

BUKTI KORESPONDENSI

ARTIKEL JURNAL NASIONAL TERAKREDITASI

Judul Artikel : Effect of Resorbable Collagen Plug (RCP) on Extraction Wound Healing
Pengaruh Resorbable Collagen Plug(RCP) terhadap Penyembuhan Luka Ekstraksi
Dipublikasikan di

Jurnal : Jurnal E-Gigi

Penulis : Agustine H.Santoso, Silvi Kintawati, Vinna K.Sugiaman

No	Perihal	Tanggal
1.	Register pada Jurnal e-Gigi	12 September 2021
2.	Bukti konfirmasi submit artikel dan artikel yang disubmit	12 September 2021
3.	Bukti melakukan review yang pertama	12 September 2021
4.	Bukti konfirmasi submit revisi pertama yang telah direvisi	16 September 2021
5.	Bukti melakukan review yang kedua	20 September 2021
6.	Bukti konfirmasi submit artikel yang telah revisi kedua	11 Februari 2022
7.	Bukti konfirmasi artikel diterima	03 Maret 2022
8.	Bukti Galery Proof Manuscript	Maret 2022
9.	Bukti Publikasi Online Artikel	Maret 2022

Register pada Jurnal eGigi (12 September 2021)

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

Min, 12 Sep 2021 jam 10.44 ☆

Vinna Kurniawati Sugiaman

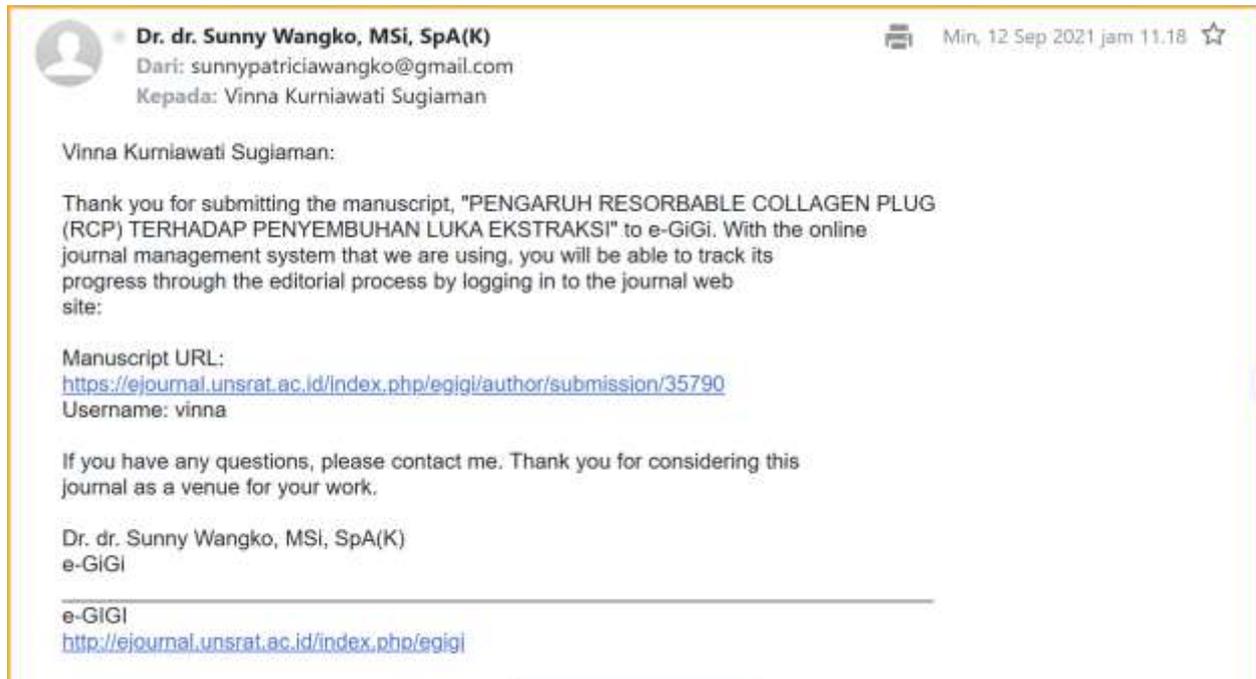
You have now been registered as a user with e-GIGI. We have included your username and password in this email, which are needed for all work with this journal through its website. At any point, you can ask to be removed from the journal's list of users by contacting me.

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 (12 september 2021)



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 $p\text{-value} = 0.1537 < 0.05$ 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 Padjadjaran 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 sintesis, 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 hidroksisinamat.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	+

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

<i>Mean</i>	<i>n</i>	<i>Std. Dev</i>	<i>Treatment-time</i>
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
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	: <i>sum square</i> = jumlah kuadrat = JK
df	: <i>degree of freedom</i> = derajat kebebasan = dk
MS	: <i>Mean squares</i> = 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 0,28cm 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

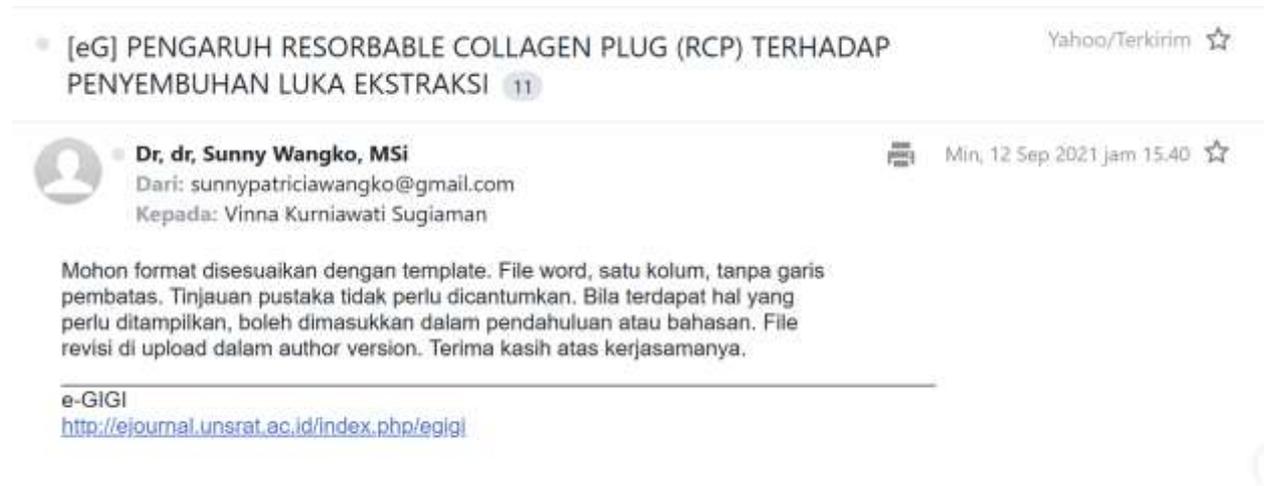
Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh ekstrak etanol tomat servo (*Solanum lycopersicum*) terhadap panjang luka selama waktu penyembuhan luka insisi pada mukosa labial tikus wistar jantan.

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, Laverty 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. Elseveir 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, Dobрева 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 (12 September 2021)



Bukti konfirmasi submit revisi pertama yang telah direvisi (16 September 2021)



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 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 $p\text{-value} = 0.1537 < 0.05$ 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 Padjadjaran 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 *pocket*, 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 yaitu 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 sintesis, 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 hidrosisinamat.¹⁴ Kandungan flavonoid pada tomat 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 terkandung karotenoid dan polifenol. Banyak penelitian telah dilakukan mengenai komposisi biokimia tomat dan bentuk olahannya.¹⁶

Oleh karena kandungan senyawa aktif dari tomat tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol tomat servo terhadap penyembuhan luka insisi.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian yang digunakan ialah eksperimental, dengan menggunakan pendekatan *post-test control group design*. Hewan coba tidak dilakukan *pre-test control group*. Berjumlah 30 ekor tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*) yang dibagi menjadi 6 kelompok. Tiap kelompoknya berjumlah 5 ekor.

Persiapkan 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 (*aquades*, 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 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%.

Prosedur pembuatan ekstrak etanol tomat servo (*Solanum lycopersicum*). Determinasi/identifikasi tanaman terlebih dahulu terhadap tomat yang akan digunakan. Determinasi tanaman dilakukan 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. 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 dimasukkan kembali ke kandang.

Data penelitian diolah menggunakan *software* MegaStat untuk uji statistik one way 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 harus menerapkan prinsip-prinsip 3R, menurut Rusell dan Burch tersebut, antara lain⁵⁷: *Replacement*, *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

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	+

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*

Hasil penyembuhan luka insisi menggunakan ekstrak etanol tomat servo 100% terjadi pada hari ke-6, luka tertutup dengan baik (nihil). Analisis statistik untuk mengetahui ada atau tidaknya efek yang berbeda dari ke-6 perlakuan bahan uji telah memenuhi syarat sebagai berikut: Data berdistribusi normal dengan varians homogen lalu dilakukan uji ANOVA. Pola distribusi data dilakukan dengan uji chi kuadrat untuk pembuktian normalitasnya dan F untuk homogenitas variansnya. Hitungan statistiknya dapat dilihat pada Tabel 3 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

<i>Mean</i>	<i>n</i>	<i>Std. Dev</i>	<i>Treatment-time</i>
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
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 (mengulang) terlihat 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	: <i>sum square</i> = jumlah kuadrat = JK
df	: <i>degree of freedom</i> = derajat kebebasan = dk
MS	: <i>Mean squares</i> = rata-rata jumlah kuadrat = RJK
F	: nilai statistik untuk Uji ANOVA = $MS(treatment) / MS(Error)$
p-value	: nilai peluang
treatment	: perlakuan
<i>Error</i>	: kekeliruan
Kriteria pengujian	: tolak hipotesis jika $p\text{-value} < \alpha 5\%$

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 0,28cm 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}

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.^{10,19}

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*.^{10,21}

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, Laverty 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. Elseveir 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. Aslam MS, Ahmad MS, Riaz H, Raza SA, Hussain S, Qureshi OS, et all. Role of Flavonoids as Wound Healing Agent. *Intech Open*. 2018. DOI:

10.5772/intechopen.79179.

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*). *Pharmacon.* 2021;10 (4):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. 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



Pengaruh *Resorbable Collagen Plug (RCP)* terhadap Penyembuhan Luka Ekstraksi

Agustine H. Santoso,¹ Silvi Kintawati,² Vinna K. Sugiaman³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

²Bagian Oral Biology Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

³Bagian Oral Pathology Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Email: vinnakurniawati@yahoo.co.id

Disubmisi: 12 September 2021; direvisi: 16 September 2021; diterima: [tanggal]

Abstract: Ideal tooth extraction is removal of complete tooth structure from the alveolar bone with minimal trauma and without causing any pain. It leaves a wound in the form of an open tooth socket. Efforts to reduce the problem of wound healing can be done inter alia by forming new tissue engineering that replaces the damaged tissue with collagen which is easily absorbed biologically and has good biocompatibility. One of the wound covering materials containing

collagen is resorbable collagen plug (RCP). It serves to accelerate wound healing, control bleeding due to its intrinsic hemostatic property, and accelerate the wound healing process. This was a literature review study using data of PubMed, Embase, Wiley Online Library, dan National Center for Biotechnology and keywords tooth extraction, wound healing, collagen, and resorbable collagen plug. The results showed that the RCP could accelerate wound healing because it contained collagen which had the ability to stabilize blood clotting and to protect wounds. In conclusion, the use of resorbable collagen plug (RCP) can accelerate wound healing after tooth extraction due to its collagen content.

Keywords: dental extraction; wound healing process; resorbable collagen plug (RCP)

Abstrak: Pencabutan gigi ideal adalah pengangkatan struktur gigi secara utuh dari tulang alveolar tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma minimal. Tindakan pencabutan meninggalkan luka berupa soket gigi terbuka. Tujuan penyembuhan luka yaitu memperbaiki kerusakan jaringan dan fungsi organ. Upaya untuk mengurangi masalah penyembuhan luka dapat dilakukan, salah satunya dengan membentuk rekayasa jaringan baru yang menggantikan jaringan rusak yaitu dengan kolagen. Kolagen merupakan protein, memiliki sifat mudah diserap secara biologis serta memiliki biokompatibilitas yang baik. Salah satu bahan penutup luka yang mengandung kolagen ialah *resorbable collagen plug* (RCP) yang berfungsi membantu mempercepat penyembuhan luka, mengontrol pendarahan oleh karena sifat hemostatik instrinsik, dan mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan suatu *literatur review* menggunakan data *PubMed*, *Embase*, *Wiley Online Library*, dan *National Center for Biotechnology* dengan kata kunci yang meliputi pencabutan gigi, penyembuhan luka, kolagen, *Resorbable Collagen Plug*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa RCP dapat membantu mempercepat penyembuhan luka karena mengandung kolagen yang memiliki kemampuan untuk menstabilkan pembekuan darah dan dapat melindungi luka. Simpulan penelitian ini ialah penggunaan RCP dapat membantu mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi oleh karena adanya kandungan kolagen.

Kata kunci: pencabutan gigi; penyembuhan luka; *resorbable collagen plug* (RCP)

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan tindakan yang umum dilakukan oleh seorang dokter gigi dalam praktik kedokteran gigi sehari-hari, dengan tindakan yang sesuai dan prosedur yang benar.¹ Tindakan pencabutan gigi akan meninggalkan luka berupa soket gigi yang terbuka dan menyebabkan keadaan tidak nyaman bagi pasien.² Luka setelah pencabutan gigi akan melibatkan proses penyembuhan luka sampai luka menutup sempurna dan jaringan kembali normal.³ Penyembuhan luka meliputi fase hemostasis (menghentikan perdarahan dengan koagulasi/pembekuan darah), fase inflamasi (menghilangkan jaringan nekrotik dan mencegah infeksi akibat agen mikroba patogen), fase proliferasi (adanya makrofag yang bertugas memfagositosis patogen dan kemudian digantikan oleh fibroblas untuk menghasilkan kolagen), fase maturasi (bertujuan untuk memaksimalkan struktur dan menambah kekuatan jaringan baru, terjadi pembentukan epitel dan jaringan parut), dan fase *remodelling* (terjadi anti deposit kolagen karena luka sudah sembuh).⁴

Pada fase proliferasi penyembuhan luka, kolagen sangat membantu dalam hal membentuk rekayasa jaringan baru yang akan menggantikan jaringan rusak maupun jaringan nekrosis.⁵ Kolagen merupakan protein yang berfungsi memberikan informasi biologis untuk sel-sel yang mendukung adhesi sel, proliferasi dan menyalurkan respons kemotaksis, kolagen memiliki sifat yang dapat diserap secara biologis serta memiliki biokompatibilitas baik sehingga dapat menghasilkan rekayasa jaringan selama penyembuhan luka.⁶ Penyembuhan luka memiliki tujuan untuk memperbaiki atau meregenerasi jaringan dan fungsi organ dari kerusakan yang diakibatkan oleh luka.⁷ Proses penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh

beberapa faktor seperti usia, hormonal, penyakit sistemik, stres, nutrisi, konsumsi obat-obatan, merokok, dan alkohol.⁸

Penatalaksanaan penyembuhan luka dapat dibantu dengan menggunakan bahan penutup luka. Salah satu bahan penutup luka yang tersedia secara komersial yang diperuntukan untuk membantu menghasilkan penyembuhan luka yang efektif adalah *Resorbable Collagen Plug* (RCP).⁹ RCP terbuat dari kolagen dan memiliki manfaat dalam membantu mempercepat dan menyempurnakan proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi. RCP merupakan matriks kolagen *resorbable* terbuat dari serat kolagen utuh yang tersedia secara komersial, berpori, dan mengandung kolagen, memiliki sifat hemostatik instrinsik untuk mengontrol pendarahan serta melindungi dasar luka selama penyembuhan soket gigi setelah pencabutan gigi, dan dapat mempercepat proses penyembuhan luka.¹⁰

Mekanisme kerja RCP adalah membantu koagulasi darah pada soket gigi setelah pencabutan gigi, dengan adanya kandungan matriks kolagen lunak yang dapat diresopsi, yang merupakan hasil rekayasa dari kolagen tipe I. Kolagen tipe I merupakan tipe kolagen paling umum ditemukan di matriks ekstraseluler, dapat membantu pembentukan dan distribusi fibril kolagen esensial pada proses regenerasi.¹¹

Cara penggunaan RCP, yaitu dengan menempatkan RCP ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi, kemudian strukturnya yang berpori seperti spons akan menyerap darah dengan cepat sehingga terbentuk bekuan darah. Kolagen yang terdapat dalam RCP memungkinkan agregasi trombosit untuk menstabilkan gumpalan darah dan pelepasan faktor pertumbuhan tulang. RCP memiliki waktu resorpsi sekitar 10-14 hari.¹²

RCP dibiarkan di dalam soket gigi sampai luka soket gigi setelah pencabutan gigi sembuh sempurna. Tercatat dalam literatur penggunaan RCP memberikan hasil baik atau bisa dikatakan hampir sempurna pada dimensi vertikal luka setelah sembuh yang berkaitan dengan peningkatan volume jaringan lunak.¹³ RCP tidak hanya melindungi substansi tulang, tetapi juga untuk memberikan sifat hemostatik, dan berkontribusi terhadap ketidaknyamanan pasien selama setelah pencabutan gigi. Selain menstabilkan bekuan darah, RCP juga bertindak sebagai agen kemotaktik untuk fibroblas menghasilkan kolagen.¹⁴

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *literature review* yang dilakukan secara kualitatif dengan mencari referensi teori yang relevan. Sumber data guna penyusunan artikel ini diperoleh melalui mesin pencari *PubMed*, *Embase*, *Wiley Online Library*, dan *National Center for Biotechnology* dengan kata kunci yang dipilih dari teks (judul dan abstrak), meliputi: pencabutan gigi, penyembuhan luka, kolagen, *Resorbable Collagen Plug*. Kriteria jurnal dengan subjek penelitian pencabutan gigi pada gigi permanen dilakukan dengan rentang pembaharuan 10 tahun terakhir. Penelitian dilakukan di Universitas Kristen Maranatha Bandung, sejak bulan Februari sampai dengan bulan Juni tahun 2021.

HASIL PENELITIAN

Penyembuhan luka diklasifikasikan menjadi penyembuhan primer, yaitu penyembuhan yang terjadi pada luka bersih atau luka bedah tidak terinfeksi dan penyembuhan sekunder, yaitu penyembuhan luka yang terjadi apabila tidak ada bantuan penyembuhan luka dari luar, penyembuhan luka berlangsung secara alami dan akan membentuk jaringan granulasi dan jaringan parut yang lebih besar dibandingkan dengan penyembuhan primer.¹⁵

Kolagen merupakan protein yang terdiri dari molekul tunggal (monomer) yang berkaitan menjadi tiga rantai polipeptida untuk membentuk struktur *triple helix*. Dalam *triple helix*, setiap susunan ketiga pada asam amino ialah glisin, dan struktur rantai umum dilambangkan sebagai Gly-X-Y, dimana asam amino X dan Y umumnya ialah prolin dan hidroksiprolin.^{16,17} Prolin dan hidroksiprolin mencapai kira-kira 21% dari residu asam amino pada kolagen yang jarang ditemukan pada protein lain selain pada kolagen dan elastin, dimana kolagen ini sendiri

mengandung 35% glisin dan 11% alanine. Hal ini lah yang membuat kolagen meyebabkan sifat kenyal. Kolagen ini juga merupakan komponen serat utama dalam tulang, gigi, tulang rawan, lapisan kulit dalam, dan tendon menjadi kenyal.^{18,19}

Kolagen memiliki kemampuan dan peran antara lain hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan memacu proses fibroplasia dan proliferasi epidermis.²⁰

Sintesis kolagen diperbanyak saat deposisi matrik ekstrasel, serta dipengaruhi dan diperbanyak oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu Platelet – *Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor β* (TGF β), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Interleukin-1* (IL 1), *Interleukin-4* (IL 4) dan *Immunoglobulin G 1* (IgG 1) yang diproduksi oleh leukosit dan limfosit.²¹

Resorbable Collagen Plug (RCP) merupakan matriks kolagen yang secara alami dapat terurai dan direkayasa dari kolagen tipe I, memiliki ketebalan dan struktur berpori seperti spons yang memungkinkan untuk menyerap cairan dan darah pada luka. RCP terbuat dari serat kolagen utuh sehingga memiliki sifat hemostatik instrinsik untuk mengontrol pendarahan serta melindungi dasar luka sekaligus mempercepat proses penyembuhan.²²

Resorbable collagen plug terdiri dari kolagen tipe I yang berasal dari sapi atau babi. RCP mudah dimanipulasi dan memiliki efek menguntungkan pada koagulasi dan penyembuhan luka, antigenisitas rendah dan kekuatan tensil yang tinggi. Selain itu, RCP dapat meningkatkan perlekatan sel jaringan ikat, dan meningkatkan agregasi platelet yang mengarah pada stabilisasi luka dan peningkatan penyembuhan.²³

Resorbable Collagen Plug adalah salah satu material dental paling umum untuk diaplikasikan ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi karena memiliki efek efisien pada hemostasis, memiliki biokompatibilitas baik, biodegradabilitas, dan konduktivitas tulang.²⁴ Kolagen yang terkandung dalam RCP ialah kolagen tipe I yang merupakan kolagen fibrilar yang menyusun komponen utama dari matriks ekstrasel dan digunakan untuk penyembuhan jaringan lunak dan rekonstruksi jaringan keras.²⁵

Resorbable Collagen plug ditempatkan ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi untuk meningkatkan hemostasis, memfasilitasi pembentukan jaringan granulasi, dan melindungi permukaan luka. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya disebutkan bahwa penggunaan RCP pada ekstraksi gigi molar ketiga menghasilkan tingkat komplikasi relatif rendah dibandingkan pada kondisi umum.^{26,27}

BAHASAN

Pencabutan gigi merupakan tindakan di bidang kedokteran gigi yang dilakukan untuk mengeluarkan gigi dari soket gigi tulang alveolar. Tindakan pencabutan gigi yang dilakukan biasanya menimbulkan luka.²⁸ Luka akibat pencabutan gigi dapat menyebabkan terjadinya komplikasi antara lain perdarahan, pembengkakan, *dry socket*, dan infeksi.²⁹ Luka pencabutan gigi akan melewati proses penyembuhan luka yang terdiri dari fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi.

Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks. Hemostasis adalah proses pertama pada penyembuhan luka, trombosit merupakan faktor hemostasis intravaskuler yang utama. Kolagen merupakan agen hemostasis yang sangat efisien, karena trombosit melekat pada kolagen, selanjutnya kolagen akan melepaskan substansi yang memulai proses hemostasis.³⁰ Trombosit mempunyai peranan penting dalam pembekuan darah dan bersirkulasi ke seluruh tubuh melalui aliran pembuluh darah, ketika terjadi kerusakan pada pembuluh darah maka trombosit akan menuju ke area tersebut sebagai respon terhadap kolagen yang terpajan di lapisan subendotel pembuluh. Disamping melekat pada permukaan luka, trombosit juga akan melekat pada trombosit lain. Proses ini disebut sebagai agregasi trombosit.³¹ Kolagen dapat

membantu agregasi trombosit karena kemampuannya dalam mengikat fibronectin. Interaksi kolagen dan trombosit merupakan tahap pertama proses penyembuhan luka yaitu hemostasis, kemudian diikuti dengan vasokonstriksi dan vasodilatasi.³²

Beberapa material dental memiliki nutrisi yang diperlukan untuk membantu mempercepat proses penyembuhan luka, salah satunya *Resorbable Collagen Plug* (RCP) yang diletakkan ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi. Peran *Resorbable Collagen Plug* (RCP) dengan kandungan kolagen yang tersedia secara komersial digunakan untuk menstabilkan koagulasi darah selama penyembuhan soket gigi setelah pencabutan gigi.²⁹ Cara *resorbable collagen plug* mempercepat penyembuhan luka dengan bertindak sebagai *scaffold* yang berfungsi untuk meningkatkan hemostasis, memfasilitasi pembentukan jaringan granulasi, dan melindungi permukaan luka dalam pembentukan matriks intraseluler di dalam soket gigi setelah pencabutan gigi.³³

Pemanfaat RCP dapat mengatasi resorpsi tulang alveolar setelah dilakukan pencabutan gigi,³⁴ sebagian besar resorpsi tulang alveolar terjadi selama 3 bulan pertama selama proses penyembuhan dan RCP memiliki bentuk yang cukup kaku sehingga dapat menjaga ruang soket gigi setelah pencabutan gigi dan mengurangi resorpsi tulang alveolar.³⁵ RCP memiliki tingkat porositas tinggi yaitu >90% dengan diameter pori adalah 100-400 nm, struktur ini secara signifikan dapat meningkatkan perlekatan sel, proliferasi sel fibroblas untuk mensekresi kolagen, elastin, *hyaluronic acid*, fibronectin dan proteoglikan, dan diferensiasi sel yang dapat membantu regenerasi jaringan baru.³⁶ Selain itu, desain RCP yang berpori juga mampu menyerap cairan dan menjaga kelembaban pada daerah luka. Daerah luka dengan tingkat kelembaban yang seimbang berperan dalam menjaga stabilitas sirkulasi darah yang membawa oksigen serta nutrisi ke jaringan sel melalui pembuluh darah dan diperlukan dalam pembentukan jaringan granulasi. Daerah luka yang terlalu kering maupun terlalu basah dapat mengganggu penyembuhan luka, keseimbangan kelembaban pada daerah luka dapat dicapai salah satunya dengan penggunaan material yang bersifat mengabsorpsi sekresi cairan luka yang berlebih.³⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Guarnieri et al³⁸ menyatakan bahwa penggunaan RCP yang diletakkan dalam soket gigi setelah pencabutan gigi dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Kolagen yang terkandung dalam RCP mampu meningkatkan proses penyembuhan tulang dibandingkan dengan lokasi pencabutan gigi yang sembuh secara alami tanpa penggunaan RCP. Hasil penelitian tersebut menunjukkan keberadaan pertumbuhan jaringan osteoid yang lebih baik, tulang alveolar menunjukkan defek yang normal dengan ketebalan >1,5 mm, sehingga pemasangan implan gigi setelah pencabutan gigi tidak memerlukan waktu penyembuhan lebih dari 4 bulan.³⁸ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu et al²⁹ yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan volume tulang dan terbentuknya jaringan baru yang lebih baik pada defek yang terdapat pada tikus Wistar dengan penggunaan RCP dibandingkan dengan kelompok kontrol pada tikus Wistar tanpa penggunaan RCP. Setelah 8 minggu, luka pada tikus yang menggunakan RCP menunjukkan penutupan luka dan penyembuhan luka yang hampir sempurna. Pewarnaan hematoksilin dan eosin pada bagian yang didekalsifikasi menunjukkan regenerasi tulang aktif pada kelompok tikus yang menggunakan RCP dan pada pewarnaan *Masson's trichrome* menunjukkan bahwa penggunaan RCP mempercepat proses pematangan kolagen.²⁹

Kolagen merupakan salah satu zat protein yang paling umum digunakan pada soket gigi setelah pencabutan gigi karena memiliki efek yang luas pada pembekuan darah, biokompatibilitas yang merupakan kemampuan untuk berinteraksi dengan sel atau jaringan dan tidak menyebabkan toksisitas, injuri atau timbulnya alergi, dan meningkatkan pembentukan tulang. Kolagen memiliki peranan penting dalam penyembuhan luka soket gigi dan merupakan struktur utama jaringan ikat yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk pembentukan jaringan baru. Penambahan jumlah kolagen akan merangsang pembentukan sel fibroblas dan mulai mensintesis matriks ekstraseluler baru, selain itu *scaffold* dari kolagen

berfungsi untuk mendukung pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) selama penyembuhan luka.³⁹ Kolagen juga mampu mengurangi pembengkakan dan rasa sakit pasca operasi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan bahwa menggunakan kolagen setelah pencabutan gigi molar ketiga dan menghasilkan tingkat komplikasi yang relatif rendah dibandingkan dengan kondisi pencabutan gigi tanpa menggunakan kolagen.³⁴

Penggunaan bahan kolagen untuk regenerasi tulang telah dilaporkan dalam beberapa penelitian dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Berberi et al⁴⁰ menyatakan bahwa regenerasi tulang yang lebih baik diamati pada pengguna spons kolagen dalam penyembuhan luka yang diamati pada bulan ke 6 setelah operasi. Penelitian yang dilakukan oleh Ahn et al⁴¹ melaporkan hasil yang berbeda yaitu penggunaan spons kolagen menghasilkan pembentukan tulang yang tidak maksimal setelah melewati periode penyembuhan tulang selama 6 bulan setelah operasi.

Setelah mengkaji manfaat kolagen dalam mempercepat penyembuhan soket gigi pasca pencabutan gigi, maka dapat diasumsikan bahwa penggunaan *Resorbable Collagen Plug* (RCP) dapat mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi, sehingga komplikasi setelah pencabutan gigi dapat diminimalisir.

SIMPULAN

Resorbable collagen plug (RCP) dapat mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi. Hal ini disebabkan adanya kolagen yang terkandung di dalam RCP yang berperan dalam menstabilkan pembekuan darah, dan melindungi luka.

Konflik Kepentingan)

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Ucapan terima kasih

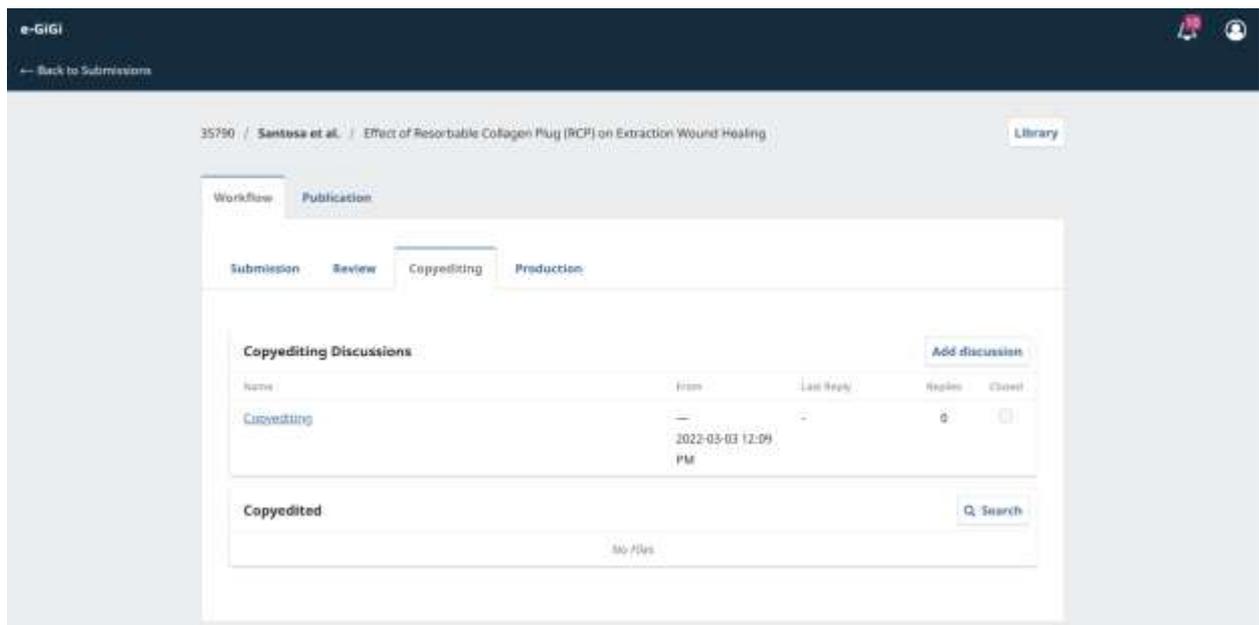
Ucapan terima kasih ditujukan kepada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha yang telah mendukung proses pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagheri SC, Jo C. Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery (2nd ed). Philadelphia: Elsevier, 2011; p. 89-98.
2. Sugiaman V. peningkatan penyembuhan luka di mukosa oral melalui pemberian aloe vera (Linn) secara topikal. JKM. 2011;11(1):71-7.
3. Gomes PS, Fernandes MH. Rodent models in bone-related research: the relevance of calvarial defects in the assessment of bone regeneration strategies. Cell Tissue Res J. 2011;347(3):14-24.
4. Landen NX., Li D, Stahle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. Cellular and Molecular Life Sci. 2016;73(20):3861-85.
5. Kumar V, Abbas AK, Fauston N. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2017. 515-522.
6. Oksidak EO, Osidak MS, Akhmanova MA, Domogatskii SP. Collagen-A Biomaterial for Delivery of Growth Factors and Tissue regeneration. RJOG Chemistry. 2014; 84(2): 368-9.
7. Kareem JJ. Post Operative Complications Associated with Non-Surgical Tooth Extraction. Mustansiria Dent J. 2012;5(1):104-13.
8. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology and medicine: factors affecting wound healing. J Dent Res. 2011;89(3):219-29.
9. Marcandetti M, Cohen A. Wound healing, healing, and repair. JEMedicine. 2012;93(1):858-75.
10. Kim YK, Yun PY, Lee HJ, Ahn JY, and Kim SG. Ridge preservation of the molar extraction socket using collagen sponge and xenogeneic bone grafts. J Implant Dent. 2011;20(2):267-72.
11. Badylak SF. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. J Cell Dev Biol. 2012;13(5):377-83.
12. Randolph R. The use of barrier membranes in implant dentistry. J Glidewell. 2018;13(1):211-47.
13. Vance GS, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Johnston H, Scheetz JP. Comparison of an allograft in an experimental putty carrier and a bovine-derived xenograft used in ridge preservation: a clinical and histological study in humans. Int J Oral Maxilloface Implants. 2014;19(4):491-7.
14. Kotsakis G, Markou N, Chrepa V, Krompa V, Kotsakis A. Alveolar ridge Preservation Utilizing the 'Socket-Plug' Technique. Inter J OI and CR. 2021;3(1):25-6.
15. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function (1st ed). Philadelphia: Elsevier, 2017; p. 352-1.
16. Carcamo SA, Goldman PM. Cutaneous and Cosmetic Laser Surgery (1st ed). India: Elsevier, 2013; p. 183-247.
17. Slack J. Principles of Tissue Engineering (2nd ed). India: Elsevier, 2012; p. 53-66.
18. Katili Sidik A. Struktur dan Fungsi Protein Kolagen. J Pelangi Ilmu. 2012; 5(2): 19-28.
19. Lehninger & Albert L. Dasar-Dasar Biokimia (Terjemahan). 1st Ed. Jakarta: Erlangga; 2013. 20-25.
20. Wisesa N. Ekstrak Pasta Daun Jambu Biji (Psidium guajava linn.) Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen Pasca Pencabtan Gigi Marmut (Cava cobaya) [Skripsi]. Bali: Universitas Udayana; 2015.
21. Triyono B. Perbedaan Tampilan Kolagen di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar yang diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobupivakain. Skripsi. Semarang: Universitas Diponegoro; 2013.
22. Liu W, Kang N, Dong Y, Guo Y, Zhao D, Zang S, et all. Effect of Resorbable Collagen Plug on Bone Regeneration in Rat Critical-Size Defect Model. J Implant Dentistry. 2016; 2(5): 163-170.
23. Chattopadhyay S, Raines R, Glick G. Collagen – Based Biomaterials for Wound Healing. J HSS Public Access. 2014; 101(8): 821-833.

24. James R, Myron R, Ellis E. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. New York: Elsevier Health Sciences, 2013; p. 185.
25. Dewi AK. *Pembentukan kolagen dalam menentukan kualitas penyembuhan luka [Skripsi]*. Surabaya: Universitas Airlangga; 2012.
26. Tarigan R, Pemila U. *Moist Wound Healing*. Skripsi. Jakarta: FIK UI. 2017: 1-23.
27. Cho H, Jung HD, Kim BJ, Kim CH, Jung YS. Complication rates in patients using absorbable collagen sponges in third molar extraction sockets: a retrospective study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2015;4(1):26-9.
28. Chandra HM. *Buku Petunjuk Praktis Pencabutan Gigi (1st ed)*. Makassar: Sagung Seto, 2014; p. 1-3.
29. Chasanah N, Bashori A, Krismariono A. Ekspresi TGF β 1 setelah pemberian ekstrak gel aloe vera pada soket pencabutan gigi tikus Wistar. *J BPascasarjana* 2018;20(3):1-9.
30. Pramono B, Leksana E, Satoto H. Pengaruh Pemberian Ropivakain Infiltrasi Terhadap Tampilan Kolagen di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar. *J Anestesiologi Indo*. 2016; 8(7): 7.
31. Setiabudy, Rahajuningsih D. *Hemostasis dan Trombosis*. Skripsi. Jakarta: FK-UI. 2012: 19-29.
32. Novariansyah R. *Perbedaan kepadatan kolagen di sekitar luka insisi tikus [Tesis]*. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
33. Aszodi A, Legate K, Nackhbandi I, Fassler R. Extracellular matrix and tissue regeneration. *J Surg*. 2016; 5(2):591-621.
34. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional Ridge Alterations Following Tooth Extraction. An Experimental Study in the Dog. *J Clin Periodontal*. 2015;32(2):212-8.
35. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and Remodeling of Human Extraction Sockets. *J Clin Periodontal*. 2013;35(7):630-9.
36. Yi Sun, Cheng-Yue Wang, Zhi-Ying Wang, Yun Cui, Zhi-Ye Qiu, Tian-Xi Song, and Fu-Zhai Cui. Test in Canine Extraction Site Preservations by Using Mineralized Collagen Plug with or without Membrane. *J of Bio Ap*. 2015;8(1):2-3.
37. Field Ck, MD. Kerstein. Overview of wound healing in a moist environment. *TA Journal of Surg*. 2011;6(1):16-20.
38. Guarnieri R, Tastarelli L, Stefanelli L, Angelis FD, Mencio F, Pompa G, et all. Bone Healing in Extraction Sockets Covered with Collagen Membrane Alone or Associated with Procine-Derived Bone Graft: a Comparative Histological and Histomorphometric Analysis. *J of OAMR*. 2017;2(1):44-47.
39. Rosanto YB, Handajani J, Susilowati H. Efek pemberian gel getah batang tanaman pisang secara topical terhadap kepadatan serabut kolagen pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. *Dent. Dental Journal*. 2012;17(1):34-40.
40. Berberi A, Nader N, Bou Assaf R, Kazan HF, Khairalah F, and Moukarzel N. Sinus floor augmentation with ambient blood and an absorbable collagen sponge: A Prospective Pilot Clinical Study. *J Implant Dent*. 2017;2(6): 674681.
41. Ahn JJ, Cho SA, Byrne G, Kim JH, and Shin HI. New bone formation following sinus membrane elevation without bone grafting: Histologic findings in humans. *Int J Oral Max Implants*. 2011;2(6):83-90.

Bukti konfirmasi artikel diterima (03 Maret 2022)



Bukti Galery Proof Manuscript

Bukti Publikasi Online Artikel (Maret 2022)

