



**EFEKTIVITAS EKSTRAK BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.)
SISTEMIK TERHADAP PENYEMBUHAN ULSER
PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Oleh

Nindita Cahya Mumpuni

NIM 161610101111

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**EFEKTIVITAS EKSTRAK BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.)
SISTEMIK TERHADAP PENYEMBUHAN ULSER
PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran Gigi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh

Nindita Cahya Mumpuni

NIM 161610101111

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

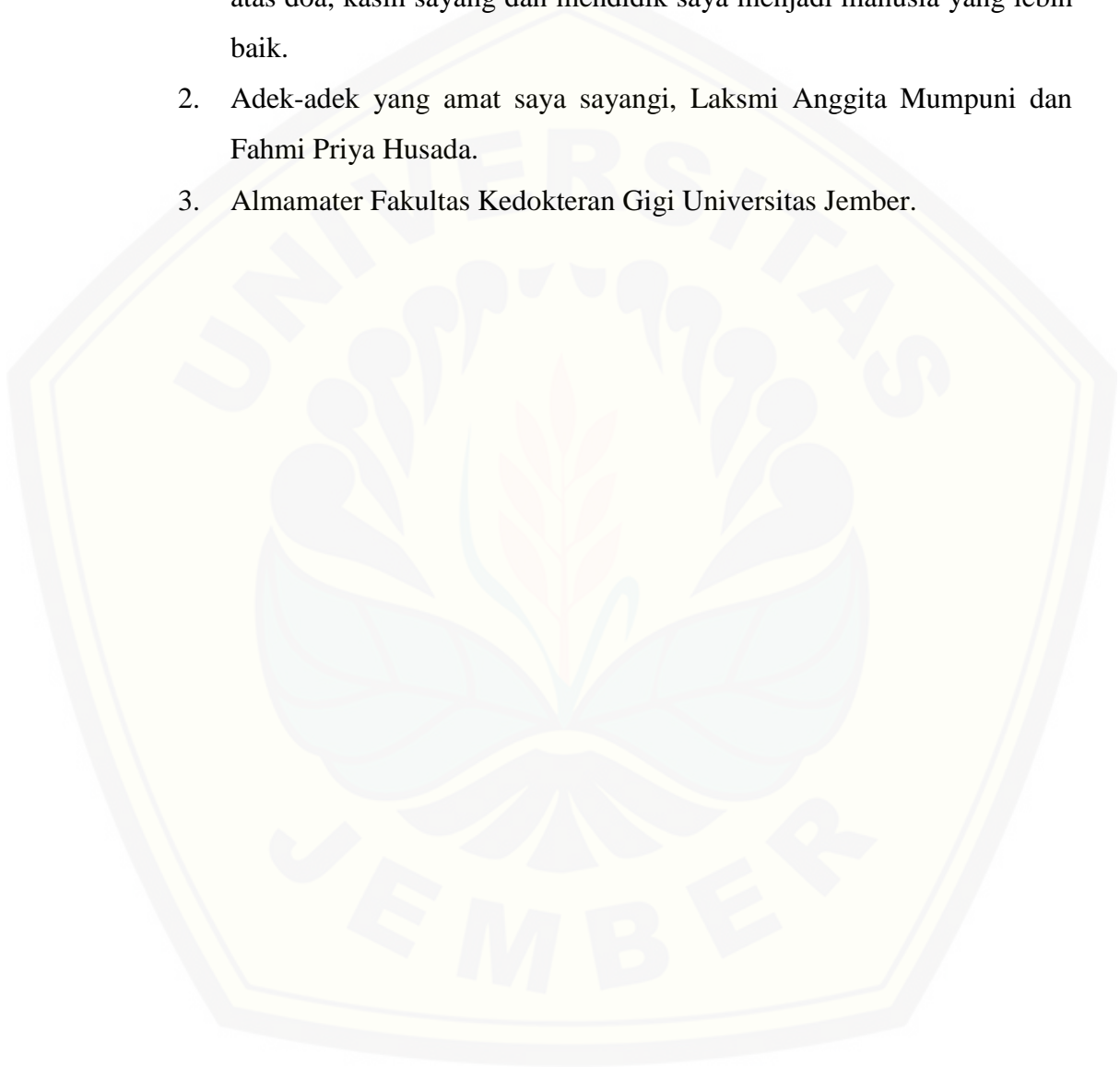
UNIVERSITAS JEMBER

2020

PERSEMBAHAN

Dengan setulus hati skripsi ini saya persembahkan untuk :

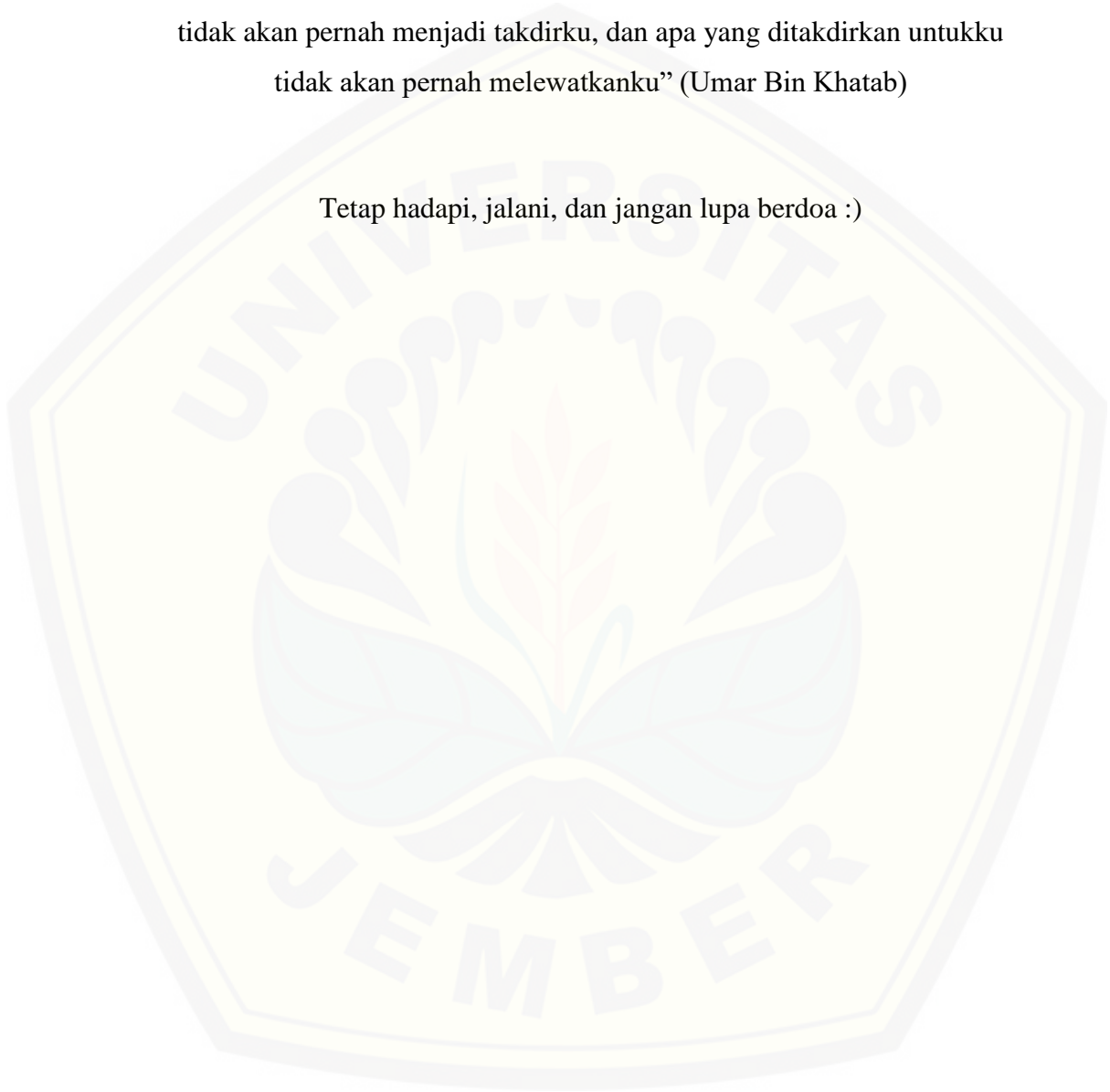
1. Kedua orang tua tersayang, Ayah Sunarto dan Ibun Lilik Wuryaningsih atas doa, kasih sayang dan mendidik saya menjadi manusia yang lebih baik.
2. Adek-adek yang amat saya sayangi, Laksmi Anggita Mumpuni dan Fahmi Priya Husada.
3. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.



MOTTO

“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanmu” (Umar Bin Khatab)

Tetap hadapi, jalani, dan jangan lupa berdoa :)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nindita Cahya Mumpuni

NIM : 161610101111

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Sistemik Terhadap Penyembuhan Ulser Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya plagiasi. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 24 Juni 2020

Yang menyatakan,

Nindita Cahya Mumpuni

NIM 161610101111

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS EKSTRAK BUNGA ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L.)
SISTEMIK TERHADAP PENYEMBUHAN ULSER
PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

Oleh

Nindita Cahya Mumpuni

161610101111

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Dr. drg. Iin Eliana Triwahyuni, M.Kes.

Dosen Pembimbing Pendamping : drg. Pujiana Endah Lestari, M.Kes.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efektivitas Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Sistemik Terhadap Penyembuhan Ulser Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, tanggal : Rabu, 24 Juni 2020

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Dosen Penguji Utama

Dosen Penguji Anggota

Dr. drg. Zahreni Hamzah, MS.
NIP. 196104011985112001

drg. Leni Rokhma Dewi, Sp. PM.
NIP. 760009241

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Dr. drg. Iin Eliana Triwahyuni, M.Kes.
NIP. 197512022003122001

drg. Pujiana Endah Lestari, M.Kes.
NIP. 197608092005012002

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Jember,

drg. R. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp. Pros.
NIP. 196901121996011001

RINGKASAN

Efektivitas Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Sistemik Terhadap Penyembuhan Ulser Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*); Nindita Cahya Mumpuni; 161610101111; 2020; 111 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Ulser erupakan lesi terbuka pada mukosa rongga mulut yang menyebabkan sebagian struktur epitel hilang hingga melebihi membran basalis. Ulser umumnya dipicu oleh berbagai penyebab antara lain trauma, hormonal, agen infeksi, defisiensi nutrisi, serta berbagai kelainan sistemik lainnya. Ulser biasanya sembuh dalam 10-14 hari, secara spontan atau setelah menghilangkan penyebab.

Pengobatan terhadap ulser dibutuhkan untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder, mengurangi inflamasi, mengurangi rasa nyeri dan mempercepat penyembuhan lesi. Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) berkhasiat sebagai antiseptik, meningkatkan daya tahan tubuh, antiinflamasi, antibakteri dan bersifat antioksidan. Kemampuan tersebut diperoleh dari kandungan kimia berupa karbohidrat, asam amino, glikosida, steroid, flavonoid, tanin, fenol, triterpenoid, kuersetin, sianidin, β -karoten, fitosterol, delpinidin, gosiperidin, hibiscetin, hibiscin, dan hibiscitrin. Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian ekstrak rosella secara sistemik terhadap diameter dan waktu penyembuhan ulser pada tikus wistar dengan dosis 0,17 mg/gBB, 0,33 mg/gBB, dan 0,66 mg/gBB.

Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental laboratoris *in vivo* pada tikus putih wistar. Sampel yang digunakan sebanyak 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi kedalam lima kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (diberi aquades), kelompok perlakuan ekstrak rosella dosis 0,17 mg/gBB, 0,33 mg/gBB, dan 0,66 mg/gBB. dan kelompok kontrol positif (diberi Vitamin C). Ulser dengan model ulser traumatik dibuat menggunakan ujung amalgam stopper dengan diameter luka 3 mm yang telah dipanaskan di atas bunsen berisi spiritus selama 30 detik kemudian disentuh selama satu detik pada mukosa bukal sebelah kiri. Pengamatan dilakukan dengan mengukur waktu penyembuhan ulser dan diameter ulser

menggunakan menggunakan plastik filling instrument (PFI) yang telah ditandai kemudian dihitung menggunakan sliding caliper setiap hari hingga ulser sembuh. Data dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan *Mann Whitney* untuk waktu penyembuhan ulser, sedangkan untuk diameter ulser menggunakan uji *One Way Anova* dilanjutkan uji LSD apabila data normal dan homogen, serta uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan *Mann Whitney* apabila data tidak normal dan tidak homogen.

Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak rosella dosis 0,17 mg/gBB (P1) mengalami penyembuhan paling cepat yaitu 7 hari, sedangkan pada kelompok kontrol negatif mengalami penyembuhan paling lambat, yaitu 11 hari. Kelompok perlakuan ekstrak rosella dengan dosis 0,33 mg/gBB (P2) dan dosis 0,66 mg/gBB (P3) sembuh dalam waktu berturut – turut pada hari ke 8 dan hari ke 9. Peningkatan jumlah hari sembuh pada pemberian dosis 0,33 mg/gBB dan dosis 0,66 mg/gBB dimungkinkan karena kandungan bioaktif sudah terlalu tinggi, sehingga fungsi antosianin, flavonoid, dan saponin dalam ekstrak rosella sudah tidak optimal. Kadar flavonoid sebagai antiinflamasi mengalami penurunan aktivitas pada konsentrasi ekstrak yang tinggi. Selain itu, penambahan kandungan antosianin sebagai antioksidan yang berlebihan akan merusak jaringan. Pemberian saponin sebagai antibakteri dengan tingkat kepekatan ekstrak yang terlalu tinggi juga dapat menghambat saponin untuk menembus membran sel bakteri. Kelompok kontrol positif menggunakan Vitamin C terbukti juga dapat mempercepat waktu penyembuhan, yaitu 9 hari. Vitamin C mempunyai aktivitas antioksidan dengan menghambat kerusakan oksidatif terhadap suatu molekul target dan juga berperan sebagai bahan essensial dalam pembentukan kolagen dan elastin serta dalam proses penyembuhan luka. Dalam studi terbaru menunjukkan bahwa pH yang rendah dari Vitamin C berfungsi sebagai antibakteri karena pH rendah dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak rosella dapat mengurangi diameter ulser dan mempercepat waktu penyembuhan ulser. Dosis ekstrak rosella yang paling efektif terhadap penyembuhan ulser pada tikus wistar adalah dosis 0,17 mg/gBB.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia, serta hidayah-Nya, sehingga saya bisa menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul “Efektivitas Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Sistemik Terhadap Penyembuhan Ulser Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat penyelesaian pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Kerja keras dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan serta dorongan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Allah SWT atas segala rahmat-Nya sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi ini;
2. Diri saya sendiri yang sudah sampai pada titik ini;
3. Kedua orang tua saya, Ayah Sunarto dan Ibum Lilik Wuryaningsih tercinta yang tidak pernah putus memanjatkan doa, mencurahkan kasih sayang, memberikan restu, nasihat, semangat dan dukungan selama ini;
4. Kedua adek yang saya sayangi, Laksmi Anggita Mumpuni dan Fahmi Priya Husada yang selalu memberikan semangat dan dukungan serta menghibur saya;
5. drg. R. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp. Pros., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
6. Dr. drg. Iin Eliana Triwahyuni, M.Kes. selaku Dosen Pembimbing Utama dan drg. Pujiana Endah Lestari, M.Kes. selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan dan motivasi dengan penuh kesabaran sehingga skripsi ini terselesaikan;
7. Dr. drg. Zahreni Hamzah, MS. selaku Dosen Penguji Utama dan drg. Leni Rokhma Dewi, Sp. PM. selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
8. Bapak Agus Staf Laboratorium Biomedik, Bu Ulfa Staf Laboratorium Biologi, Mbak Parka Staf Laboratorium Biologi Farmasi yang telah memberikan waktu dan bantuannya;

9. Mahardiani, Dinda Virgatha dan Rafi Ihya yang sudah membantu, memberikan semangat dan dukungan selama penelitian;
10. Sahabat saya, Faradilla Nikmah yang selalu memberikan semangat dan motivasi, serta meluangkan waktu mendengar keluh kesah dalam banyak hal;
11. Dinda Virgatha, Rinda Puspa, dan Imania Zulfa yang selalu memberikan semangat dan dukungan, serta melakukan hal konyol untuk menghibur saya;
12. Teman-teman FKG 2016 'Dextra' untuk semua kebersamaan, cerita suka-duka serta motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
13. Rekan yang tidak dapat saya sebutkan, yang sudah memberikan motivasi dan dukungan untuk terus tumbuh menjadi versi yang lebih baik;
14. Semua pihak, tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari keterbatasan dan kekurangan penulisan skripsi ini, untuk itu kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan penulisan selanjutnya. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 24 Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
HALAMAN RINGKASAN.....	viii
HALAMAN PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
BAB 1.PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2.TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Ulser.....	5
2.1.1 Deskripsi Ulser.....	5
2.1.2 Etiologi.....	5
2.1.3 Gambaran Klinis.....	7
2.1.4 Patogenesis Ulser.....	8
2.2 Proses Penyembuhan Ulser.....	9
2.2.1 Fase Inflamasi.....	9
2.2.2 Fase Proliferasi.....	11
2.2.3 Fase Maturasi.....	12
2.3 Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa L.</i>).....	13
2.3.1 Deskripsi Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa L.</i>).....	13
2.3.2 Taksonomi Bunga Rosella.....	14
2.3.3 Morfologi Bunga Rosella.....	15
2.3.4 Kandungan Bunga Rosella.....	15

2.4 Kerangka Konseptual.....	18
2.4.1 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	19
2.5 Hipotesis.....	20
BAB 3. METODE PENELITIAN	21
3.1 Rancangan Penelitian	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
3.2.1 Tempat Penelitian.....	21
3.2.2 Waktu Penelitian	21
3.3 Identifikasi Variabel Penelitian	21
3.3.1 Variabel Bebas	21
3.3.2 Variabel Terikat	21
3.3.3 Variabel Terkendali	22
3.4 Definisi Operasional Variabel.....	22
3.4.1 Ekstrak rosella	22
3.4.2 Ulser	22
3.4.3 Penyembuhan Ulser.....	23
3.4.4 Waktu Pemberian Perlakuan.....	23
3.4.5 Hewan Coba	23
3.5 Populasi dan Sampel Penelitian.....	23
3.5.1 Populasi Penelitian	23
3.5.2 Kriteria Sampel	23
3.5.3 Besar Sampel.....	24
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	24
3.6.1 Alat Penelitian.....	24
3.6.2 Bahan Penelitian.....	25
3.7 Prosedur Penelitian.....	25
3.7.1 Permohonan Ethical Clearance.....	25
3.7.2 Tahapan Persiapan.....	25
3.7.3 Persiapan Bahan Penelitian.....	26
3.7.4 Tahap Perlakuan	27
3.7.5 Tahap Pengamatan.....	28

3.8 Analisis Data.....	28
3.9 Alur Penelitian	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Penelitian.....	30
4.2 Analisis Data.....	33
4.2.1 Waktu Penyembuhan.....	33
4.2.2 Diameter Ulser	35
4.2.3 Nilai Efektivitas	42
4.3 Pembahasan.....	42
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	56
Lampiran A. Surat <i>Ethical Clearence</i>	56
Lampiran B. Surat Ijin Penelitian.....	57
Lampiran C. Surat Identifikasi Tanaman Rosella	58
Lampiran D. Surat Ijin Ekstraksi Tanaman Rosella	59
Lampiran E. Alat Penelitian	60
Lampiran F. Bahan Penelitian.....	61
Lampiran G. Proses Pembuatan Ekstrak Rosella	63
Lampiran H. Adaptasi hewan dan tahap perlakuan	66
Lampiran I. Rata-rata diameter dan hari penyembuhan ulser.....	69
Lampiran J. Perhitungan Dosis.....	71
Lampiran K. Uji Efektivitas	72
Lampiran L. Dokumentasi Penelitian.....	74
Kontrol Negatif.....	74
Kontrol Positif	76
Dosis 0,17 mg/gBB	78
Dosis 0,33 mg/gBB	80

Dosis 0,66 mg/gBB	82
Lampiran M. Analisis SPSS.....	84
A. Waktu Penyembuhan.....	84
B. Diameter Ulser	88



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Ulser dan Erosi	5
Gambar 2.2	Ulser	8
Gambar 2.3	Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa L.</i>)	14
Gambar 4.1	Gambaran Klinis Ulser	30
Gambar 4.2	Histogram Rata-rata Diameter Ulser	32
Gambar 4.3	Antosianin	45
Gambar 4.4	Flavonoid	46
Gambar 4.5	Tanin	47
Gambar 4.6	Saponin	47
Gambar 4.7	Polifenol	48
Gambar 4.8	Vitamin C	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kandungan Kelopak Rosella kering	16
Tabel 4.1	Rata-Rata Diameter Ulser.....	31
Tabel 4.2	Hasil Uji Normalitas Waktu Penyembuhan.....	33
Tabel 4.3	Hasil Uji Homogenitas Waktu Penyembuhan	34
Tabel 4.4	Hasil Uji <i>Kruskal Wallis</i> Waktu Penyembuhan	34
Tabel 4.5	Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> Waktu Penyembuhan	35
Tabel 4.6	Hasil Uji Normalitas Diameter Ulser	36
Tabel 4.7	Hasil Uji Homogenitas Diameter Ulser	37
Tabel 4.8	Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Diameter Ulser	38
Tabel 4.9	Hasil Uji <i>Kruskal Wallis</i> Diameter Ulser	38
Tabel 4.10	Hasil Uji LSD (<i>Least Significant Difference</i>) hari ke-3.....	39
Tabel 4.11	Hasil Uji LSD (<i>Least Significant Difference</i>) hari ke-5.....	40
Tabel 4.12	Hasil Uji LSD (<i>Least Significant Difference</i>) hari ke-7.....	40
Tabel 4.13	Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> hari ke-4	40
Tabel 4.14	Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> hari ke-6	41
Tabel 4.15	Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> hari ke-8	41
Tabel 4.16	Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> hari ke-9	41
Tabel 4.17	Nilai Efektivitas Ekstrak Rosella	42

BAB 1.PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulser merupakan lesi terbuka pada mukosa rongga mulut yang menyebabkan sebagian struktur epitel hilang hingga melebihi membran basalis (Mendorfa *et al*, 2015). Ulser umumnya dipicu oleh berbagai penyebab antara lain trauma mekanik, trauma kimia, agen infeksi, gangguan sistem imun, defisiensi nutrisi, serta berbagai kelainan sistemik lainnya (Vorvick & Zieve, 2012). *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS) merupakan lesi ulserasi yang sering dijumpai pada rongga mulut. Selain RAS, ulser traumatik juga mempunyai prevalensi yang tinggi (Regezi *et al*, 2017). Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, prevalensi ulser traumatik pada mukosa rongga mulut cukup tinggi yaitu sekitar 83,6% (Mendorfa *et al*, 2015). Ulser traumatik adalah suatu lesi pada rongga mulut yang terjadi karena tergigit, terkena sikat gigi, makanan yang kasar dan tajam, luka bakar akibat makanan dan minuman yang terlalu panas, dan terbentur benda tajam lainnya. Ulser traumatik yang sering ditemukan mempunyai ukuran bervariasi, bulat, atau berbentuk sabit, ditandai dengan tepi merah dan tidak ada indurasi (Birnbaum, 2010).

Adanya epitel yang terbuka dapat menyebabkan terjadinya infeksi sekunder, lesi tersebut berpotensi menjadi *port de entry* mikroorganisme. Pengobatan dibutuhkan untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder, mengurangi inflamasi, mengurangi rasa nyeri dan mempercepat penyembuhan lesi. Rasa nyeri karena ulserasi dapat menurunkan nafsu makan sehingga nutrisi yang diserap tubuh menurun. Penurunan nutrisi dalam tubuh dapat menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka (Puspitasari & Aspiasari, 2017).

Pengobatan terhadap suatu penyakit dapat menggunakan bahan herbal yang ada di sekitar kita. Indonesia mempunyai tanaman yang sangat beragam. Dari zaman nenek moyang sudah banyak tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat-obatan. Salah satu tumbuhan yang diketahui memiliki khasiat sebagai antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan adalah bunga rosella (Rizki *et al.*, 2017).

Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) secara empiris berkhasiat sebagai antiseptik, diuretik, meningkatkan daya tahan tubuh, antiinflamasi, antibakteri dan bersifat antioksidan (Rizki *et al.*, 2017). Rosella memiliki kandungan kimia berupa karbohidrat, asam amino, glikosida, steroid, flavonoid, tanin, fenol, triterpenoid, kuersetin, sianidin, β -karoten, fitosterol, delpinidin, gosiperidin, hibiscetin, hibiscin, dan hibiscitrin (Kumar, 2012). Adanya kandungan asam askorbat dan flavonoid (flavonol dan pigmen antosianin) menjadikan tanaman ini memiliki aktivitas antioksidan alami yang dapat menangkal berbagai radikal bebas dan memiliki efek imunostimulan dengan memacu produksi IL-2 yang meningkatkan proliferasi limfosit (Mardiah, 2015). Rosella banyak dimanfaatkan karena kandungan senyawa fitokimia alami yang potensial di seluruh bagian tanaman, yaitu daun, batang, bunga dan buah rosella. Komponen fitokimia potensial tersebut meliputi fenol, alkaloid, tannin, flavonoid, saponin, asam organik, antosianin, dan polisakarida (Mungole & Chaturvedi, 2011).

Beberapa penelitian menunjukkan aktivitas farmakologi dari rosella, beberapa diantaranya adalah seduhan dari rosella mengandung polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Kao *et al.*, 2014). Penelitian secara *in vivo* rosella mempunyai kemampuan sebagai antiinflamasi pada tikus yang diinduksi dengan *caragenan* (Ashraf *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Puspa Sari (2014) tentang efektivitas antiinflamasi ekstrak rosella terhadap tikus wistar yang diinduksi *caragenan* melaporkan dosis yang memiliki efek paling baik sebagai antiinflamasi adalah dosis 326.16 mg/KgBB dengan menghambat pembentukan radang 74.524% yang setara dengan obat pembanding tablet natrium diklofenak (4,5 mg/KgBB). Ekstrak kelopak rosella dengan dosis 410 mg/200gBB untuk pengujian di tikus putih jantan galur Wistar memiliki aktivitas antiinflamasi dengan persentase penghambatan radang sebesar 31,93% (Ramadhani N, 2016). Penelitian *in vivo* pemberian sistemik ekstrak etanolik rosella dapat menghambat ekspresi COX-2 dan menurunkan jumlah neutrofil fase inflamasi sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Endah *et al.*, 2014). Penelitian secara *in vitro* untuk mengkaji potensi antioksidan dan daya hambat terhadap enzim siklooksigenase bunga rosella menunjukkan bahwa kandungan

ekstrak bunga rosela mampu menghambat enzim siklooksigenase sehingga menghambat sintesis leukotriene & prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi (Cristian *et al.*, 2006). Selain itu pada penelitian yang dilakukan Hamdani (2013) air rebusan rosella konsentrasi 20% efektif terhadap penurunan jumlah koloni bakteri pada sikat gigi. Sedangkan penelitian yang dilakukan Riwandy (2014) melaporkan bahwa ekstrak air kelopak bunga rosella sebagai antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* memiliki Kadar Hambat Minimum (KHM) sebesar 5%. Hal ini ditunjukkan dengan zona hambat rata-rata berdiameter 1 mm dan tidak ada lagi konsentrasi dibawah kadar hambat minimum yang menunjukkan daya hambat terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*.

Christy *et al.* (2015) mengenai perbandingan perawatan secara sistemik dan topikal pada *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS) dimana perawatan secara sistemik lebih efektif karena dapat meredakan rasa sakit dan menyembuhkan ulser mayor lebih cepat. Sudah ada beberapa penelitian obat ulser dalam sediaan topikal berupa krim ataupun gel. Namun pemberian perawatan topikal dalam bentuk krim akan sulit melekat lama di mukosa rongga mulut karena sifatnya yang mudah larut dalam saliva (Ravina & Titiek, 2009). Pemberian perawatan secara sistemik lebih nyaman dan aman karena obat yang bekerja sesuai dosis yang diberikan. Berdasarkan kandungan kimia yang terdapat dalam bunga rosella dan beberapa penelitian tersebut, perlu diteliti dosis efektif pemberian ekstrak rosella secara sistemik terhadap penyembuhan ulser yang diuji pada model ulser traumatik pada tikus putih wistar yang dilukai.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini :

1. Apakah terdapat efek pemberian ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) secara sistemik terhadap diameter dan waktu penyembuhan ulser pada tikus wistar ?
2. Berapakah dosis ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang efektif terhadap penyembuhan ulser pada tikus wistar ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk :

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) secara sistemik terhadap diameter dan waktu penyembuhan ulser pada tikus wistar.
2. Mengetahui dosis ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang efektif terhadap penyembuhan ulser pada tikus wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

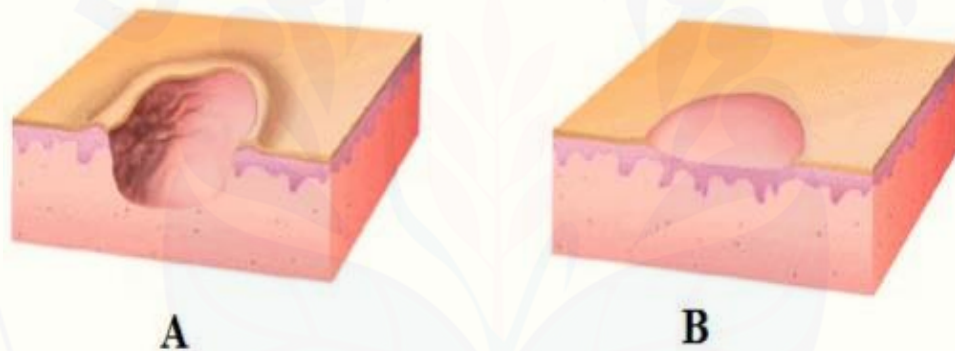
1. Dapat memberikan informasi ilmiah tentang manfaat ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) secara sistemik terhadap penyembuhan ulser.
2. Memberi informasi kepada masyarakat luas bahwa ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dapat digunakan sebagai alternatif obat ulser secara sistemik.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulser

2.1.1 Deskripsi Ulser

Ulser merupakan lesi terbuka pada mukosa rongga mulut yang menyebabkan sebagian struktur epitel hilang hingga melebihi membran basalis (Mendorfa *et al*, 2015). Ulser dan erosi hampir mirip namun keduanya dibedakan berdasarkan tingkat kedalaman. Istilah ulser digunakan apabila terjadi kerusakan pada epitel dan lamina propria atau hilangnya seluruh lapisan epitel. Sedangkan erosi hanya terjadi kerusakan pada permukaan epitel (Scully *et al*, 2010). Infeksi sekunder dapat terjadi yang disebabkan oleh perubahan flora normal pada mulut ditandai dengan timbulnya limfadenopati (Keith *et al.*, 2013)



Gambar 2.1 A. Ulser. B. Erosi (Sumber : Scully, 2010)

2.1.2 Etiologi

Ulser merupakan kerusakan lokal pada permukaan suatu jaringan/organ yang berbentuk cekungan yang disebabkan oleh pengelupasan jaringan inflamasi yang nekrosis (Dorland, 2015). Ulser yang timbul di rongga mulut dapat dipengaruhi oleh faktor lokal seperti ulser traumatic. Selain itu, ulser yang timbul juga dapat disebabkan dari manifestasi penyakit sistemik. Ulser memiliki etiologi yang beragam tapi sering menunjukkan perubahan histologis yang sama karena setelah ulser terbentuk di mukosa mulut akan terpapar cairan oral dan flora yang mengiritasi, sehingga mengakibatkan peradangan akut ataupun kronis (Wood, 2004).

1. Hormonal.

Sampai saat ini etiologi *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS) belum diketahui secara pasti, namun gangguan hormonal merupakan faktor predisposisi yang dianggap berhubungan dengan terjadinya RAS. (Annisa, 2017). Terjadinya RAS disebabkan oleh rendahnya kadar hormone progesterone pada wanita. Progesteron sendiri mampu meningkatkan jumlah PMN, mengurangi efek antiinflamasi dari glukokortikoid, mengubah sintesis protein kolage, meningkatkan metabolisme fibroblas. Rendahnya kadar progesteron akan menurunkan aktivitas-aktivitas tersebut sehingga memicu timbulnya ulser (Amelia Thantawi *et al.*, 2014).

2. Trauma.

Ulser traumatik adalah suatu lesi pada rongga mulut yang terjadi karena adanya trauma. Trauma tersebut dapat disebabkan karena tergigit, terkena sikat gigi, makanan yang kasar dan tajam, luka bakar akibat makanan dan minuman yang terlalu panas, dan terbentur benda tajam lainnya. Timbulnya rasa sakit akibat dari ulser traumatik dapat menyebabkan nafsu makan berkurang sehingga dapat menurunkan nutrisi yang diserap tubuh sehingga menghambat penyembuhan luka (Mendorfa *et al*, 2015). Ulser traumatik dapat terjadi karena faktor iatrogenik meliputi prosedur kedokteran gigi restoratif seperti pemasangan matriks, benang retraksi, bur, serta restorasi sementara. Bahan restorasi yang overhanging atau yang permukaannya kasar dapat menjadi tempat untuk perlekatan dan pembentukan plak. Alat ordontontik cekat merupakan tempat yang baik bagi pertumbuhan bakteri sehingga dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan penyangga gigi (Fedi *et al.*, 2012).

3. Infeksi.

Paparan virus maupun bakteri dapat menimbulkan infeksi. *Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis* (ANUG) merupakan salah satu ulserasi akibat infeksi bakteri. Lesi ini merupakan ulseratif akut pada gingiva karena infeksi polimikroba seperti treponema dan prevotella intermedia (Sivapathasundharam *et al.*, 2018). Beberapa virus yang dapat menimbulkan ulser yaitu virus varisella zoster, virus coxsackie, herpes simplex virus dan cytomegalovirus. Infeksi primer yang terjadi pada kontak awal dengan virus diperoleh dengan inokulasi mukosa dan

kulit dengan sekresi yang terinfeksi. Infeksi ini dapat berulang ketika virus kembali mengaktifkan kembali tempat latennya kemudian melakukan perjalanan sentripetal ke mukosa atau kulit dan menginfeksi sel epitel sehingga menyebabkan infeksi berulang dalam bentuk vesikel atau ulser (Glick, 2015).

4. Obat.

Eritema Multiformis merupakan ulser yang timbul karena adanya efek samping dari sejumlah obat. Obat yang dapat menimbulkan ulserasi yaitu golongan NSAID, antikonvulsan, antibiotik (Sivapathasundharam *et al.*, 2018).

5. Defisiensi nutrisi.

Kekurangan nutrisi seperti zat besi, asam folat, vitamin B12 dapat menimbulkan RAS. Menurunnya suplai darah ke sel disebabkan kurangnya nutrisi berakibat menurunnya aktivitas mitokondria di dalam sel sehingga sel-sel epitel menuju stratum korneum terhambat, mukosa mulut menjadi lebih tipis sehingga mudah terkena ulserasi.

2.1.3 Gambaran Klinis

Ulserasi yang timbul tergantung dari agen penyebab. Ulser yang sering ditemukan mempunyai ukuran bervariasi, dengan tepi merah dan tidak ada indurasi (Birnbaum, 2010). Gambaran klinis umumnya berbentuk cekung, permukaannya berwarna merah muda atau putih kekuning-kuningan, dan dikelilingi daerah eritema yang iregular (Sonis *et al.*, 2005). Area ulserasi akan terlihat eritema dan terasa lunak, dibutuhkan waktu beberapa hari agar ulserasi tersebut sembuh tergantung dari luas dan kedalaman ulser. Ulser biasanya sembuh dalam 10-14 hari, secara spontan atau setelah menghilangkan penyebab (Sonis *et al.*, 2005).



Gambar 2.2. Ulser (Sumber : Nurul Rahmidelvia, 2015)

2.1.4 Patogenesis Ulser

Beberapa ulser merupakan bentuk primer dengan manifestasi awal sebagai erosi atau ulser contohnya ulser traumatik, adapula bentuk sekunder karena awalnya merupakan bentuk klinis yang lain kemudian pecah, mengelupas dan terbentuk ulser, misalnya vesikel (Wood, 2004). Peradangan merupakan respon tubuh melalui mekanisme pertahanan tubuh terhadap luka jaringan. Hal ini diawali oleh sejumlah agen atau rangsang dan terjadi di bagian tubuh termasuk mukosa mulut. Peradangan akut terjadi dalam beberapa jam atau hari serta adanya usaha dari tubuh untuk menghancurkan atau menetralkan agen penyebab. Agen penyebab umumnya ditimbulkan dari mikroorganisme (bakteri, virus, jamur), reaksi imunologis, perbedaan temperatur yang besar, bahan-bahan kimia, dan trauma mekanis seperti terbentur. Peradangan ini ditandai oleh sel radang seperti leukosit dan polimorfonuklear (PMN) yang banyak. Bertambahnya sel PMN ini merupakan respon terhadap kemotaksis yang dihasilkan. Sel ini akan terus bertambah jumlahnya apabila luka pada mukosa terus bertambah parah melalui proses bermigrasinya sel PMN ke jaringan yang mengalami radang dan memulai fagositosis. Fagositosis merupakan fungsi utama leukosit yaitu penelanan, pencernaan dan pembuangan benda asing tertentu, khususnya bakteri dan sel-sel yang mengalami kerusakan. Jika respon

radang dapat menghancurkan atau menetralkan agen penyebab tanpa adanya kerusakan jaringan setempat yang nyata maka akan dilanjutkan dengan proses resolusi dan regenerasi yaitu perbaikan total jaringan agar normal kembali (Lawler, 2002).

Faktor trauma paling banyak menyebabkan pembentukan ulser pada satu individu. Timbul kematian transepithelial yang bersifat apoptosis masiv dan mendadak diikuti timbulnya *secondary necrosis* yang mengarah pada pelepasan danger signal dari sel epitel sehingga terjadi pengelupasan lapisan sel epitel mati dan terbentuklah ulser (Al Samadi, 2015).

2.2 Proses Penyembuhan Ulser

Penyembuhan ulser melibatkan proses dinamis dan kompleks dari koordinasi serial termasuk pendarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi akut. Selain itu juga melibatkan regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraselular, remodeling parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen (Landén *et al.*, 2016). Sel makrofag adalah sel yang paling berperan yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta *growth factors*, fibroblast mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan *tensile strength* luka dan mengisi jaringan luka kembali ke bentuk semula, terdapat juga sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk reepitelialisasi dan menutupi area luka (Faten Khorshid, 2010). Terdapat tiga fase dalam proses penyembuhan luka, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi (Hernawati 2015).

2.2.1 Fase Inflamasi

Fase Inflamasi terbagi dua, yaitu fase inflamasi awal atau fase haemostasis dan fase inflamasi akhir. Pendarahan akan terjadi saat jaringan terluka sehingga pembuluh terputus. Reaksi tubuh pertama kali adalah berusaha menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik, yang mengarah ke agregasi platelet dan formasi clot vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi haemostasis. Darah yang keluar

dari kulit yang terluka akan mengalami kontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, sehingga memicu pengeluaran platelet (trombosit) mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk massa (clotting) yang demikian merupakan serangkaian reaksi haemostatis. Massa ini akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional sebagai scaffold untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi (Landénet *al.*, 2016).

Fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca trauma. Tujuan utama fase ini adalah menyingkirkan jaringan yang mati, dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikroba patogen. Pada fase inflamasi, sel mast dan jaringan yang rusak akan mengeluarkan histamin, sehingga akan terjadi vasodilatasi pembuluh darah serta peningkatan permeabilitas kapiler. Hal ini menyebabkan makrofag dan neutrofil akan bermigrasi dari kapiler menuju daerah luka sebagai respon terhadap agen kemotaktik yang dipicu adanya injury (Hernawati, 2015; Nurdiana, 2013). Makrofag berfungsi untuk memfagosit debris atau jaringan non vital maupun bakteri, selain itu makrofag juga berperan penting dalam transisi dari fase inflamasi menuju fase proliferasi, yaitu dengan mensekresi beberapa *growth factor* dan *cytokines*, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *transforming factor- β* (TGF- β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), IL-1, dan TNF- α . Produksi *growth factors* diperlukan untuk produksi matriks ekstraseluler (ECM) yang digunakan untuk aktivasi fibroblast (Hernawati, 2015).

Sekitar 48 jam pasca trauma, neutrofil akan masuk ke dalam fibrin matrik, mengisi ruang luka dan berfungsi sebagai agen debridement. Neutrofil adalah penerima respon pertama terhadap adanya sinyal seluler tanda bahaya (*cellular distress signal*) dan sinyal kemotaktik oleh sitokin. Neutrofil bekerja dengan membuang jaringan non vital serta mencegah infeksi. Akan terjadi vasodilatasi pada pembuluh darah didekatnya dan lebih banyak neutrofil yang ditarik ke daerah luka oleh interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) (Hernawati, 2015). Jumlah neutrofil akan mencapai puncak saat 24-48 jam pasca

injury. Setelah 72 jam atau sekitar tiga hari fungsi neutrofil ini akan digantikan oleh makrofag (Nurdiana, 2013).

2.2.2 Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraselular (Hernawati, 2015). Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan memberikan scaffold adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel (Landén *et al.*, 2016). Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Pada proliferasi terjadi angiogenesis disebut juga sebagai neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru, merupakan hal yang penting sekali dalam langkah-langkah penyembuhan luka. Pembentukan pembuluh darah baru terjadi, biasanya terlihat berwarna merah (eritem) karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah tersebut. Selama angiogenesis, sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan terlibat dalam angiogenesis antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoetin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan TGF- β . Setelah pembentukan jaringan cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati dalam dengan proses apoptosis (Hernawati, 2015).

Dalam fase ini fibroblas memiliki peran yang sangat penting. Fibroblas memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling nampak pada skar di kulit. Makrofag memproduksi *growth factor* seperti PDGF, FGF dan TGF- β yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular (Hernawati, 2015). Dengan bantuan *matrix metallo proteinase* (MMP-12), fibroblas mencerna matriks

fibrin dan menggantikannya dengan *glycosaminoglycan* (GAG). Dengan berjalannya waktu, matriks ekstraselular ini akan digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Kolagen ini tersusun atas 33% glisin, 25% hidroksiprolin, dan selebihnya berupa air, glukosa, dan galaktosa. Hidroksiprolin berasal dari residu prolin yang mengalami proses hidroksilasi oleh enzim prolyl hydroxylase dengan bantuan vitamin C. Hidroksiprolin hanya didapatkan pada kolagen, sehingga dapat dipakai sebagai tolok ukur banyaknya kolagen dengan mengalikan hasilnya dengan 7,8. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi. Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, angiopoietin-1, dan thrombospondin akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis (Hernawati, 2015).

Pada tepi luka, lapisan single layer sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Mereka akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi di atas matriks provisional menuju ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Hernawati, 2015).

2.2.3 Fase Maturasi

Segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai, fase ini pun dimulai. Terjadi kontraksi dari luka dan remodeling kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- β menjadi myofibroblas, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikrofilamen aktin intraselular. Myofibroblast akan mengekspresikan α -SMA (*α -Smooth Muscle Action*) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks

intraselular akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronektin akan di degradasi (Hernawati, 2015).

Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenasedan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya (Landén *et al.*, 2016).

Fase *remodelling* jaringan parut adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Pada umumnya tensile strength pada kulit dan fascia tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal, karena serat-serat kolagen hanya bisa pulih sebanyak 80% dari kekuatan serat kolagen normal sebelum terjadinya luka. Kekuatan akhir yang dicapai tergantung pada lokasi terjadinya luka dan durasi lama perbaikan jaringan yang terjadi (Landén *et al.*, 2016).

2.3 Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.)

2.3.1 Deskripsi Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Rosella (*Hibiscus sabdariffa*L.) merupakan tanaman sejenis bunga sepatu (*Hibiscus rocasinensis*) yang dapat tumbuh mencapai ketinggian 0,5 – 3,5 meter, biasanya tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Rosella merupakan salah satu bahan alami yang digunakan sebagai obat tradisional. Rosella secara empiris berkhasiat sebagai antiseptik, meningkatkan daya tahan tubuh, antibakteri dan bersifat antioksidan (Rizki *et al.*, 2017).



Gambar 2.3. Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) (Sumber : Habib Asyhad, 2017)

2.3.2 Taksonomi Bunga Rosella

Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) merupakan tanaman herbarium dengan tatanan taksonimi sebagai berikut (Mahadevan *et al.*, 2009) :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Division	: Magnoliophyta
Subdevisi	: Angiospermae
Classis	: Magnoliopsida
Subclass	: Dilleniidae
Order	: Malvales
Family	: Malvaceae
Genus	: Hibiscus
Species	: <i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn

2.3.3 Morfologi Bunga Rosella

Rosella tumbuh tegak, bercabang, dengan tinggi mencapai 3,5 m, batangnya berwarna hijau atau merah, daunnya berwarna hijau, bunga berwarna kuning dengan kelopak bunga berwarna merah, tidak berdaging dan berduri. Batangnya bulat dan berkayu dengan warna beragam, mulai dari hijau tua sampai merah. Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur, menjari, terbagi menjadi 3-7 cuping dan pinggirnya bergerigi. Akarnya mempunyai petiole sederhana. Buahnya berbentuk kapsul, ovoid, tebal dengan panjang 1-2 cm (Mardiah *et al.*, 2009).

2.3.4 Kandungan Bunga Rosella

Rosella mengandung komponen fitokimia potensial meliputi fenol, alkaloid, tannin, flavonoid, saponin, asam organik, antosianin, dan polisakarida (Mungole & Chaturvedi, 2011). Selain itu rosella memiliki kandungan kimia berupa karbohidrat, asam amino, glikosida, steroid, triterpenoid, kuersetin, sianidin, β -karoten, fitosterol, delpinidin, gosiperidin, hibiscetin, hibiscin, dan hibiscitrin (Kumar, 2012). Antosianin merupakan pigmen alami yang memberi warna merah dan bersifat antioksidan yang dapat menghambat radikal bebas (Melania *et al.*, 2018). Flavonoid dapat menghambat inflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan enzim lipooksigenase pada saat metabolisme asam arakhidonat, sehingga mediator inflamasi leukotrin, histamin, bradikinin, tromboksan dan prostaglandin terhambat. Adanya kemampuan flavonoid dalam menghambat sintesis mediator inflamasi inilah yang berperan dalam mengurangi edema. Flavonoid terutama bekerja pada endothelium mikrovaskular untuk mengurangi terjadinya hiperpermeabilitas dan edema. Selain menghambat metabolisme asam arakhidonat, flavonoid juga menghambat sekresi enzim lisosom yang merupakan mediator inflamasi. Flavonoid bekerja dengan menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin (Triswanto, 2016). Fenol atau polifenol berfungsi sebagai antibakteri dengan cara mengubah protein sel dan merusak membran plasma bakteri (Harianto, 2013). Tanin mempunyai daya antibakteri dengan cara memprepitasi protein. Efek antibakteri tanin melalui reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim dan inaktivasi fungsi materi genetik. Mekanisme

kerja tanin sebagai antibakteri adalah menghambat enzim reverse transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk (Agus Rochmat *et al.*, 2019). Saponin akan membentuk kompleks dengan protein dan dinding sel bakteri sehingga berakibat terjadinya denaturasi protein dan rusaknya dinding sel (Agustina, 2016). Kandungan gizi kelopak kering bunga rosella dapat dilihat dalam tabel 2.1.

Tabel 2.1. Kandungan kelopak bunga rosella kering dalam 100 g

Kandungan	Jumlah
Air	9,2 g
Protein	1,14 g
Lemak	2,61 g
Serat	12,0 g
Abu	6,90 g
Kalsium	1,263 mg
Fosforus	273,2 mg
Zat Besi	8,98 mg
Karotena	0,029 mg
<i>Thiamin</i>	0,117 mg
<i>Riboflavin</i>	0,277 mg
<i>Niacin</i>	3,765 mg
Asam Askorbik	6,7 mg

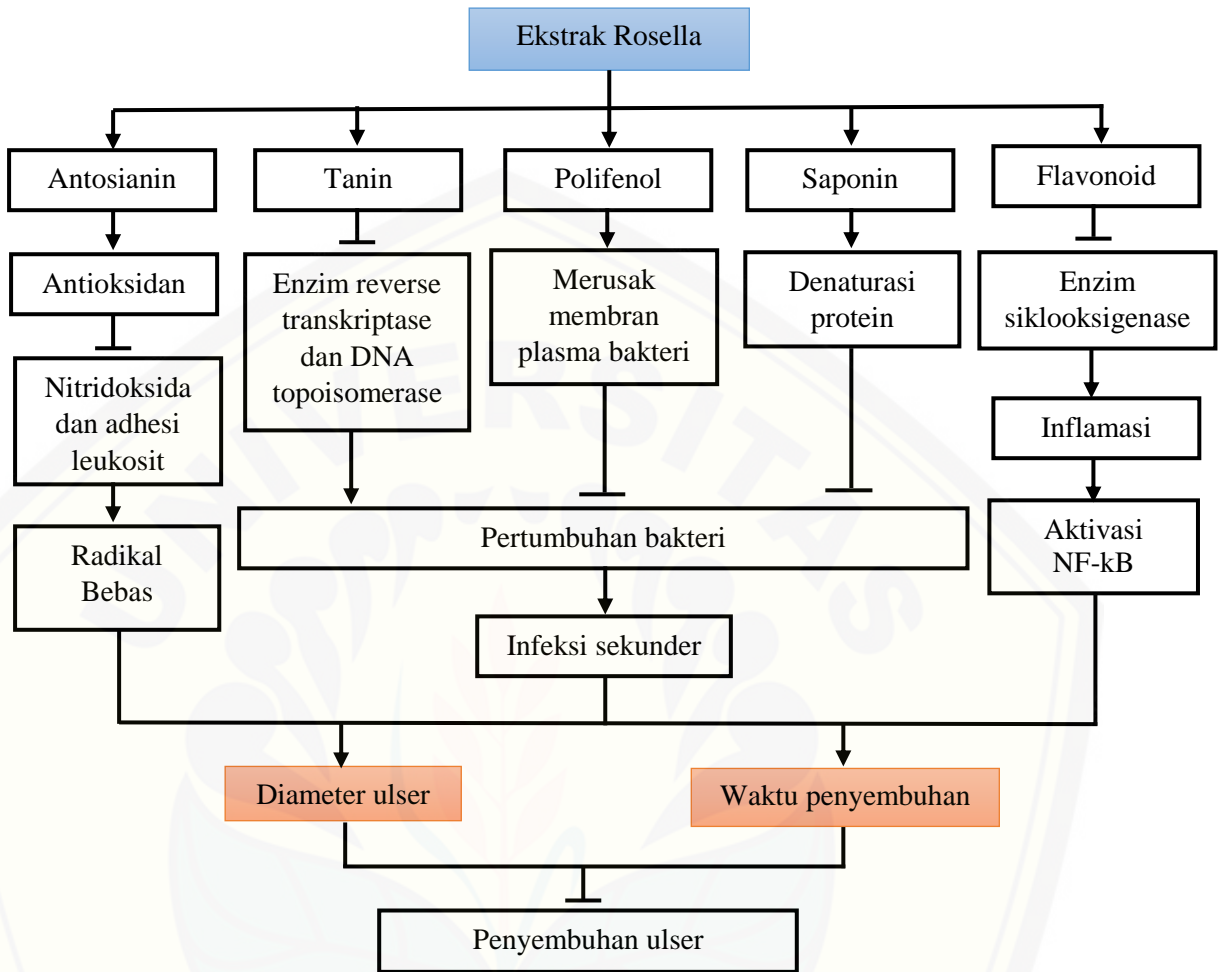
Sumber : Info Fisioterapi (2011)

Berdasarkan kandungan yang dimiliki rosella sudah terdapat beberapa penelitian mengenai rosella sebagai antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan. Salah satunya yaitu penelitian dari Puspa Sari (2014) tentang efektivitas antiinflamasi ekstrak rosella terhadap tikus wistar yang diinduksi *caragenan* melaporkan dosis yang memiliki efek paling baik sebagai antiinflamasi adalah dosis 326.16 mg/KgBB dengan menghambat pembentukan radang 74.524% yang setara dengan obat perbandingan tablet natrium diklofenak (4,5 mg/KgBB). Didukung oleh penelitian dari Ramadhani N. (2016) Ekstrak kelopak rosella dengan dosis 410 mg/200 gBB untuk pengujian di tikus putih jantan galur Wistar memiliki aktivitas antiinflamasi dengan persentase penghambatan radang sebesar 31,93%. Selain itu penelitian yang dilakukan Riwandy (2014) melaporkan bahwa ekstrak air kelopak bunga rosella sebagai antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* memiliki Kadar Hambat Minimum (KHM) sebesar 5%. Hal ini ditunjukkan dengan zona hambat

rata-rata berdiameter 1 mm dan tidak ada lagi konsentrasi dibawah kadar hambat minimum yang menunjukkan daya hambat terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Penelitian secara *in vitro* untuk mengkaji potensi antioksidan dan daya hambat terhadap enzim siklooksigenase bunga rosella menunjukkan bahwa kandungan ekstrak bunga rosela mampu menghambat enzim siklooksigenase (Cristian *et al.*, 2006)



2.4 Kerangka Konseptual



Keterangan:

→ : Menstimulasi

—| : Menghambat

■ : Variabel independent

■ : Variabel dependen

2.4.1 Penjelasan Kerangka Konseptual

Ulser ditandai dengan rasa tidak nyaman yang muncul 24 atau 48 jam setelah trauma. Ulserasi yang timbul tergantung dari agen penyebab. Gambaran klinis dari ulser adalah ovoid, berwarna putih kekuningan dan dikelilingi daerah eritema yang iregular. Untuk mempercepat penyembuhan ulser bisa dilakukan dengan pemberian obat kimia ataupun dengan pemberian obat herbal yang didapatkan dari tanaman yang memiliki kandungan antibakterial, antiinflamasi dan antioksidan. Rosella merupakan salah satu tanaman yang bisa dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk ulser. Dimana rosella mengandung antosianin, flavonoid, polifenol, tanin dan saponin. Antosianin merupakan pigmen alami yang memberi warna merah dan bersifat antioksidan yang dapat menghambat radikal bebas dengan penghambatan terhadap nitridoksida, menghambat adhesi leukosit pada dinding pembuluh darah dan interaksi dengan sistem enzim lainnya. Tanin bekerja dengan menghambat enzim reverse transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk. Fenol atau polifenol berfungsi sebagai antibakteri dengan cara mengubah protein sel dan merusak membran plasma bakteri. Saponin akan membentuk kompleks dengan protein dan dinding sel sehingga berakibat terjadinya denaturasi protein dan rusaknya dinding sel. Flavonoid dapat menghambat inflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan enzim lipooksigenase pada saat metabolisme asam arakhidonat, sehingga mediator inflamasi leukotrin, histamin, bradikinin, tromboksan dan prostaglandin terhambat. Selain itu terhambatnya enzim siklooksigenase akan menghambat aktivasi NF- κ B (Nuclear Factor Kappa Beta) sehingga menghambat sintesa IL-1 dan TnF α . Penghambatan sintesa IL-1 dan TnF α menyebabkan tidak terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas kapiler, akibatnya adhesi neutrofil pada dinding pembuluh darah menurun, sehingga inflamasi akan berkurang. Komponen bioaktif rosella tersebut juga dapat mencegah terjadinya komplikasi yang mungkin terjadi karena berbagai mikroorganisme dalam rongga mulut.

2.5 Hipotesis

1. Terdapat efek pada pemberian ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) secara sistemik terhadap diameter dan waktu penyembuhan ulser pada tikus wistar.
2. Semakin besar dosis ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.), semakin efektif terhadap penyembuhan ulser pada tikus wistar.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian adalah experimental laboratories secara *in vivo*. Rancangan penelitian menggunakan *the-post test only control gorup* yaitu pengukuran pada kelompok perlakuan dan membandingkannya dengan kelompok kontrol pada dalam waktu tertentu. Dilakukan secara langsung pada mukosa bukal sebelah kiri tikus wistar.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

- a. Pembuatan ekstrak rosella dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- b. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2020 – selesai.

3.3 Identifikasi Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan dosis 0,17 mg/gBB, 0,33 mg/gBB, dan 0,66 mg/gBB.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah efektifitas penyembuhan ulser yang dilihat dari diameter lesi dan waktu penyembuhan lesi ulser pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

3.3.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah :

1. Waktu sondase.
2. Hewan coba (tikus wistar).
 - a. Jenis kelamin hewan coba (tikus wistar jantan).
 - b. Usia hewan coba (usia 2-3 bulan).
 - c. Berat badan hewan coba (200-300 gram).
 - d. Makan dan minum hewan coba.

3.4 Definisi Operasional Variabel

3.4.1 Ekstrak rosella

Ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) adalah hasil ekstraksi bunga rosella yang diambil dari kelopak bunga rosella dengan metode maserasi. Kelopak rosella yang digunakan dalam penelitian adalah kelopak bunga yang diperoleh dari Desa Selopanggung Kecamatan Semen Kabupaten Kediri. Determinasi tanaman rosella dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember. Ekstrak rosella yang digunakan dosis 0,17 mg/gBB, 0,33 mg/gBB, dan 0,66 mg/gBB.

3.4.2 Ulser

Ulser merupakan kerusakan lokal pada permukaan suatu jaringan/organ yang berbentuk cekungan yang disebabkan oleh pengelupasan jaringan inflamasi yang nekrosis (Dorland, 2015). Pada penelitian ini, peneliti menggunakan metode ulser traumatik yang disebabkan trauma termal yang dibuat menggunakan amalgam stopper yang telah dipanaskan di atas bunsen berisi spiritus selama 30 detik dengan diameter luka 3mm, kemudian disentuh selama satu detik pada mukosa bukal sebelah kiri pada semua kelompok tikus wistar (Maurany, 2019). Pengamatan dilakukan setelah terbentuknya ulser yang ditandai dengan adanya lesi berwarna putih, terdapat kemerahan di sekitar lesi, dan adanya pembengkakan (Pramono, 2017)

3.4.3 Penyembuhan Ulser

Penyembuhan ulser dapat diamati dari berkurangnya diameter lesi dan waktu yang dibutuhkan lesi dalam proses penyembuhan. Pengukuran diameter lesi menggunakan plastik filling instrument (PFI) yang telah ditandai kemudian dihitung menggunakan sliding caliper, penghitungan dimulai hari pertama terbentuknya lesi atau 48 jam setelah masa observasi. Selanjutnya pengukuran dilakukan setiap hari hingga ulser sembuh. Lesi dikatakan sembuh apabila diameterlesi 0,0 mm (Mendrofa, 2015).

3.4.4 Waktu Pemberian Perlakuan

Waktu sondase dilakukan dua kali sehari pada pagi dan sore hari menggunakan sonde lambung

3.4.5 Hewan Coba

Hewan coba adalah hewan yang digunakan sebagai model dengan klasifikasi jenis tikus wistar, usia 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram berjenis kelamin jantan.

3.5 Populasi dan Sampel Penelitian

3.5.1 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan kriteria sampel sesuai kriteria inklusi.

3.5.2 Kriteria Sampel

- a. Kriteria inklusi
 1. Tikus jenis kelamin jantan yang belum pernah dipakai dalam penelitian sebelumnya.
 2. Berat badan 200-300 gram.
 3. Usia 2-3 bulan.

4. Kondisi umum baik ditandai dengan gerakan tikus aktif dan mata yang cerah.
- b. Kriteria eksklusi
1. Tikus tidak sehat atau mati selama penelitian.
 2. Tikus yang terlalu aktif.

3.5.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini didapat dari penghitungan dengan menggunakan rumus Federer (Sastroasmoro, 2008) , yaitu:

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

Dengan (t) adalah jumlah kelompok sampel dan (r) adalah jumlah sampel. Dengan menentukan kelompok (t) sebanyak 5 kelompok, maka besar sampel pada masing-masing kelompok adalah :

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

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

$$5r - 5 \geq 15$$

$$5r \geq 20$$

$$r \geq 4$$

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 20 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) dengan jumlah sama besar. Pemilihan sampel dilakukan secara acak atau *simple random sampling*.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah :

- a. Kandang tikus plastik
- b. Tempat makan dan minum tikus
- c. Masker (Onemed)

- d. Sarung tangan (Maxter)
- e. Spidol OHP (Snowman)
- f. Amalgam stopper (Dentica)
- g. Bunsen
- h. Korek api
- i. Artery clamp
- j. Sonde lambung
- k. Plastik filling instrument (PFI)
- l. Sliding caliper
- m. Timbangan berat badan tikus

3.6.2 Bahan Penelitian

- a) Ekstrak rosella
- b) Tikus wistar jantan
- c) Makanan tikus dan air
- d) Aquades
- e) Spirtus
- f) Vitamin C (vitacimin)

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Permohonan Ethical Clearance

Sebelum dilakukan penelitian dilakukan permohonan *ethical clearance* di Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.7.2 Tahapan Persiapan

- a. Persiapan alat dan bahan yang akan digunakan.
- b. Tikus Wistar jantan sesuai kriteria sampel diadaptasikan dengan lingkungan serta diberi makanan standart dan minuman selama satu minggu sebelum perlakuan. Kandang dibersihkan setiap tiga hari sekali untuk menghindari adanya penyakit. Tikus Wistar diperoleh dari Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.7.3 Persiapan Bahan Penelitian

a. Dosis Vitamin C

Menurut Pauling (1971) rata-rata setiap orang membutuhkan 1.000 mg Vitamin C setiap harinya. Berdasarkan tabel konversi dosis hewan percobaan dengan manusia (Laurence, 2018), maka dosis untuk tikus adalah :

$$\text{Konversi dosis dari manusia ke tikus } (0,018) \times \text{Dosis manusia}$$

Maka didapatkan hasil $0,018 \times 1000 \text{ mg} = 18 \text{ mg}$

Vitamin C digerus sampai berbentuk serbuk kemudian dilarutkan dengan aquades 1 ml.

b. Pembuatan Ekstrak rosella

Kelopak bunga rosella yang sudah diperoleh dihancurkan dengan cara diblender dan kemudian diekstrak. Serbuk simplisia sebanyak 500 gram diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan cairan penyari etanol 96%. Untuk maserasi yang pertama menggunakan perbandingan 1:7,5 dengan penambahan etanol sebanyak 3.750 ml dibiarkan selama tiga hari dalam bejana tertutup dengan pengadukan sehari minimal dua kali dan kemudian disaring sehingga didapat filtrat I. Setelah tiga hari ampas diperas, untuk maserasi yang kedua menggunakan perbandingan 1:5 dengan penambahan etanol 96% sebanyak 2.500 ml diaduk dan dibiarkan dalam bejana tertutup selama dua hari didapat filtrat II. Filtrat I dan II dicampur dan diendapkan selama dua hari untuk selanjutnya dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dan diperoleh ekstrak kental (konsentrasi 100%) sebanyak 383g (Ansel, 1989).

c. Dosis Pemberian Ekstrak Rosella

Dosis ekstrak rosella yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Puspa Sari (2014) tentang efektivitas antiinflamasi ekstrak rosella terhadap tikus wistar yang diinduksi *caragenan*. Dari hasil penelitian tersebut melaporkan dosis yang memiliki efek paling baik sebagai antiinflamasi adalah dosis 326.16 mg/KgBB dengan menghambat pembentukan radang 74.524%. Dimana dosis 326.16 mg/KgBB sama dengan

0.33 mg/gBB sehingga dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0.17 mg/gBB, 0.33 mg/gBB dan 0.66 mg/gBB.

3.7.4 Tahap Perlakuan

- a. Masing-masing tikus dianastesi menggunakan ketamine dosis 0,2 ml/kgBB, secara intraperitoneal kemudian dilukai pada mukosa rongga mulut bagian mukosa bukal sebelah kiri menggunakan amalgam stopper dengan diameter luka 3 mm yang telah dipanaskan di atas bunsen berisi spiritus selama 30 detik kemudian disentuh selama satu detik pada semua kelompok tikus wistar.
- b. Tikus yang sudah dilukai dibagi menjadi 5 kelompok , yaitu :
 1. Kelompok Kontrol Negatif
Terdiri dari 4 ekor tikus yang diberi aquades 1 ml.
 2. Kelompok Kontrol Positif
Terdiri dari 4 ekor tikus yang diberi vitamin C dengan dosis 18mg.
 3. Kelompok Perlakuan 1
Terdiri dari 4 ekor tikus yang diberi ekstrak rosella dengan dosis 0,17 mg/gBB menggunakan sonde lambung.
 4. Kelompok Perlakuan 2
Terdiri dari 4 ekor tikus yang diberi ekstrak rosella dengan dosis 0,33 mg/gBB menggunakan sonde lambung.
 5. Kelompok Perlakuan 3
Terdiri dari 4 ekor tikus yang diberi ekstrak rosella dengan dosis 0,66 mg/gBB menggunakan sonde lambung.
- c. Tikus diletakkan dalam kandang yang berbeda dan ditunggu 2 x 24 jam untuk proses pembentukan ulser.
- d. Pemberian perlakuan ekstrak rosella dan Vitamin C diberikan dua kali sehari secara peroral menggunakan sonde lambung pada pagi hari dan sore hari hingga ulser sembuh.
- e. Pengukuran terhadap diameter ulser dilakukan setiap hari sejak terbentuknya ulser menggunakan plastik filling instrument (PFI) yang telah ditandai kemudian diukur menggunakan sliding caliper (Pramono, 2017).

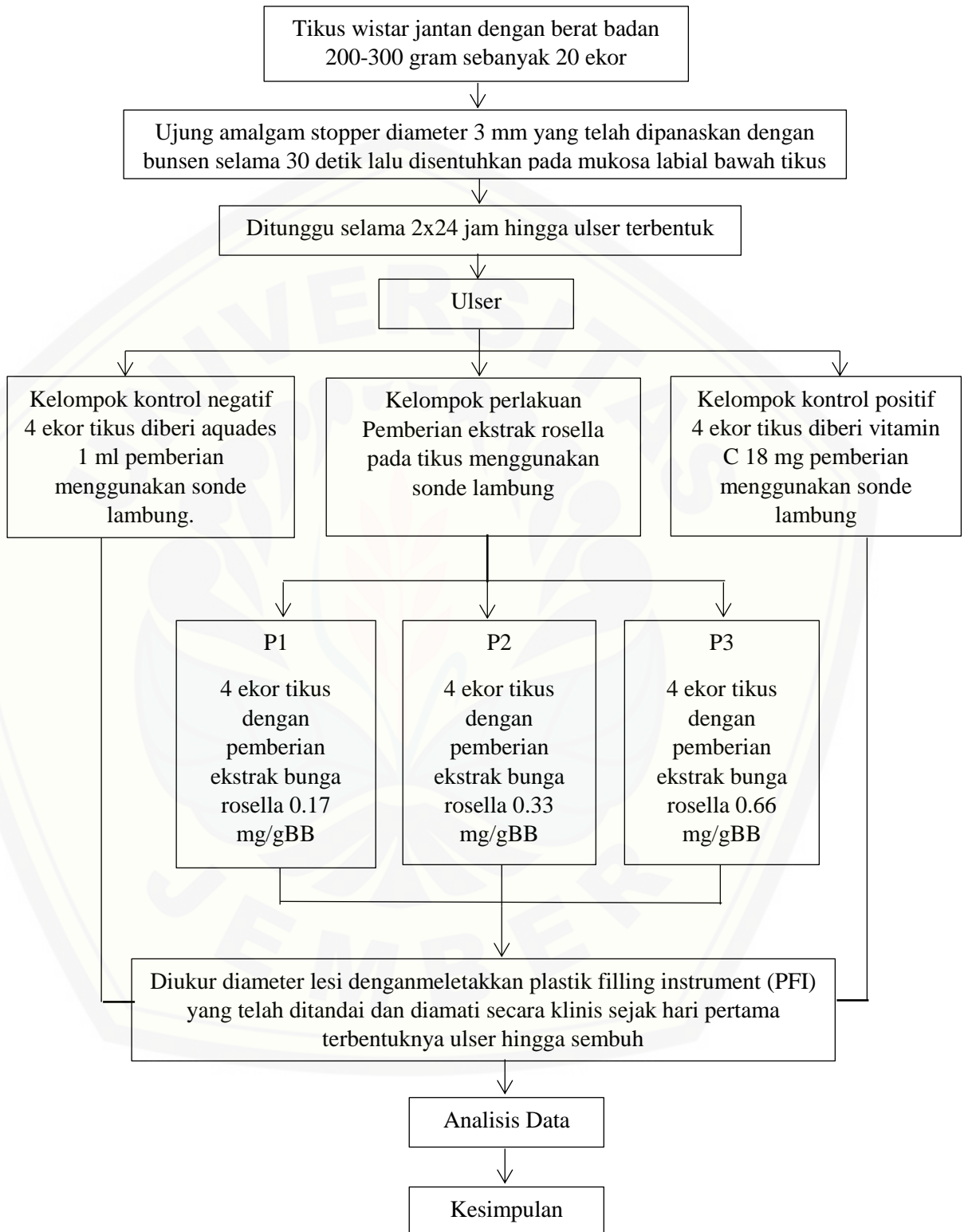
3.7.5 Tahap Pengamatan

- a. Panjang diameter ulser diukur sejak hari pertama setelah terjadi pembentukan ulser pada tikus wistar.
- b. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan plastik filling instrument (PFI) yang telah ditandai kemudian dihitung menggunakan sliding caliper oleh tiga orang pengamat yang dilakukan setiap hari.
- c. Pengukuran ini dilakukan setiap hari hingga ulser benar-benar sembuh yang dapat dilihat dari panjang diameter 0,0 mm, kemudian dihitung berapa hari waktu yang dibutuhkan untuk sembuh sejak hari pertama terbentuk ulser.

3.8 Analisis Data

Setelah data hasil penelitian diperoleh, data tersebut dianalisis dengan *software* komputer SPSS Statistic 26, selanjutnya dilakukan uji normalitas menggunakan Uji *Shaphiro-wilk*, karena jumlah sampel kurang dari 50 (Razali dan Wah, 2011). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*. Apabila hasil menunjukkan data berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), maka dilakukan uji statistik parametrik *One Way Anova* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan antar kelompok, kemudian dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Differences*) untuk mengetahui perbandingan antara mean perlakuan yang satu dengan mean perlakuan lain atau untuk mengetahui manakah diantara mean-mean perlakuan tersebut yang berbeda nyata antara satu dengan yang lain. Sedangkan jika data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), maka dilakukan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji Uji *Mann Whitney* (Prestiandari, 2018).

3.9 Alur Penelitian



BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dapat mengurangi diameter ulser dan mempercepat waktu penyembuhan ulser pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Dosis ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang paling efektif terhadap penyembuhan ulser pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) adalah dosis 0.17 mg/gBB.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan penulis adalah sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak rosella terhadap penyembuhan ulser yang tidak hanya diamati secara klinis, namun juga secara histologi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai biokompatibilitas ekstrak rosella agar dapat diaplikasikan di bidang kedokteran gigi.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak rosella terhadap penyembuhan penyakit lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- A Winnifred Christy, J Leelavathy, T Jones Raja Devathambi, VM Roobitha. 2015. Systemic Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. C.S.I. College of Dental Sciences and Research, Madurai, Tamil Nadu, India.
- Achmad Riwandy, Didit Aspriyanto, Lia Yulia Budiarti. 2014. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* In Vitro. Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin.
- Agus Rochmat, Galih Liantony, Yuki Diens Septiananda. 2019. Uji Kemampuan Tanin Daun Ketapang Sebagai Inhibisi Korosi Pada Baja Mild Steel Dalam Pipeline. Universitas Sultan Ageng Tirtayasa. Jurnal Integrasi Proses Vol. 8, No. 1 (Juni 2019) 45 – 50.
- Agustina Retnaningsih. 2016. Uji Daya Hambat Antibakteri Air Seduhan Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara Difusi Agar. Jurnal Kebidanan Volume 2, Nomor 3, Juli 2016.
- Al Samadi. 2015. Epithelial Cell Apoptosis in Recurrent Aphthous Ulcer. *Journal of dental Research Institute of Clinical Medicine Biomedicum, Helsinki, Finland.* 94 (7): 928-935.
- Ali MdK., Ashraf A., Biswas N.N., Karmakar U.K., Afroz S. Antinociceptive. 2011. Anti-inflammatory and Antidiarrheal Activities of Ethanolic Calycx Extract of *Hibiscus sabdariffa* linn. (Malvaceae) in Mice. *J Chin Med*, 9(6): 626 –31.
- Alshami, I & Alharbi, AE. 2014. Antibacterial Effect of *Hibiscus sabdariffa* (Roselle) Extract in Synergism with Voriconazole and Fluconazole against Fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates: An in Vitro Study, *Biomedical Research* , 25(3):401–404 and *research*. 20(2): 86-89.
- Amelia Thantawi, Khairiati, Mela Meri Nova, Sri Marlisa, Abu Bakar. 2014. *Stomatitis Aphthosa Rekuren (SAR) Minor Multiple Pre Menstruasi (Laporan Kasus)*. Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah. Dental Journal. Vol 1.No. 2.
- Annisa Sulistiani, Sri Hernawati, Ayu Mashartini P.. 2017. Prevalensi dan Distribusi Penderita *Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR)* di Klinik Penyakit Mulut RSGM FKG Universitas Jember pada Tahun 2014 (*Prevalence and Distribution of Patients Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS)* in Oral Medicine Departement of Dental Hospital, Dentistry Faculty, University of Jember in 2014). Universitas Jember.
- Ansel, H.C.. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Asmanizar, Iis Aisyah, Edisi keempat, 255-271, 607-608, 700. Jakarta. UI Press.

- Bagus Dwi Kurniawan. 2015. Efek Penambahan Vitamin C Terhadap Aktivitas Klindamisin Dalam Menghambat Pertumbuhan *Streptococcus pneumonia* Secara In Vitro. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember.
- Birnbaum, W., Stephen M.D.. 2010. Oral Diagnosis: The Clinician's Guide. Editor :Lilian Juwono. Diagnosis Kelainan dalam Mulut, Petunjuk bagi Klinisi. EGC. Jakarta. Hal : 271-2.
- Cavalieri, S.J., I.D. Rankin., R.J. Harbeck., R.S. Sautter., Y.S. McCarter., S.E. Sharp., J.H. Ortez., dan C.A. Spiegel. 2005. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. USA: American Society for Microbiology.
- Chang, H.C., Peng, C.H., Yeh, D.M., Kao, E.S. & Wang C.J.. 2014. *Hibiscus sabdariffa* Extract Inhibits Obesity and Fat Accumulation, and Improves Liver Steatosis in Humans, Food Function , 5(4):734–739.
- Coulthard, P., Keith H., Philip S. Elizabeth T.. 2013. Oral and Maxillofacial Surgery, Radiology, Pathology and Oral Medicine. Vol.1. 3th Ed. Elsevier. Hal: 241-3.
- Cristian K.R., Nir M.G., Jackson J.C.. 2006. Antioksidant and Cycloooksigenase Inhibitory Activity of Sorrel (*Hibiscus sabdariffa*. J Food Comp and Analys). 19: 778 –83.
- Da-Costa-Rocha, I., Bonnlaender, B., Sievers, H., Pischell&Heinrich, M.. 2014. *Hibiscus sabdariffa* L., A Phytochemical and Pharma-cological Review, Food Chemistry. 165:424-443.
- David Pakaya. 2014. Peranan Vitamin C Pada Kulit. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Tadulako. Jurnal Ilmiah Kedokteran, Vol.1 No.2.
- Dianasari, D. & Fajrin, F.A.. 2015. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan. Jurnal Farmasi Sains dan Terapan , 2(1):54–58.
- Efrida Warganegara, Devi Restina. 2016. Getah Jarak (*Jatropha curcas* L.) sebagai Penghambat Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* pada Karies Gigi. Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. Vol 5, No. 3.
- Endah Kusumastuti, Juni Handajani, & Heni Susilowati. 2014. Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (studi in vivo pada Tikus Wistar). Fakultas Kedokteran Gigi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri.
- Faten Khorshid, S.S..2010. *Plectranthus tenuiflorus* (Shara) Promotes Wound Healing: In vitro and in vivo Studies. Int. J. of Botany, 69-80.
- Fedi, P.F., Arthur, R.V., John, L.G.. 2012. Silabus Periodonti. Edisi 4. Jakarta: EGC. p. 18-20, 73-82.

- Glick. 2015. M. Burket's Oral Medicine. Twelfth Edition. USA: People's Medical Publishing House, Ltd.
- Goussous, S.J., Abu El-Samen, F.M. & Tahhan, R.. 2010. Antifungal Activity of Several Medicinal Plant Extracts against the Early Blight Pathogen (*Alternaria solani*). *Phytopathology and Plant Protection*, 43(17):1745–1757.
- Greenberg, M.S., M. Glick. 2015. *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment 12th Edition*. Hamilton. BC Decker Inc.
- Hamdani. 2013. Daya Hambat Air Rebusan Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap Koloni Bakteri Pada Sikat Gigi. Skripsi. Makassar: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanudin.
- Harianto, Masbudi. 2013. Manfaat Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa*) Sebagai Obat Kumur Dalam Menghambat Pertumbuhan Plak Pada Mahasiswa FKG USU Angkatan 2012. Skripsi, Fakultas Kedokteran Gigi USU.
- Hernawati, Sri. 2015. Ekstrak Buah Delima sebagai Alternatif Terapi *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS). *Stomatognathic (Jurnal Kedokteran Gigi UNEJ)*. 12(1): 20-25.
- Katzung, B.G.. 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi X. Buku Kedokteran. EGC, Jakarta.
- Kumar, R.. 2012. Phytochemical Properties And Antioxidant Activity of *Hibiscus Sabdariffa* Linn. *International Journal Of Pharmaceutical and Chemical Science*; 1.
- Kusumastuti, I.R.. 2014. Roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) Effects on Lowering Blood Pressure as a Treatment for Hypertension. *Journal Majority*, 3(7):70–74.
- Landén, N.X., Li, D., & Stähle, M.. 2016. Transition from Inflammation to Proliferation: a Critical Step During Wound Healing. *Cellular and Molecular Life Sci.*, 73(20), p.3861–3885.
- Laurence, L.B.. 2018. *Goodman & Gilman's : Manual Pharmacology and Therapeutics*. 7th Edition, McGraw Hill.
- Lawler, W., Ahmed, A., dan Hume, W.J.. 2002. *Buku Pintar Patologi Untuk Kedokteran Gigi*. Jakarta: EGC.
- Mahadevan, N., Shivali, P., & Kamboj. 2009. *Hibiscus sabdariffa* Linn., An overview, *Natural Product Radiance*, 8(1):77–83.
- Mardiah, F.R., Zakaria, Prangdimurti E, & Damanik, R.. 2015. Perubahan Kandungan Kimia Sari Rosela Merah dan Ungu Hasil Pengeringan Menggunakan Cabinet Dryer dan Fluidized Bed Dryer. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 25(1):1-7.

- Maurany Annisa Haque. 2019. Efektivitas Ekstrak Buah Delima Merah (*Punica Granatum Linn*) Terhadap Penyembuhan Traumatik Ulser Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Jember.
- McKelvey, K., Xue, M., Whitmont, K., Shen, K., Cooper, A., Jacson, C. 2012.
- Melania Priska, Natalia Peni, Ludovicus Carvallo, Yulius Dala N.. 2018. Review: Antosianin Dan Pemanfaatannya. Indonesian E-Journal Of Applied Chemistry. Vol 6 No. 2.
- Mendorfa, Arvian Novanolo. 2015. Ekstrak Daun Mangrove Mempercepat Kesembuhan Ulkus Traumatikus. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah. Surabaya, Indonesia.
- Mohd-Esa, N., Hern, F.S.,Ismail,A., Yee, C.L.. 2010. Antioxidant Activity in Different Parts of Roselle (*Hibiscus sabdariffa L.*) Extracts and Potential Exploitation of the Seeds. Food Chemistry, 122:1055–1060.
- Mungole, A., & Chaturvedi, A.. 2011. *Hibiscus sabdariffa L.*, A Rich Source of Secondary Metabolites. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research , 6(1):83–87.
- Nijveldt, R.J., Nod, E.V., Hoorn, D.E.C.V., Boelens, P.G., Noreen, K.V., Leeuwen, P.A.M.V.. 2001. Flavonoids: a Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Application. American Journall of Clinical and Nutrition. Vol. 74. American.
- Nirmalasari, Maria Ulfah, Desi Yulianti, Riyanto Sakti, Oktarina Heni, Ediati Sasmito. 2013. Uji Aktivitas Imunostimulator Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L.*) Terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Swiss Secara In Vitro Beserta Identifikasi Kandungan Senyawa Kimianya. Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.
- Nurdiana, A.R.. 2013. Uji Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta*) terhadap Jumlah Neutrofil pada Proses Penyembuhan Luka Tikus (*Rattus norvegicus*). Skripsi. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Pauling L. 1971. The Significance of the Evidence about Ascorbic Acid and the Common Cold. Stanford: Stanford University. 2678-2681,dalam: Douglas, RM. 2001, Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. Potential anti-inflammatory treatments for chronic wounds. *Wound practice*.
- Pratiwi R.R., Sri L., Heru F.T.. 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Mangga Bacang (*Mangifera Foetida L.*) Terhadap Staphylococcus Aureus Secara In Vitro. Universitas Tanjungpura.
- Purbowati, I.S.M., Samsu, K., Warsiki, E., & Rukmini, H.S.. 2015. Evaluasi Toksisitas, Aktivitas Antibakteri dan Antioksidan Komponen Bioaktif Rosela dengan Variasi Jenis Pelarut. Jurnal Teknologi Industri Pertanian, 25(2):182-189.

- Puspa Sari Dewi, Andrianus A.S., Anita Mastiur Manulang. 2014. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa L*) Pada Tikus Putih Galur Wistar Jantan. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jenderal Achmad Yani Bandung.
- Puspitasari D., & Apriasari M.L.. 2017. Analysis of Traumatic Ulcer Healing Time Under the Treatment of the Mauli banana (*Musa acuminata*) 25% Stem Extract Gel. Department of Oral Medicine Faculty of Dentistry Universitas Padjadjaran.
- Ramadhani N., Sri Adi Sumiwi. 2016. Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal Dari Flavonoid. Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Suplemen Volume 14 Nomor 2.
- Ravina Naomi Tarigan, Titiek Setyawati. 2009. Tantangan Dalam Perawatan Oral Lichen Planus Pada Pasien Diabetes Melitus (Laporan Kasus). Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia.
- Rizki, M.I., Nurkhasanah, Tedjo, Y., Laela, H.N., & Krisana, K.. 2017. Antioxidant Activity of Nanoparticle from Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) Calyx Extract Originated Indonesia and Thailand. Research Journal Of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 8: 149-157.
- Rofillah P. Andhini. 2016. Efek Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Soket Gigi Tikus Wistar. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Surabaya.
- Sari, F.P. dan S.M. Sari. 2011. Ekstraksi Zat Aktif Antimikroba dari Tanaman Yodium (*Jatropha multifida Linn*) sebagai Bahan Baku Alternatif Antibiotik Alami. Semarang: Fakultas Teknik Universitas Diponegoro..
- Sastroasmoro, S.. 2008. Pemilihan Subyek Penelitian. Dalam: Sastroasmoro, S., Ismael, S., ed. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: CV. Sagung Seto, 313.
- Scully C et all. 2010. Oral Medicine and Pathology at a Glance. 1st ed. Blackwell Pub Ltd.
- Sivapathasundharam, Sundararaman & Kannan. 2018. Oral Ulcers - A Review. Department of Oral Medicine and Radiology, College of Dentistry, Majmaah University, Saudi Arabia.
- Soetiarto, F., Anna M., Sri U.2009. Hubungan Antara Reccurrent Aphthae Stomatitis dan Kadar Hormon Reproduksi Wanita. Penelitian Kesehatan. Vol 37. No 2. Hal: 79-86.
- Sonis, Fazio, Fang. 2005. *Principles and Practice of Oral Medicine 2nd ed.* Pennsylvania: W.B. Saunders Company.


- Soraya Mousavi, Stefan Bereswill, Markus M. Heimesaat 2019. Immunomodulatory and Antimicrobial Effect of Vitamin C. *euporean Journal of Microbiology and Immunology*.
- Sudirman, Taufik. 2014. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro. Skripsi. Makassar :Universitas Hasanuddin Fakultas Kedokteran Gigi.
- Triswanto, Sentat. 2016. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus Amaryllifolius Roxb.*) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*). Seminar Nasional 2016 Akademi Farmasi Samarinda.
- Vorvick, L.J., Zieve, D.. 2012. Mouth Ulcers on Medline Plus. A.D.A.M.Inc.
- Wood K. Norman CS. 2004. Differential Diagnosis of Oral Lesions : Oral Ulcers and Fissures Second Edition. London.
- Zhen, J., Villani, T.S., Guo, Y., Qi, Y., Chin, K., Hsiung Pan, M., Ho, C.T., Simon, J.E., & Wu, Q.. 2016. Phytochemistry, Antioxidant Capacity, Total Phenolic Content and Anti-inflammatory Activity of *Hibiscus sabdariffa* Leaves. *Food Chemistry*, 190:673–680.

LAMPIRAN

Lampiran A. Surat *Ethical Clearance*

	KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER (THE ETHICAL COMMITTEE OF MEDICAL RESEARCH FACULTY OF DENTISTRY UNIVERSITAS JEMBER)
ETHIC COMMITTEE APPROVAL No.821/UN25.8/KEPK/DL/2020	
Title of research protocol : "Effectiveness of Systemic Rosella (<i>Hibiscus Sabdaeiffa L</i>) Extract Against Healing of Traumatic Ulcer in Wistar Rats (<i>Rattus Norvegicus</i>)"	
Document Approved	: Research Protocol
Pincipal investigator	: Nindita Cahya Mumpuni
Member of research	: -
Responsible Physician	: Nindita Cahya Mumpuni
Date of approval	: Januari- Februari 2020
Place of research	: 1. Laboratorium Biologi Fak. Farmasi UNEJ 2. Laboratorium Hewan Coba Bagian Biomedik FKG UNEJ
The Research Ethic Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember States That the above protocol meets the ethical principle outlined and therefore can be carried out.	
Jember, January 21 th 2020	
 Dean of Faculty of Dentistry Universitas Jember (drg. R. Rahardyan P. M. Kes, Sp. Pros.)	 Chairperson of Research Ethics Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember (Prof. Dr. drg. I Dewa Ayu Ratna Dewanti, M.Si.)

Lampiran B. Surat Ijin Penelitian


 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
 UNIVERSITAS JEMBER
 FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
 Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎ (0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : ~~7250~~ UN25.8.TL/2019
 Perihal : Ijin Penelitian


02 DEC 2019

Kepada Yth
 Ketua Bagian Biomedik
 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
 Di Jember

Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin penelitian bagi mahasiswa kami dibawah ini:

1	Nama	: Nindita Cahya Mumpuni
2	NIM	: 161610101111
3	Semester/Tahun	: VII /2019
4	Fakultas	: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
5	Alamat	: Jalan Mastrip No 53B, Tegalgede, Sumpersari, Kabupaten Jember, Jawa Timur
6	Judul Penelitian	: Efektivitas Ekstrak Bunga Rosella (<i>Hibiscus: sabdariffa</i>) Sistemik Terhadap Penyembuhan Traumatik Ulser Pada Tikus Wistar
7	Lokasi Penelitian	: Laboratorium Farmakologi Ruang Hewan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
8	Data/alat yang dipinjam	: Kandang tikus plastic, Tempat makan dan minum tikus, Timbangan berat badan tikus, Amalgam stopper, Bunsen, Pinset, Sonde lambung, Dental chair tikus, Timbangan analitik, Gelas ukur, Cawan porselen, Mortal pastel, Kaca arloji, Sliding caliper.
9	Waktu	: Desember 2019 s/d Selesai
10	Tujuan Penelitian	: Untuk Mengetahui Efek Pemberian Ekstrak Bunga Rosella Terhadap Penyembuhan Traumatik Ulser Secara Klinis.
11	Dosen Pembimbing	: 1. Dr. drg Iin Eliana Triwahyuni, M.Kes 2. drg.Pujiana Endah Lestari, M.Kes.

Demikian atas perkenan dan kerja sama yang baik disampaikan terimakasih


 Dekan
 Wakil Dekan I
 FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
 UNIVERSITAS JEMBER
 Dr. drg. Masniari Novita, M.Kes., Sp.OF (K)
 NIP.196811251999032001

Lampiran C. Surat Identifikasi Tanaman Rosella

 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
Jln. Kalimantan 37 Kampus Tegalboto Kotak Pos 159 Jember 68121
Telp. (0331) 334293 Fax (0331) 330225

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI
No. 06 /2019

Ketua Laboratorium Botani Jurusan Biologi dengan ini menerangkan bahwa material tanaman yang dibawa oleh:

Nama : Nindita Cahya Mumpuni
NIP/NIM/NIK : 161610101111
Institusiasal : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Pada tanggal 21 Juni 2019, telah diidentifikasi/determinasi berdasarkan Flora of Java, karangan C.A. Backer dan R.C. Bakhuizen Van Den Brink Jr. (1963) Volume I halaman 421- 431 adalah:

No.	Genus	Species	Family
1.	Hibiscus	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Malvaceae


Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 25 Juni 2019
Ketua Laboratorium Botani


Dra. Dwi Setyati, M.Si.
NIP. 196404171991032001

Determined by Dra. Dwi Setyati, M.Si

Lampiran D. Surat Ijin Ekstraksi Tanaman Rosella


 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
 UNIVERSITAS JEMBER
 FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
 Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎(0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : 2926/UN25.8.TL/2019
 Perihal : Ijin Ekstraksi Tanaman


12 JUN 2019

Kepada Yth
 Kepala Bagian Laboratorium Biologi Farmasi
 Fakultas Farmasi Universitas Jember
 Di Jember

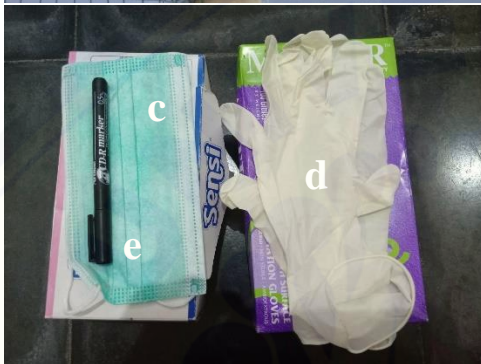
Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin ekstraksi tanaman bagi mahasiswa kami dibawah ini:

1	Nama	: Nindita Cahya Mumpuni
2	NIM	: 161610101111
3	Semester/Tahun	: 2018/2019
4	Fakultas	: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
5	Alamat	: Jl. Mastrip No 53B, Tegalgede, Sumbersari, Kabupaten Jember, Jawa Timur
6	Judul Penelitian	: Efektivitas Ekstrak Bunga Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>) Terhadap Penyembuhan Traumatik Ulser Pada Tikus Wistar
7	Lokasi Penelitian	: Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember
8	Data/alat yang dipinjam	: -
9	Waktu	: Juni 2019 s/d Selesai
10	Tujuan Penelitian	: Untuk Mengetahui Efek Pemberian Ekstrak Bunga Rosella Terhadap Penyembuhan Traumatik Ulser Secara Klinis.
11	Dosen Pembimbing	: 1. Dr. drg Iin Eliana Triwahyuni, M.Kes 2. drg.Pujiana Endah Lestari, M.Kes.

Demikian atas perkenan dan kerja sama yang baik disampaikan terimakasih


 Wakil Dekan I,
Dr. drg. IDA Susilawati, M.Kes
 NIP. 196109031986022001

Lampiran E. Alat Penelitian



- a. Kandang tikus plastik
- b. Tempat makan dan minum tikus
- c. Masker (Onemed)
- d. Sarung tangan (Maxter)
- e. Spidol OHP (Snowman)
- f. Amalgam stopper (Dentica)
- g. Bunsen
- h. Korek api
- i. Artery clamp
- j. Dental chair tikus
- k. Sonde lambung
- l. Sliding caliper
- m. Timbangan berat badan tikus

Lampiran F. Bahan Penelitian








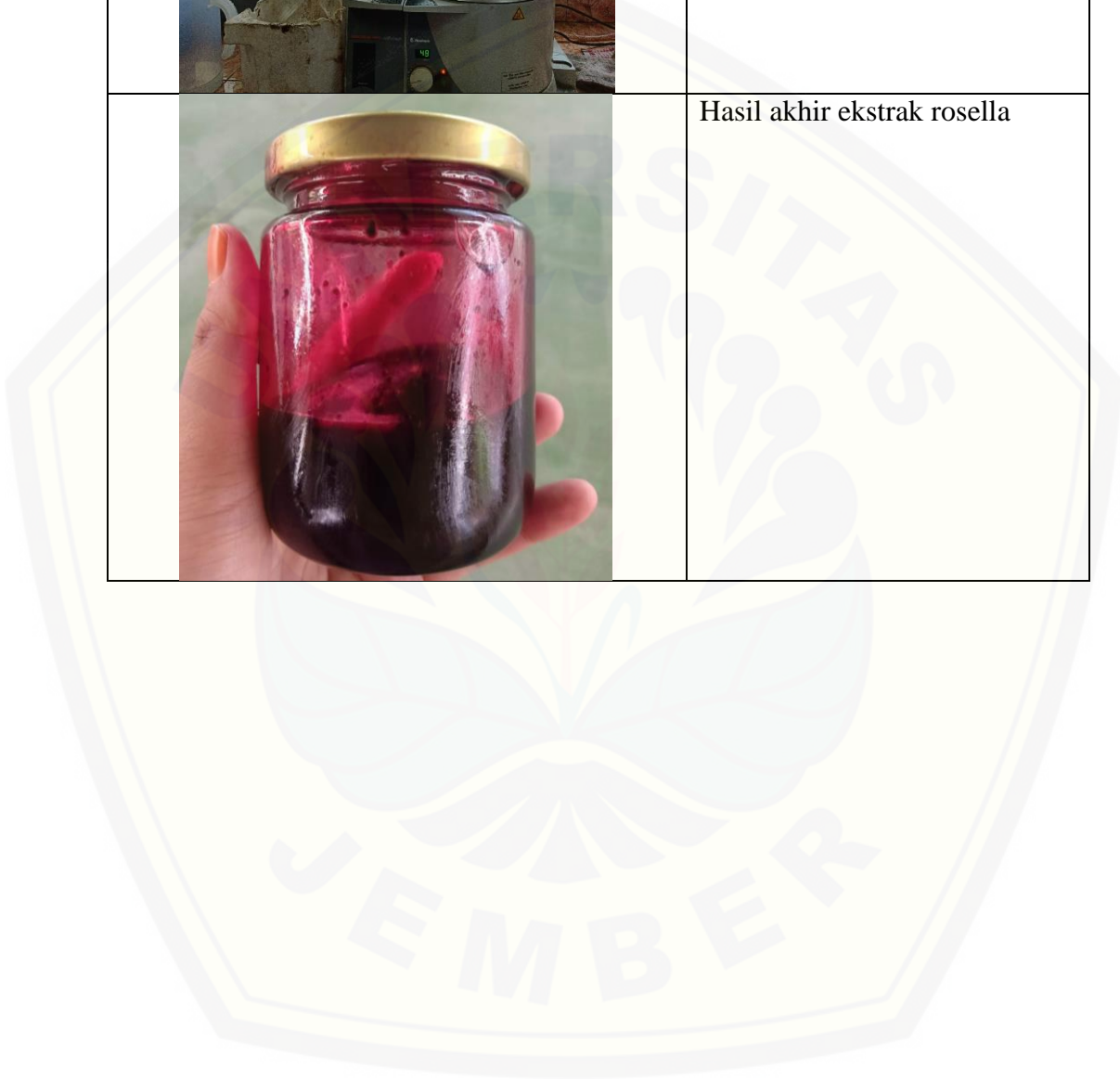
- a. Ekstrak bunga Rosella
- b. Tikus Wistar jantan
- c. Makanan tikus dan air
- d. Aquades
- e. Spirtus
- f. Vitamin C (vitacumin)

Lampiran G. Proses Pembuatan Ekstrak Rosella



Dokumentasi	Keterangan
	Bunga rosella kering ditimbang sebelum dihaluskan
	Bunga rosella kering dihaluskan (diselep)
	Serbuk bunga rosella ditimbang sebelum dimaserasi


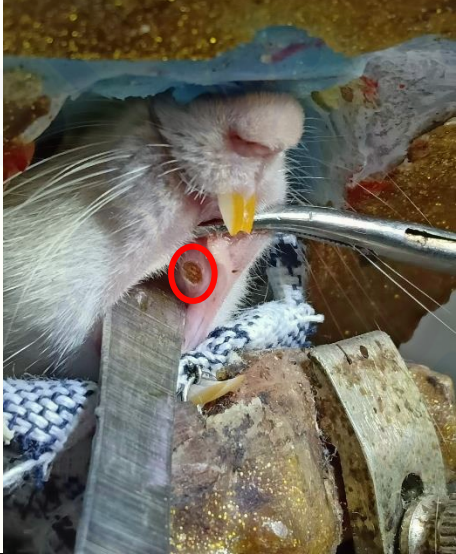
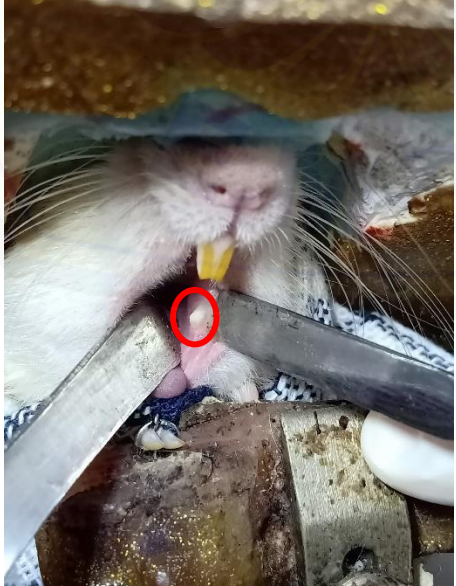
	<p>Penambahan pelarut etanol 96% dengan perbandingan serbuk simplisa dan etanol sebesar 1:7,5 dilakukan pada botol kaca</p>
	<p>Pengadukan dilakukan setiap 1x24 jam dan perendaman selama 5 hari</p>
	<p>Penyaringan maserat (maserasi) menggunakan kertas saring dan alat maserator.</p>

	<p>Pengumpulan filtrat etanol menggunakan rotary evaporator agar menghasilkan ekstrak kental</p>
	<p>Hasil akhir ekstrak rosella</p>



Lampiran H. Adaptasi hewan dan tahap perlakuan

Dokumentasi	Keterangan
 A photograph showing a metal rack with several shelves. On the shelves, there are several blue and green plastic cages, some containing bedding and food. This is used for documenting the animal adaptation process.	Proses adaptasi hewan selama 5 hari sebelum perlakuan Tikus sudah dipisahkan sesuai kelompok
 A photograph showing a person wearing white gloves performing a procedure on a rat. The rat is lying on a surface, and the person is using a syringe to administer anesthesia into the rat's abdomen. This is used for documenting the anesthesia process.	Dilakukan anastesi dosis 0,2 ml/kgBB secara intraperitoneal sebelum pembuatan ulser
 A photograph showing a person using a Bunsen burner to heat a stopper. The stopper is placed on the burner's flame, and the burner is lit. This is used for documenting the heating process.	Memanaskan amalgam stopper di atas api Bunsen selama 30 detik

	<p>Proses pembuatan luka dengan amalgam stopper yang sudah dipanaskan kemudian disentuhkan sekama 1 detik</p>
	<p>Gambaran luka sebelum terbentuk ulser</p>
	<p>Gambaran ulser setelah observasi 2 hari pasca pembuatan luka bakar</p>

	<p>Pemberian perlakuan dengan sondenase</p>
	<p>Pengukuran ulser menggunakan PFI</p>
	<p>PFI yang sudah ditandai kemudian diukur menggunakan sliding caliper</p>

Lampiran I. Rata-rata diameter dan hari penyembuhan ulser**Dosis 0,17 mg/gBB**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	hari sembuh
2,63	2,25	1,73	1,37	1,03	0,85	0					7
2,12	2,09	1,58	1,1	0,68	0	0					6
2,18	2,13	1,47	1,2	0,73	0	0					6
2,11	2,07	1,52	0,85	0,27	0	0					6
2,26	2,135	1,575	1,13	0,677	0,212	0					6,25

Dosis 0,33 mg/gBB

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	hari sembuh
2,27	2,2	1,78	1,34	0,91	0,52	0,21	0				8
2,17	2,12	1,66	1,25	0,79	0,4	0,17	0				8
2,15	2,07	1,48	1,05	0,63	0	0	0				6
2,37	2,3	1,85	1,54	1,22	0,84	0,4	0				8
2,24	2,172	1,692	1,29	0,887	0,44	0,195	0				7,5

Dosis 0,66 mg/gBB

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	hari sembuh
2,28	2,23	2,1	1,97	1,53	1,1	0,64	0,15	0			9
2,21	2,17	1,73	1,21	0,88	0,55	0,23	0	0			8
2,26	2,2	1,88	1,53	1,1	0,85	0,31	0	0			8
2,36	2,27	2,14	2,06	1,72	1,34	0,77	0,3	0			9
2,278	2,217	1,962	1,692	1,307	0,96	0,488	0,112	0			8,5

Kontrol Positif (+)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	hari sembuh
2,24	2,18	1,81	1,53	1,34	1,08	0,82	0,45	0,13	0		10
2,15	2,08	1,74	1,41	1,15	0,7	0,51	0,14	0	0		9
2,22	2,15	1,87	1,5	1,2	0,95	0,55	0,3	0,1	0		10
2,24	2,16	1,91	1,47	1,1	0,82	0,47	0,2	0	0		9
2,213	2,142	1,832	1,477	1,197	0,887	0,588	0,272	0,057	0		9,5

Kontrol Negatif (-)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	hari sembuh
2,38	2,34	2,31	2,26	2,11	1,9	1,43	0,95	0,62	0,21	0	11
2,32	2,27	2,23	2,17	1,96	1,73	1,38	0,79	0,51	0,17	0	11
2,3	2,24	2,18	2,1	1,84	1,69	1,27	0,82	0,56	0,13	0	11
2,26	2,22	2,19	2,14	1,86	1,63	1,16	0,84	0,31	0	0	10
2,31	2,267	2,227	2,167	1,942	1,737	1,31	0,85	0,5	0,127	0	10,75

Lampiran J. Perhitungan Dosis

Dosis yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 326,16 mg/KgBB. Selanjutnya dosis tersebut dikonversi menjadi mg/gBB dengan perhitungan sebagai berikut :

$$\begin{aligned} 326,16 \text{ mg/KgBB} &= 326,16 \text{ mg}/1000 \text{ gBB} \\ &= 326,16/1000 \text{ mg/gBB} \\ &= 0,32616 \text{ mg/gBB} \\ &= 0,33 \text{ mg/gBB} \end{aligned}$$

Peneliti menambahkan dosis 0,17 mg/gBB dan 0,66 mg/gBB untuk variasi dosis.

Lampiran K. Uji Efektivitas

Rumus Indeks Efektivitas (Garmo, 1984) :

$$NE = \frac{Np - Ntj}{Ntb - Ntj}$$

NE = Nilai Efektivitas

Np = Nilai Perlakuan

Ntj = Nilai Terjelek

Ntb = Nilai Terbaik

Nilai perlakuan, nilai terbaik dan nilai terjelek diambil dari rata-rata diameter pada hari ke-7 karena pada hari ke-7 sudah terdapat kelompok yang menunjukkan diameter nol (sembuh).

c. Nilai efektivitas P1 (pemberian ekstrak bunga rosella dosis 0,17 mg/gBB)

$$NE = \frac{Np - Ntj}{Ntb - Ntj}$$

$$NE = \frac{0 - 0,487}{0 - 0,487}$$

$$NE = \frac{-0,487}{-0,487} = 1$$

d. Nilai efektivitas P2 (pemberian ekstrak bunga rosella dosis 0,33 mg/gBB)

$$NE = \frac{Np - Ntj}{Ntb - Ntj}$$

$$NE = \frac{0,195 - 0,487}{0 - 0,487}$$

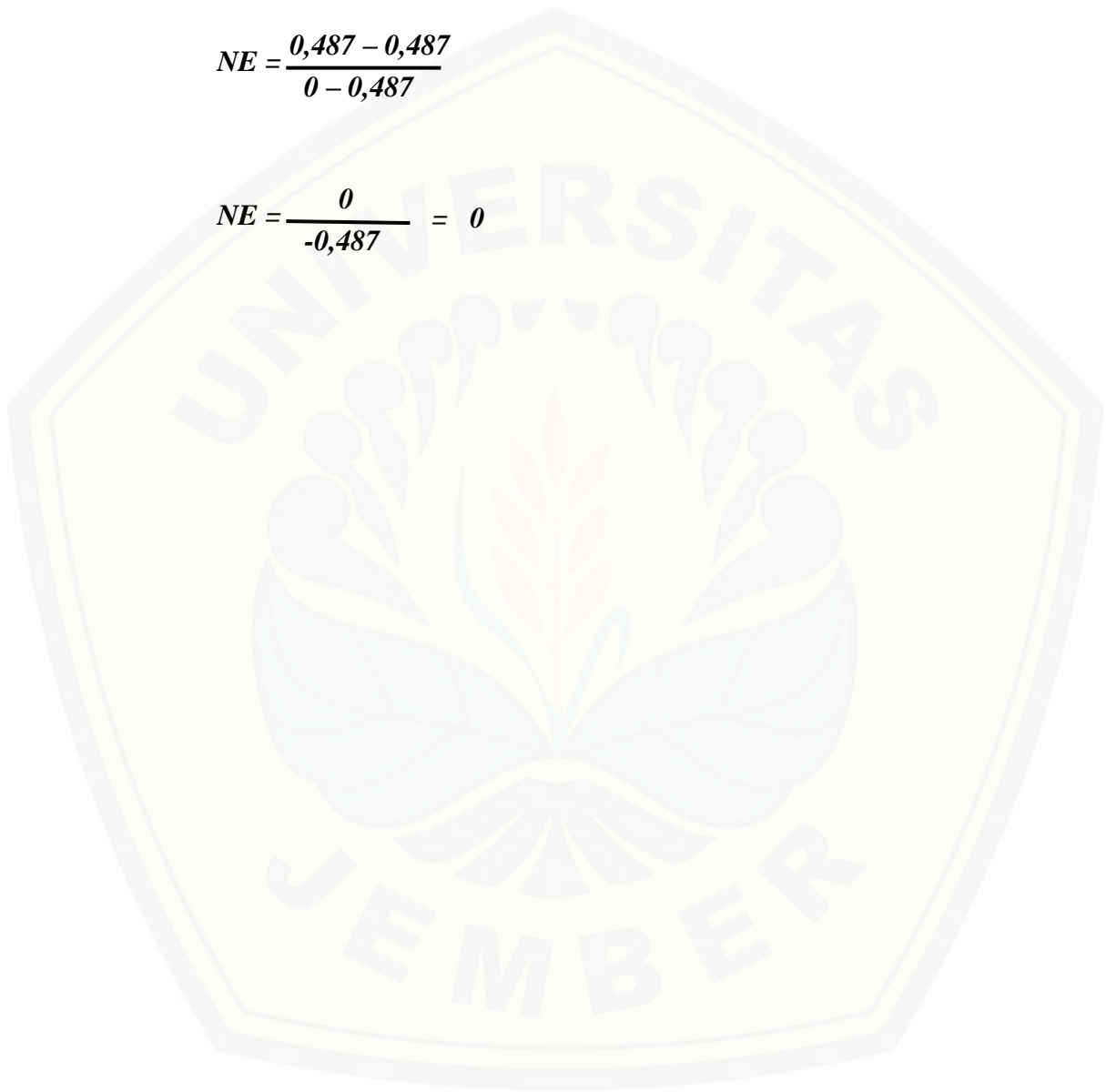
$$NE = \frac{-0,292}{-0,487} = 0,59$$

- e. Nilai efektivitas P3 (pemberian ekstrak bunga rosella dosis 0,66 mg/gBB)

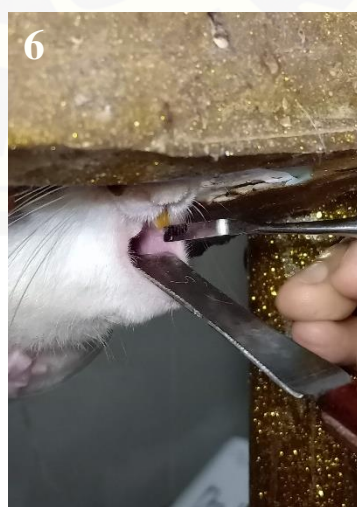
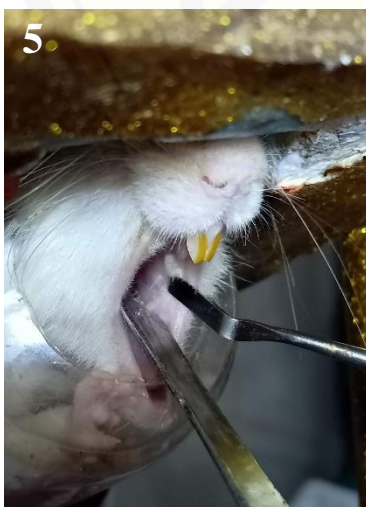
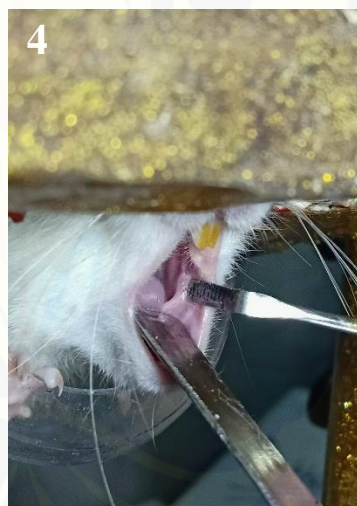
$$NE = \frac{Np - Ntj}{Ntb - Ntj}$$

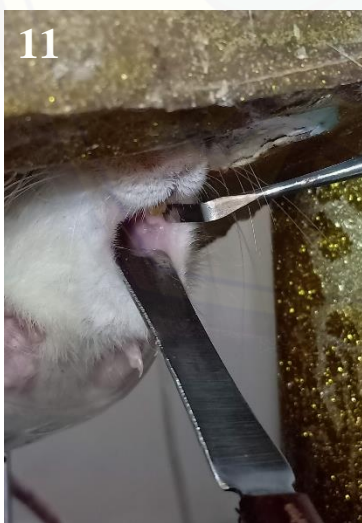
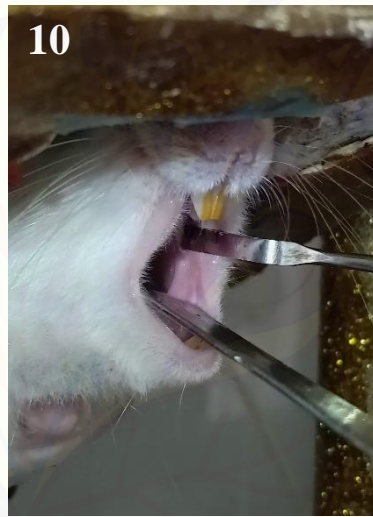
$$NE = \frac{0,487 - 0,487}{0 - 0,487}$$

$$NE = \frac{0}{-0,487} = 0$$

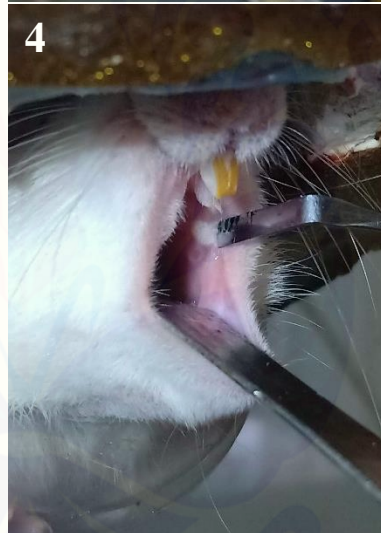
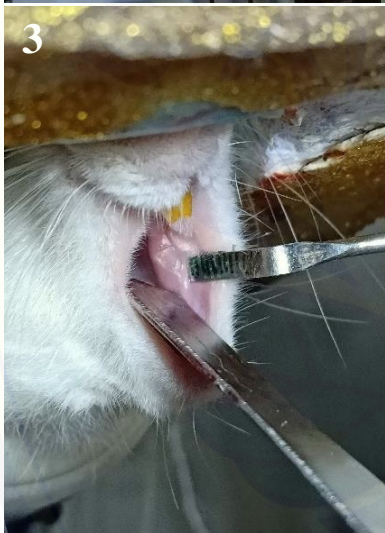


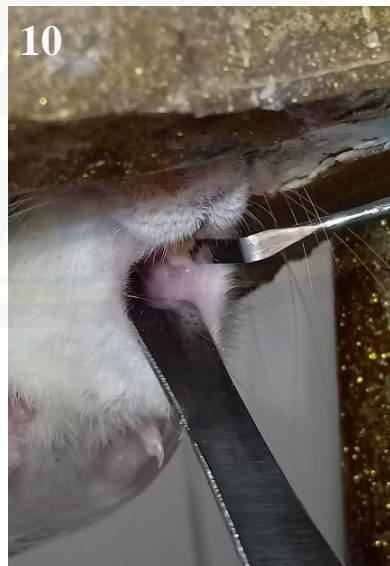
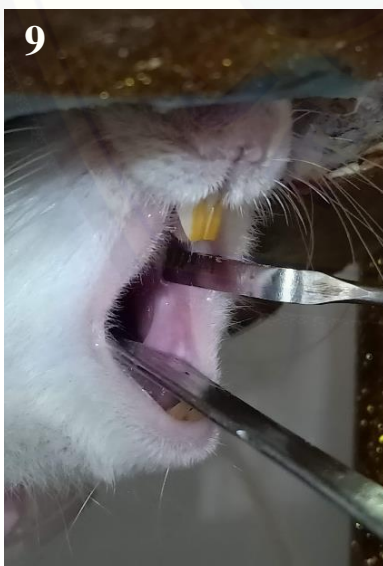
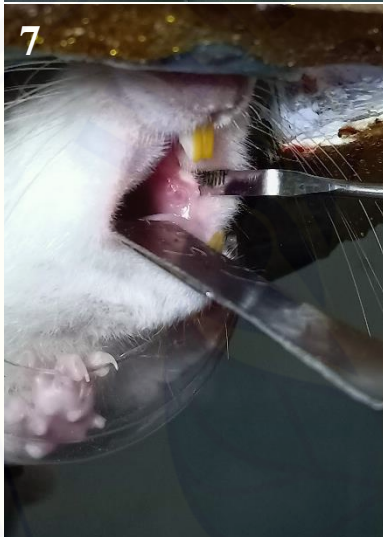
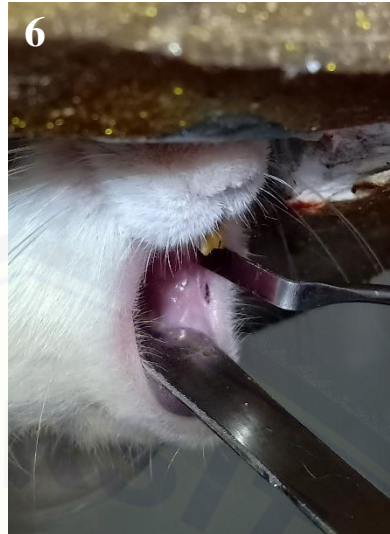
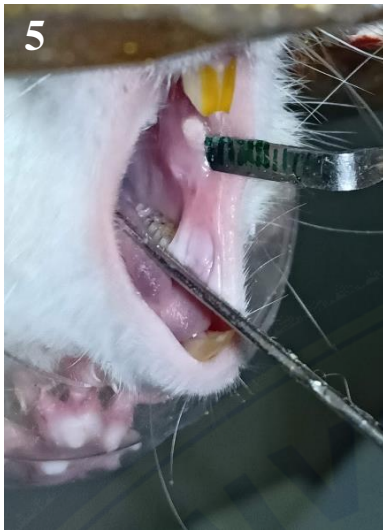
**Lampiran L. Dokumentasi Penelitian
Kontrol Negatif**



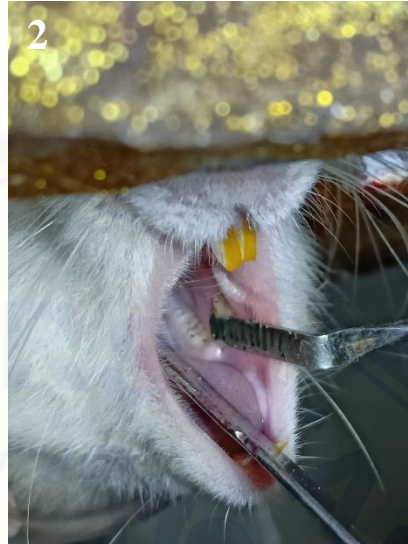


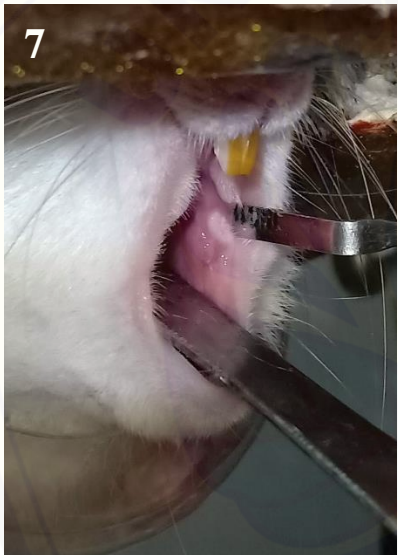
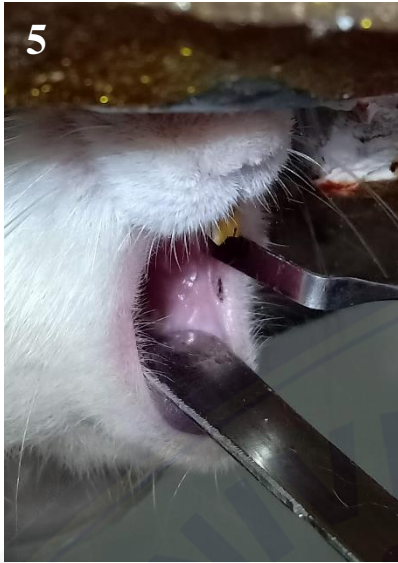
Kontrol Positif



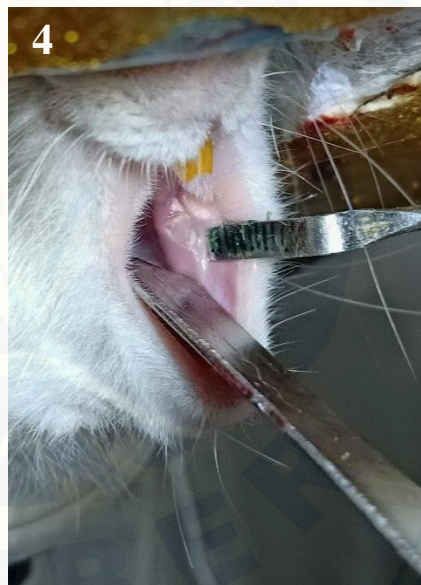
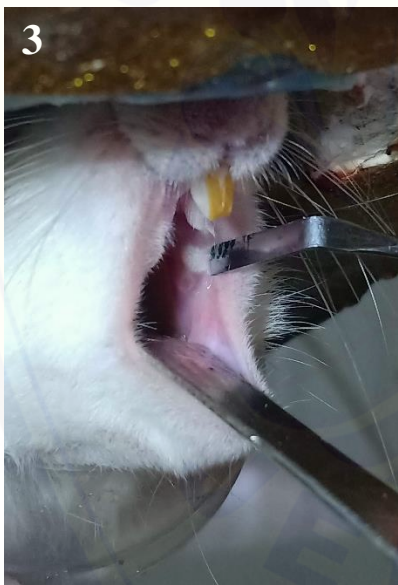


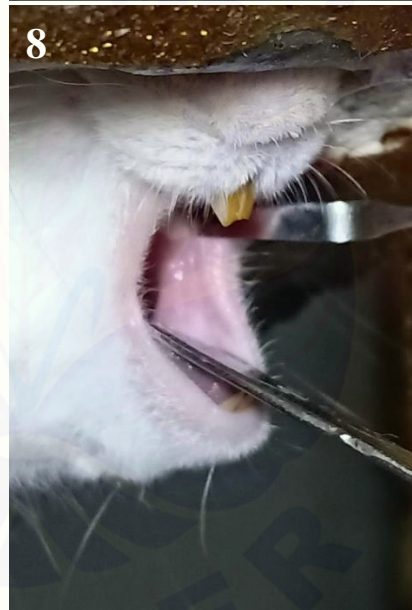
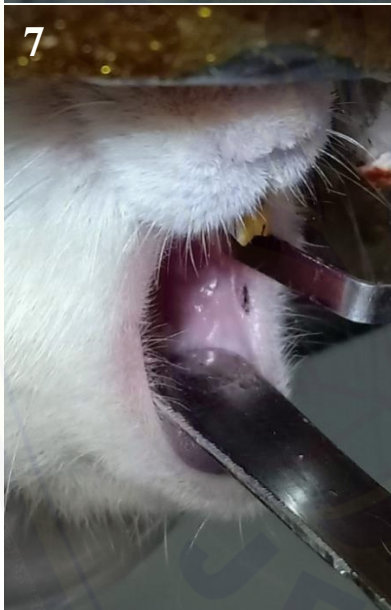
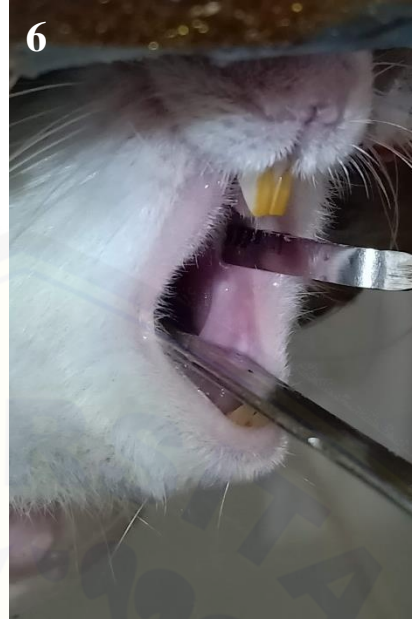
Dosis 0,17 mg/gBB



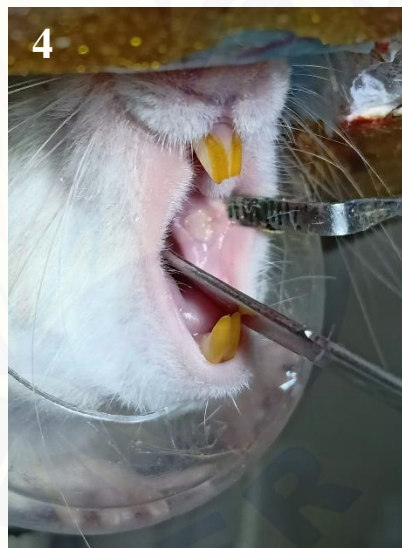
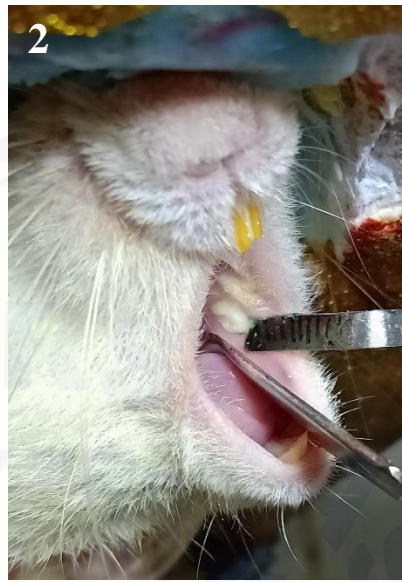


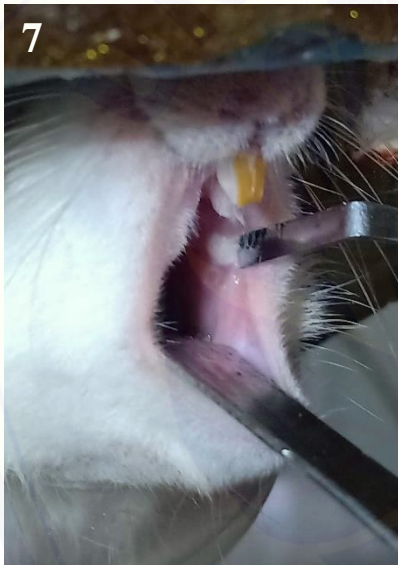
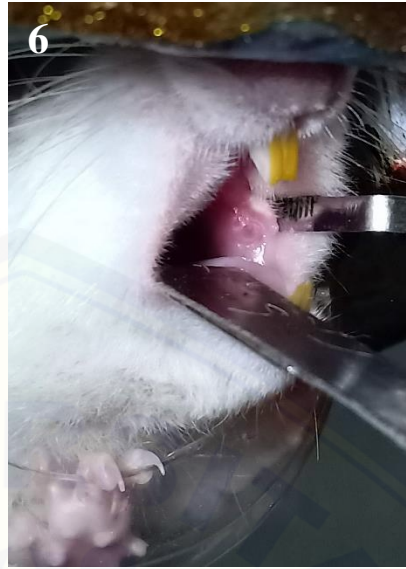
Dosis 0,33 mg/gBB





Dosis 0,66 mg/gBB





Lampiran M. Analisis SPSS

A. Waktu Penyembuhan

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kontrol Negatif	,441	4	.	,630	4	,001
Kontrol Positif	,307	4	.	,729	4	,024
Dosis 0.17	,441	4	.	,630	4	,001
Dosis 0.33	,441	4	.	,630	4	,001
Dosis 0.66	,307	4	.	,729	4	,024

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Hari	Based on Mean	1,250	4	15	,332
	Based on Median	,250	4	15	,905
	Based on Median and with adjusted df	,250	4	6,000	,900
	Based on trimmed mean	,943	4	15	,466

Test Statistics^{a,b}

Hari	
Kruskal-Wallis H	17,025
df	4
Asymp. Sig.	,002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok

Kontrol Negatif dan Kontrol Positif

Test Statistics^a

Hari	
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	11,000
Z	-2,139
Asymp. Sig. (2-tailed)	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,057 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,428
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,428
Asymp. Sig. (2-tailed)	,015
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,397
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,397
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,397
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	12,000
Z	-1,871
Asymp. Sig. (2-tailed)	,061
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,114 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	2,500
Wilcoxon W	12,500
Z	-1,739
Asymp. Sig. (2-tailed)	,082
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,114 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,397
Asymp. Sig. (2-tailed)	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,33 mg/gBB dan Dosis 0,66mg/gBB**Test Statistics^a**

	Hari
Mann-Whitney U	3,000
Wilcoxon W	13,000
Z	-1,667
Asymp. Sig. (2-tailed)	,096
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,200 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

B. Diameter Ulser

Hari 1

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
kelompok perlakuan		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari ke 1	KN	,210	4	.	,982	4	,911
	KP	,320	4	.	,776	4	,066
	0,17	,376	4	.	,728	4	,023
	0,33	,255	4	.	,915	4	,507
	0,66	,234	4	.	,970	4	,841

a. Lilliefors Significance Correction

		Test of Homogeneity of Variances			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 1	Based on Mean	4,018	4	15	,021
	Based on Median	,844	4	15	,519
	Based on Median and with adjusted df	,844	4	3,743	,567
	Based on trimmed mean	3,217	4	15	,043

Test Statistics^{a,b}

hari ke 1	
Kruskal-Wallis H	5,326
df	4
Asymp. Sig.	,255

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok perlakuan

Hari 2

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	kelompok perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari ke 2	KN	,231	4	.	,924	4	,562
	KP	,318	4	.	,873	4	,310
	0,17	,275	4	.	,871	4	,304
	0,33	,199	4	.	,970	4	,842
	0,66	,159	4	.	,993	4	,970

a. Lilliefors Significance Correction

		Test of Homogeneity of Variances			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 2	Based on Mean	1,310	4	15	,311
	Based on Median	1,018	4	15	,429
	Based on Median and with adjusted df	1,018	4	10,784	,440
	Based on trimmed mean	1,247	4	15	,333

		ANOVA				
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	
hari ke 2	Between Groups	,049	4	,012	2,667	,073
	Within Groups	,069	15	,005		
	Total	,118	19			

Hari 3**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari ke 3 KN	,237	4	.	,880	4	,338
KP	,194	4	.	,976	4	,879
0,17	,232	4	.	,934	4	,620
0,33	,206	4	.	,956	4	,754
0,66	,262	4	.	,911	4	,487

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 3	Based on Mean	2,718	4	15	,070
	Based on Median	2,263	4	15	,111
	Based on Median and with adjusted df	2,263	4	11,206	,127
	Based on trimmed mean	2,711	4	15	,070

ANOVA

hari ke 3

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,022	4	,256	15,034	,000
Within Groups	,255	15	,017		
Total	1,277	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hari ke 3

LSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
		Difference (I- J)			Lower Bound	Upper Bound
KN	KP	,39500*	,09220	,001	,1985	,5915
	0,17	,65250*	,09220	,000	,4560	,8490
	0,33	,53500*	,09220	,000	,3385	,7315
	0,66	,26500*	,09220	,012	,0685	,4615
KP	KN	-,39500*	,09220	,001	-,5915	-,1985
	0,17	,25750*	,09220	,014	,0610	,4540
	0,33	,14000	,09220	,150	-,0565	,3365
	0,66	-,13000	,09220	,179	-,3265	,0665
0,17	KN	-,65250*	,09220	,000	-,8490	-,4560
	KP	-,25750*	,09220	,014	-,4540	-,0610
	0,33	-,11750	,09220	,222	-,3140	,0790
	0,66	-,38750*	,09220	,001	-,5840	-,1910
0,33	KN	-,53500*	,09220	,000	-,7315	-,3385
	KP	-,14000	,09220	,150	-,3365	,0565
	0,17	,11750	,09220	,222	-,0790	,3140
	0,66	-,27000*	,09220	,010	-,4665	-,0735
0,66	KN	-,26500*	,09220	,012	-,4615	-,0685
	KP	,13000	,09220	,179	-,0665	,3265
	0,17	,38750*	,09220	,001	,1910	,5840
	0,33	,27000*	,09220	,010	,0735	,4665

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Hari 4**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari ke 4 KN	,235	4	.	,952	4	,731
KP	,192	4	.	,971	4	,850
0,17	,195	4	.	,986	4	,939
0,33	,162	4	.	,997	4	,989
0,66	,258	4	.	,917	4	,520

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

hari ke 4		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
		Based on Mean	5,330	4	15
Based on Median	4,820	4	15	,011	
Based on Median and with adjusted df	4,820	4	9,392	,022	
Based on trimmed mean	5,323	4	15	,007	

Test Statistics^{a,b}

hari ke 4	
Kruskal-Wallis H	13,664
df	4
Asymp. Sig.	,008

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok perlakuan

Kontrol Negatif dan Kontrol Positif**Test Statistics^a**

hari ke 4	
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,155
Asymp. Sig. (2-tailed)	,248
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	4,500
Wilcoxon W	14,500
Z	-1,016
Asymp. Sig. (2-tailed)	,309
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-,866
Asymp. Sig. (2-tailed)	,386
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,486 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	11,000
Z	-2,021
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,057 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,33 mg/gBB dan Dosis 0,66mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 4
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,155
Asymp. Sig. (2-tailed)	,248
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Hari 5**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari ke 5 KN	,248	4	.	,895	4	,407
hari ke 5 KP	,240	4	.	,936	4	,630
hari ke 5 0,17	,253	4	.	,961	4	,784
hari ke 5 0,33	,214	4	.	,969	4	,833
hari ke 5 0,66	,218	4	.	,945	4	,685

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 5	Based on Mean	2,282	4	15	,109
	Based on Median	2,132	4	15	,127
	Based on Median and with adjusted df	2,132	4	9,066	,158
	Based on trimmed mean	2,257	4	15	,111

ANOVA

hari ke 5	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,734	4	,934	13,958	,000
Within Groups	1,003	15	,067		
Total	4,737	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hari ke 5

LSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
KN	KP	,74500*	,18286	,001	,3552	1,1348
	0,17	1,26500*	,18286	,000	,8752	1,6548
	0,33	1,05500*	,18286	,000	,6652	1,4448
	0,66	,63500*	,18286	,003	,2452	1,0248
KP	KN	-,74500*	,18286	,001	-1,1348	-,3552
	0,17	,52000*	,18286	,012	,1302	,9098
	0,33	,31000	,18286	,111	-,0798	,6998
	0,66	-,11000	,18286	,556	-,4998	,2798
0,17	KN	-1,26500*	,18286	,000	-1,6548	-,8752
	KP	-,52000*	,18286	,012	-,9098	-,1302
	0,33	-,21000	,18286	,269	-,5998	,1798
	0,66	-,63000*	,18286	,004	-1,0198	-,2402
0,33	KN	-1,05500*	,18286	,000	-1,4448	-,6652
	KP	-,31000	,18286	,111	-,6998	,0798
	0,17	,21000	,18286	,269	-,1798	,5998
	0,66	-,42000*	,18286	,036	-,8098	-,0302
0,66	KN	-,63500*	,18286	,003	-1,0248	-,2452
	KP	,11000	,18286	,556	-,2798	,4998
	0,17	,63000*	,18286	,004	,2402	1,0198
	0,33	,42000*	,18286	,036	,0302	,8098

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Hari 6**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
hari ke 6	KN	,276	4	.	,917	4	,522
	KP	,160	4	.	,991	4	,964
	0,17	,441	4	.	,630	4	,001
	0,33	,204	4	.	,987	4	,939
	0,66	,160	4	.	,993	4	,971

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 6	Based on Mean	1,561	4	15	,236
	Based on Median	,464	4	15	,761
	Based on Median and with adjusted df	,464	4	5,813	,761
	Based on trimmed mean	1,352	4	15	,297

Test Statistics^{a,b}

hari ke 6	
Kruskal-Wallis H	14,084
df	4
Asymp. Sig.	,007

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok perlakuan

Kontrol Negatif dan Kontrol Positif**Test Statistics^a**

hari ke 6	
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,366
Asymp. Sig. (2-tailed)	,018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	12,000
Z	-1,775
Asymp. Sig. (2-tailed)	,076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,114 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	12,000
Z	-1,732
Asymp. Sig. (2-tailed)	,083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,114 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	16,000
Z	-,577
Asymp. Sig. (2-tailed)	,564
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,686 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	5,500
Wilcoxon W	15,500
Z	-,769
Asymp. Sig. (2-tailed)	,442
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,486 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	1,500
Wilcoxon W	11,500
Z	-1,935
Asymp. Sig. (2-tailed)	,053
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,057 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,33 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 6
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	11,000
Z	-2,021
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,057 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Hari 7**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
hari ke 7	KN	,220	4	.	,958	4	,764
	KP	,344	4	.	,812	4	,125
	0,17	.	4	.	.	4	.
	0,33	,214	4	.	,980	4	,902
	0,66	,254	4	.	,903	4	,449

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 7	Based on Mean	4,932	4	15	,010
	Based on Median	3,456	4	15	,034
	Based on Median and with adjusted df	3,456	4	8,402	,061
	Based on trimmed mean	4,721	4	15	,011

ANOVA

hari ke 7		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups		4,023	4	1,006	37,670	,000
Within Groups		,400	15	,027		
Total		4,423	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hari ke 7

LSD

(I) kelompok perlakuan	(J) kelompok perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
KN	KP	,72250*	,11553	,000	,4762	,9688
	0,17	1,31000*	,11553	,000	1,0637	1,5563
	0,33	1,11500*	,11553	,000	,8687	1,3613
	0,66	,82250*	,11553	,000	,5762	1,0688
KP	KN	-,72250*	,11553	,000	-,9688	-,4762
	0,17	,58750*	,11553	,000	,3412	,8338
	0,33	,39250*	,11553	,004	,1462	,6388
	0,66	,10000	,11553	,400	-,1463	,3463
0,17	KN	-1,31000*	,11553	,000	-1,5563	-1,0637
	KP	-,58750*	,11553	,000	-,8338	-,3412
	0,33	-,19500	,11553	,112	-,4413	,0513
	0,66	-,48750*	,11553	,001	-,7338	-,2412
0,33	KN	-1,11500*	,11553	,000	-1,3613	-,8687
	KP	-,39250*	,11553	,004	-,6388	-,1462
	0,17	,19500	,11553	,112	-,0513	,4413
	0,66	-,29250*	,11553	,023	-,5388	-,0462
0,66	KN	-,82250*	,11553	,000	-1,0688	-,5762
	KP	-,10000	,11553	,400	-,3463	,1463
	0,17	,48750*	,11553	,001	,2412	,7338
	0,33	,29250*	,11553	,023	,0462	,5388

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Hari 8**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
hari ke 8 KN	,307	4	.	,879	4	,335
KP	,204	4	.	,958	4	,766
0,17	.	4	.	.	4	.
0,33	.	4	.	.	4	.
0,66	,283	4	.	,863	4	,272

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 8	Based on Mean	6,030	4	15	,004
	Based on Median	4,370	4	15	,015
	Based on Median and with adjusted df	4,370	4	8,331	,034
	Based on trimmed mean	5,920	4	15	,005

Test Statistics^{a,b}

hari ke 8	
Kruskal-Wallis H	16,327
df	4
Asymp. Sig.	,003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok perlakuan

Kontrol Negatif dan Kontrol Positif**Test Statistics^a**

hari ke 8	
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,323
Asymp. Sig. (2-tailed)	,020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	3,500
Wilcoxon W	13,500
Z	-1,315
Asymp. Sig. (2-tailed)	,189
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,200 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	18,000
Z	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,33 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 8
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Hari 9**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
hari ke 9	KN	,280	4	.	,904	4	,452
	KP	,303	4	.	,821	4	,146
	0,17	.	4	.	.	4	.
	0,33	.	4	.	.	4	.
	0,66	.	4	.	.	4	.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 9	Based on Mean	6,210	4	15	,004
	Based on Median	3,866	4	15	,024
	Based on Median and with adjusted df	3,866	4	3,152	,141
	Based on trimmed mean	5,553	4	15	,006

Test Statistics^{a,b}

hari ke 9	
Kruskal-Wallis H	15,982
df	4
Asymp. Sig.	,003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok perlakuan

Kontrol Negatif dan Kontrol Positif**Test Statistics^a**

hari ke 9	
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,323
Asymp. Sig. (2-tailed)	,020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 9
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 9
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Negatif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 9
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,17 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 9
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 9
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kontrol Positif dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

	hari ke 9
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,33 mg/gBB**Test Statistics^a**

hari ke 9	
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	18,000
Z	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,17 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

hari ke 9	
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	18,000
Z	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Dosis 0,33 mg/gBB dan Dosis 0,66 mg/gBB**Test Statistics^a**

hari ke 9	
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	18,000
Z	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^b

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

b. Not corrected for ties.

Hari 10**Tests of Normality**

kelompok perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
hari ke 9	KN	,261	4	.	,916	4	,517
	KP	.	4	.	.	4	.
	0,17	.	4	.	.	4	.
	0,33	.	4	.	.	4	.
	0,66	.	4	.	.	4	.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hari ke 10	Based on Mean	5,658	4	15	,006
	Based on Median	4,157	4	15	,018
	Based on Median and with adjusted df	4,157	4	3,000	,136
	Based on trimmed mean	5,054	4	15	,009

Test Statistics^{a,b}

hari ke 10	
Kruskal-Wallis H	13,307
df	4
Asymp. Sig.	,010

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok perlakuan