalam hal ini pada setiap tikus Wistar jantan yang diberi luka insisi pada mukosa labial sepanjang 4 mm, lalu diberikan enam (6) perlakuan bahan uji selama tujuh (7) hari, luka insisi tertutup dengan baik pada pemberian ekstrak etanol tomat Servo.

SIMPULAN

Terdapat pengaruh ekstrak etanol tomat Servo (*Solanum lycopersicum*) terhadap panjang luka selama waktu penyembuhan luka insisi pada mukosa labial tikus Wistar jantan. Penyembuhan luka tercepat pada perlakuan dengan ekstrak etanol tomat Servo konsentrasi 100%.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2020;395(10219):185-186. Doi:10.1016/S0140-6736(19)33016-8
2. Shusterman A, Salyma Y, Nashef A, Soller M, Wilensky A, Mott R, et al. Genotype is an important determinant factor of host susceptibility to periodontitis in the collaborative cross and inbred mouse populations. *BMC Genet*. 2013;14(68):1-11. Doi:10.1186/1471-2156-14-68
3. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:1-22. Doi:10.1017/erm.2013.8
4. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017;44:S94-S105. Doi:10.1111/jcpe.12677
5. Indonesia KKR. Pokok-pokok Hasil Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018; 2019.
6. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. *Learned and unlearned concepts*. *Periodontol* 2000. 2013;62(1):218-31. Doi:10.1111/prd.12008
7. Gupta M, Lamba AK, Verma M, Faraz F, Tandon S, Chawla K, et al. Comparison of periodontal open flap debridement versus closed debridement with Er,Cr:YSGG laser. *Aust Dent J*. 2013;58(1):41-49. Doi:10.1111/adj.12021
8. Newman M, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology* (13th ed). WB Saunders Co; 2019.
9. Apriani R. Pengaruh aplikasi gel ekstrak membran kulit telur ayam 10% terhadap fase inflamasi proses penyembuhan luka gingiva (*Rattus norvegicus*) (Ditinjau dari Jumlah sel makrofag) [Skripsi]. Available from: <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/92437>. Published online 2015.
10. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Med - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya*. 2019;3(1):31. Doi:10.30651/jqm.v3i1.2198
11. Robbins SL. *Pathologic Basis of Disease* (9th ed). Elsevier Inc; 1974. Doi:10.3109/00313027509094417
12. Suriadi, Imran, Hadi AW. Uji efektifitas penggunaan daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan madu serta NaCl 0,9% terhadap proses penyembuhan luka akut pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. *J Keperawatan dan Kesehatan*. 2014;5(3):114-23.
13. Abreu A, Fernández I. NMR Metabolomics applied on the discrimination of variables influencing tomato (*Solanum lycopersicum*). *Molecules*. 2020;25(16):3738.
14. Gerszberg A, Hnatuszko-Konka K, Kowalczyk T, Kononowicz AK. Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) in the service of biotechnology. *Plant Cell Tissue Organ Cult*. 2015;120(3):881-902. Doi:10.1007/s11240-014-0664-4
15. Aslam MS, Ahmad MS, Riaz H, Raza SA, Hussain S, Qureshi OS, et al. Role of flavonoids as wound healing agent. *Intech Open*. 2018. Doi: 10.5772/intechopen.79179. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/62634>
16. Kamiloglu S, Boyacioglu D, Capanoglu E. The effect of food processing on bioavailability of tomato antioxidants. *J Berry Res*. 2013;3(2):65-77. Doi:10.3233/JBR-130051
17. Mellor DJ. Moving beyond the “Five freedoms” by updating the “five provisions” and introducing aligned “animal welfare aims.” *Animals (Basel)*. 2016;6(10):59. Doi:10.3390/ani6100059
18. Supit SF, Bodhi W, Lebang JS. Effectiveness test of tomato fruit extract gel (*Solanum lycopersicum* L.) against cuts in male white rats (*Rattus norvegicus*) Uji efektivitas gel ekstrak buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*. 2021; 10 (4):1081-6.
19. Putri RR, Hakim RF, Rezeki S. Pengaruh ekstrak daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) terhadap jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka di mukosa oral. *J Caninus Dentistry*. 2017;2(1):20-30.
20. Pangestu AR. Comparison of swiss webster's

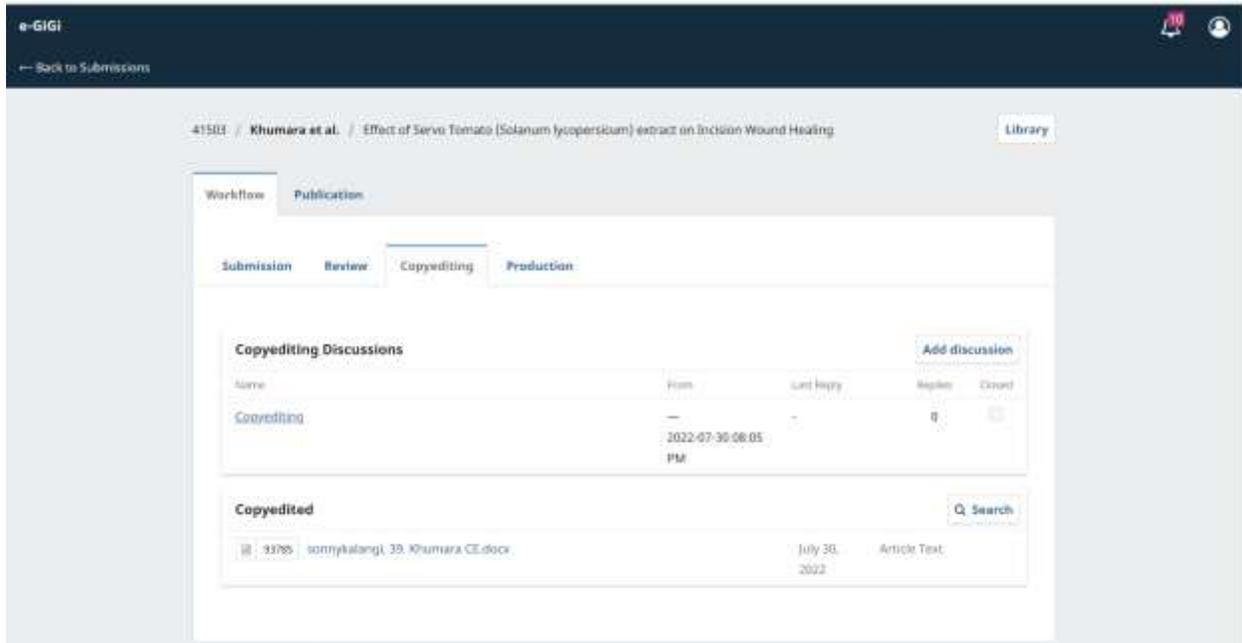
wound healing process speed with robusta and arabica coffee: literature review. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;9(2):812-6.
21.Lengkong J, Haryadi H, Tompodung H, Pareta

DN. Uji efektivitas sari daun putri malu (*Mimosa pudica* L.) sebagai penyembuh luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Maj INFO Sains*. 2021; 2(1):1-12. Doi:10.55724/jis.v2i1.18

Bukti melakukan review yang kedua

Bukti konfirmasi submit artikel yang telah revisi kedua

Bukti konfirmasi artikel diterima (30 Juli 2022)



Bukti Galery Proof Manuscript

Bukti Publikasi Online Artikel (07 Agustus 2022)

