

**POTENSI IKAN TERI (*Stolephorus sp*) TERHADAP
PENINGKATAN JUMLAH PEMBULUH
DARAH PASCA PENCABUTAN GIGI
TIKUS WISTAR JANTAN**

SKRIPSI

Oleh

Dara Kartika Hasna Sausan

NIM 161610101084

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**POTENSI IKAN TERI (*Stolephorus sp*) TERHADAP
PENINGKATAN JUMLAH PEMBULUH
DARAH PASCA PENCABUTAN GIGI
TIKUS WISTAR JANTAN**

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
Dara Kartika Hasna Sausan
NIM 161610101084

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, atas segala limpahan rahmat nikmat, hidayah dan inayah- Nya sehingga berkesempatan menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
2. Rasulullah Muhammad SAW, sebagai uswah terbaik sepanjang masa;
3. Kedua orangtuaku tercinta, Ayahanda Sugianto, Ibunda Supiyatin, dan Adik tercinta Khansa Nada Nisrina Zulfa atas segala kasih sayang, motivasi, nasehat, dan bimbingan, serta doa setulus hati yang tiada henti diberikan kepada penulis sampai saat ini;
4. Guru-guruku sejak dari taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
5. Sahabat-sahabat saya yang selalu menemani dan memberi semangat kepada penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini;
6. Semua teman-teman angkatan 2016 yang telah berjuang bersama-sama FKG UNEJ;
7. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Univeristas Jember.

MOTTO

“Life is like riding a bicycle. To keep your balance, you must keep moving”. –

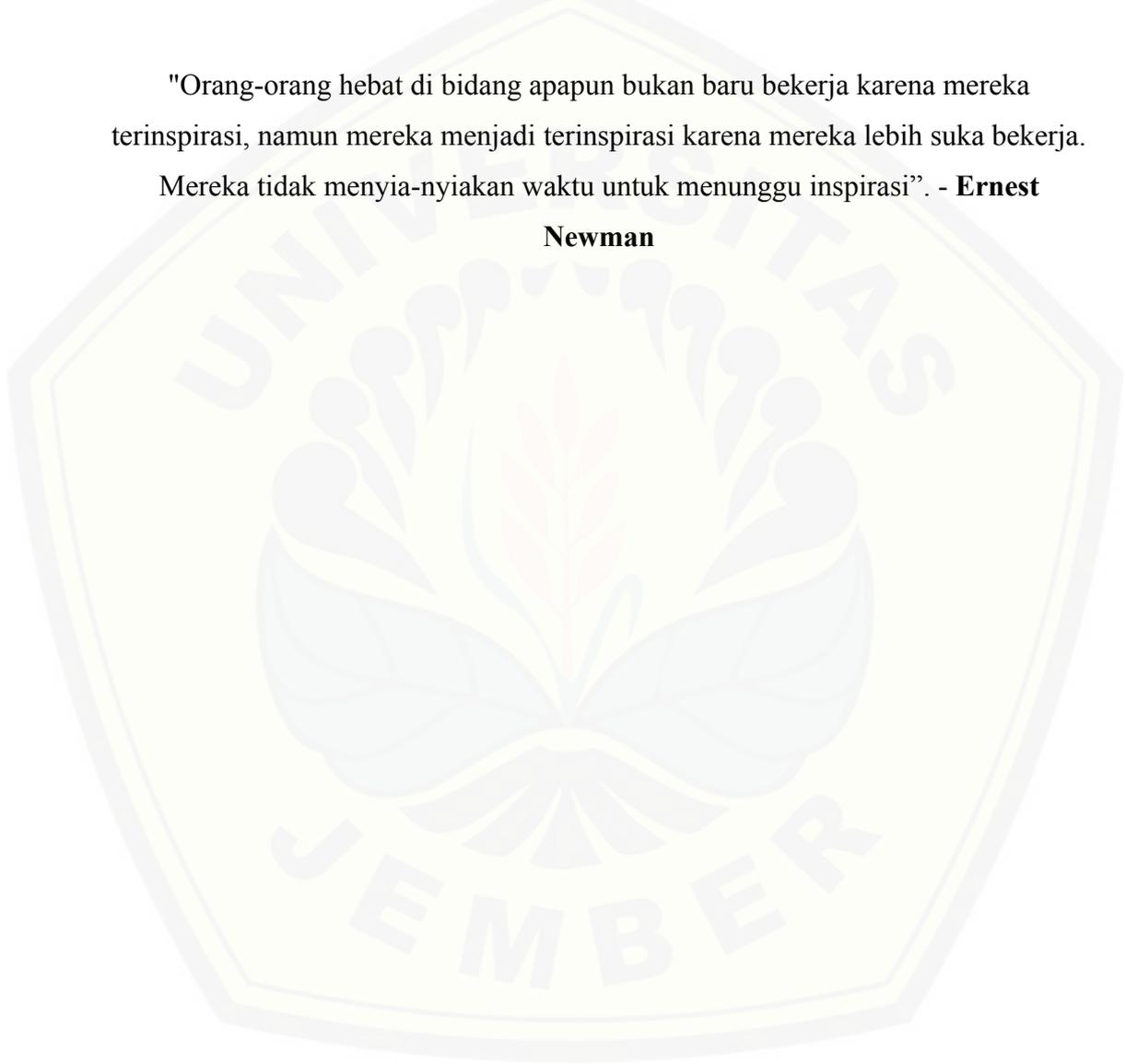
Albert Einstein

(Hidup itu seperti mengendarai sepeda. Untuk menjaga keseimbangan, kamu harus terus bergerak. - Albert Einstein)

"Orang-orang hebat di bidang apapun bukan baru bekerja karena mereka terinspirasi, namun mereka menjadi terinspirasi karena mereka lebih suka bekerja.

Mereka tidak menyia-nyiakan waktu untuk menunggu inspirasi". - **Ernest**

Newman



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dara Kartika Hasna Sausan

NIM : 161610101084

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Potensi Ikan Teri (*Stolephorus Sp*) Terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan” adalah benar- benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana-pun, dn bukan karya jiplakan. 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, 16 Januari 2020

Yang menyatakan,

Dara Kartika Hasna Sausan

NIM 161610101084

SKRIPSI

**POTENSI IKAN TERI (*Stolephorus sp*) TERHADAP
PENINGKATAN JUMLAH PEMBULUH
DARAH PASCA PENCABUTAN GIGI
TIKUS WISTAR JANTAN**

Oleh

Dara Kartika Hasna Sausan

NIM 161610101084

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. drg. Tecky Indriana, M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : drg. Agus Sumono, M.Kes

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Potensi Ikan Teri (*Stolephorus Sp*) Terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Gigi pada :

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Tim Penguji:

Dosen Penguji Ketua

Dosen Penguji Anggota

Dr. drg. Erna Sulistyani, M.Kes

drg. Yani Corvianindya R., M.KG

NIP. 196711081996012001

NIP. 197308251998022001

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Dr. drg. Tecky Indriana, M.Kes

drg. Agus Sumono, M.Kes

NIP. 196811261997022001

NIP. 196804012000121001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Jember

drg. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp. Pros

NIP. 196901121996011001

RINGKASAN

Potensi Ikan Teri (*Stolephorus sp*) Terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan; Dara Kartika Hasna Sausan, 161610101084; 2019: 77 halaman: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Pencabutan gigi adalah suatu tindakan bedah dengan tujuan untuk mengeluarkan gigi atau akar gigi dari dalam soket tulang alveolar. Proses penyembuhan luka dapat digambarkan oleh tiga fase yang berurutan yaitu: fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodeling*. Proses yang terlibat pada fase proliferasi salah satunya adalah neovaskularisasi. Neovaskularisasi merupakan salah satu proses alami yang sangat diperlukan dalam penyembuhan luka dan menjaga aliran darah ke jaringan setelah terjadi luka. Ikan teri dapat digunakan sebagai bahan tambahan pembentuk sel-sel darah dan kolagen. Kandungan nutrisi pada ikan teri dapat mempengaruhi pembentukan pembuluh darah, proliferasi fibroblas, serta penurunan sintesis proteoglikan dan kolagen.

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test only control group*. Sampel yang digunakan yaitu 32 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 2 kelompok besar, kelompok kontrol (K) dengan sondase aquadest dan kelompok perlakuan (P) dengan sondase bubuk ikan teri. Semua sampel dilakukan pencabutan gigi molar satu kiri bawah. Kelompok sampel K dan P dibagi menjadi subkelompok berdasarkan perlakuan hari yaitu hari ke 1 (K1, P1), 3 (K3, P3), 5 (K5, P5) dan 7 (K7, P7). Sampel tersebut, kemudian dilakukan dekaputasi pada hari ke 2, 4, 6 dan 8 sesuai kelompok hari. Lalu dilakukan pemerosesan jaringan, pewarnaan menggunakan Haemaktosilin-Eosin (HE) dan perhitungan jumlah pembuluh darah menggunakan mikroskop binokuler perbesaran 400x dengan bantuan optilab dengan 3 lapang pandang dan 3 pengamat yang berbeda.

Data dianalisa menggunakan uji normalitas yaitu menggunakan uji Saphiro-Wilk dan uji homogenitas menggunakan uji Levene-Test. Hasil data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji parametrik One-Way Anova dan dilanjutkan uji LSD (*Least Significant*

Difference). Hasil uji LSD didapatkan peningkatan pembuluh darah yang signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok K1 terhadap K5 dan K7. Pada kelompok perlakuan, hasil rerata jumlah pembuluh darah P1 terhadap P5 dan P7, dan P3 terhadap P5 dan P7. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ikan teri (*Stolephorus* sp.) dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan.



PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Potensi Ikan Teri (*Stolephorus* sp.) Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas Pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Orang tua terkasih dan tersayang Ibu Supiyatin dan Ayah Sugianto serta adik tercinta Khansa Nada Nisrina Zulfa yang tak pernah henti memberikan do'a, dukungan, motivasi, pengorbanan dan segala bentuk kasih sayang yang terbaik kepada penulis;
2. drg. Rahardyan Parnaadji, M.Kes. Sp.Pros. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
3. Dr. drg. Tecky Indriana, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, nasehat, ilmu, motivasi dan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini;
4. drg. Agus Sumono, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan, semangat, ilmu, motivasi dan waktu luang sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini;
5. Dr. drg. Erna Sulistyani, M.Kes., selaku Dosen Penguji Ketua dan drg. Yani Corvianindya R., M.KG., selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan kritik dan saran kepada penulis demi kesempurnaan tugas akhir ini;
6. drg. Izzata Barid., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan dukungan dan motivasi dalam studi;
7. Analis Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Agus Mudojohadi, A. Md dan Analis Laboratorium Histologi, Sri

Wahyuningsih, A. Md yang telah meluangkan waktu dan bantuannya sehingga penelitian dapat berjalan lancar dan skripsi dapat terselesaikan;

8. Teman seproyekan tikus Diska Fitri Amalia Astriza, Nandita Nur Afifa dan Ria Inawati terimakasih atas kerjasamanya dalam membantu dari proses penulisan sampai penelitian;
9. Rudy Ramadhana Putra yang telah memberikan banyak nasehat, do'a, semangat, dukungan, tenaga dan motivasi kepada penulis.
10. Teman-temanku keluarga keduaku Squadron Malang yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis;
11. Sahabat-sahabatku Annisa syifa, Raquel Ananda, Nandita Nur Afifa yang memberikan keceriaan, canda tawa dan semangat selama berada di FKG;
12. Seluruh teman-teman angkatan DEXTRA 2016 terimakasih atas kebersamaan dan kekompakan yang terjalin selama ini;
13. Kawan-kawan KKN 152: Yayang, Titus, Alda, Riska, Lisa, Ayin, Leva, Nanda, Khansa yang memberikan dukungan dan cerita dan pengalaman baru kepada penulis;
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat terbuka untuk penulis demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu khususnya Kedokteran Gigi.

Jember, 16 Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

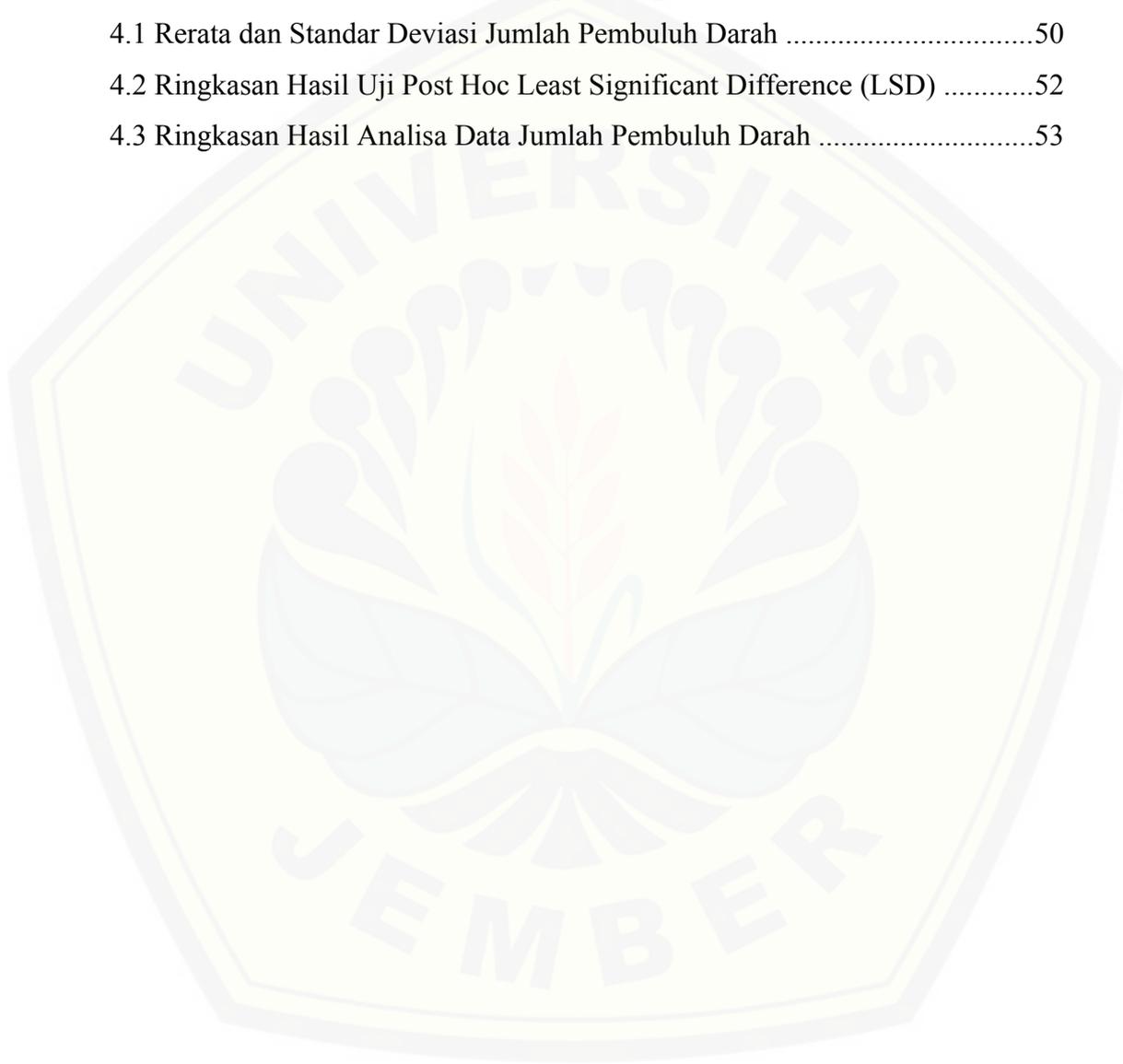
	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	18
1.1 Latar Belakang	18
1.2 Rumusan Masalah	19
1.3 Tujuan Penelitian	19
1.4 Manfaat Penelitian	19
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	20
2.1 Pencabutan Gigi	20
2.2 Komplikasi Pencabutan Gigi	20
2.2.1 Komplikasi Pasca Pencabutan Gigi	20
2.3 Penyembuhan Luka	21
2.3.1 Definisi Luka	21
2.3.2 Proses Penyembuhan Luka	22
2.4 Neovaskularisasi	29
2.5 Ikan Teri (<i>Stolephorus sp</i>)	31

2.5.1 Morfologi Ikan Teri (<i>Stolephorus sp</i>)	31
2.5.2 Taksonomi.....	31
2.5.3 Kandungan Gizi Ikan Teri (<i>Stolephorus sp</i>)	32
2.6 Kerangka Konseptual Penelitian	35
2.6.1 Penjelasan Krangka Konseptual Penelitian.....	36
2.7 Hipotesa	36
BAB 3. METODE PENELITIAN	37
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	37
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.2.1 Tempat Penelitian	37
3.2.2 Waktu Penelitian	37
3.3 Variabel Penelitian	37
3.3.1 Variabel Bebas	37
3.3.2 Variabel Terikat	37
3.3.3 variabel Terkendali	37
3.4 Definisi Operasional Penelitian	38
3.4.1 Bubuk Ikan Teri	38
3.4.2 Pencabutan Gigi	38
3.4.3 Jumlah Pembuluh Darah	38
3.5 Sampel Penelitian	39
3.5.1 Kriteria Hewan Coba	39
3.5.2 Jumlah dan Pengelompokan Sampel	39
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	39
3.6.1 Alat Penelitian	39
3.6.2 Bahan Penelitian	40
3.7 Prosedur Penelitian	41
3.7.1 Identifikasi Ikan Teri	41
3.7.2 Ethical Clearance	41
3.7.3 Persiapan Hewan Coba	41
3.7.4 Persiapan Pembuatan Bubuk Ikan Teri	41

3.7.5 Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Coba	42
3.7.6 Pembuatan Sediaan	43
3.7.7 Pengecatan HE	46
3.7.8 Pengamatan dan Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah	46
3.8 Analisis Data	47
3.9 Alur Penelitian	48
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	50
4.1 Hasil Penelitian	50
4.2 Analisis Data	51
4.3 Pembahasan	54
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	65

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Kandungan Gizi Ikan Teri	32
2.2 Profil asam amino ikan teri (Stolephorus sp)	34
4.1 Rerata dan Standar Deviasi Jumlah Pembuluh Darah	50
4.2 Ringkasan Hasil Uji Post Hoc Least Significant Difference (LSD)	52
4.3 Ringkasan Hasil Analisa Data Jumlah Pembuluh Darah	53



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Fase Hemostasis	23
2.2 Fase Inflamasi	25
2.3 Fase Proliferasi	28
2.4 Fase Maturasi	29
2.6 Kerangka Konseptual Penelitian	35
3.1 Alur Penelitian	49
4.1 Gambaran Histologi Pembuluh Darah	49
4.2 Histogram jumlah rata-rata pembuluh darah tiap kelompok	51
4.3 Grafik jumlah rata-rata pembuluh darah tiap kelompok	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Perhitungan Besar Sampel	65
B. Perhitungan Dosis Bubuk Ikan Teri	66
C. Perhitungan Dosis Ketamin	67
D. Surat Keterangan Identifikasi Jenis Ikan	68
E. Surat Keterangan Ethical Clearence	69
F. Alat dan Bahan	70
F.1 Alat Penelitian	70
F.2 Bahan Penelitian	72
G. Perlakuan Hewan Coba	73
H. Hasil Preparat Histologi Perhitungan Pembuluh Darah	74
H.1 Kelompok Kontrol Hari ke-1	74
H.2 Kelompok Kontrol Hari ke-3	75
H.3 Kelompok Kontrol Hari ke-5	76
H.4 Kelompok Kontrol Hari ke-7	77
H.5 Kelompok Perlakuan Hari ke-1	78
H.6 Kelompok Perlakuan Hari ke-3	79
H.7 Kelompok Perlakuan Hari ke-5	80
H.8 Kelompok Perlakuan Hari ke-7	81
I. Rata-rata Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah	82
J. Hasil Analisa Data	85ss

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pencabutan gigi adalah suatu tindakan bedah dengan tujuan untuk mengeluarkan gigi atau akar gigi dari dalam soket tulang alveolar (Fenanlampir, 2014). Tindakan ini dapat menyebabkan luka atau trauma dan akan menghasilkan suatu kavitas berupa soket gigi (Koraag, 2015). Luka merupakan kerusakan yang mengganggu integritas dan fungsi jaringan pada tubuh (Baranoski, 2008). Hilangnya integritas jaringan menyediakan lingkungan yang kondusif untuk perkembangan mikroba (Bowler, 2001). Pada kondisi penyembuhan luka yang lama, hal ini akan meningkatkan resiko infeksi sebagai bentuk komplikasi (Gouin, 2011). Beberapa komplikasi yang sering ditemui pasca pencabutan gigi yaitu perdarahan, pembengkakan, rasa sakit, *dry socket*, fraktur, dan dislokasi mandibula (Chandra, 2014).

Proses penyembuhan luka dapat digambarkan oleh tiga fase yang berurutan yaitu: fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodeling* (Damayanti, 2016). Proses yang terlibat pada fase proliferasi salah satunya adalah neovaskularisasi (Sabirin, 2013). Pada penyembuhan luka, jaringan memerlukan oksigen dan nutrisi supaya dapat berproliferasi dengan baik. Neovaskularisasi merupakan salah satu proses alami yang sangat diperlukan dalam penyembuhan luka dan menjaga aliran darah ke jaringan setelah terjadi luka (William, 2003). Protein digunakan sebagai bahan pembentuk sel-sel darah dan kolagen (Reksoprojo, 2010). Protein merupakan nutrisi terpenting pada proses penyembuhan luka karena defisiensi protein dapat mempengaruhi pembentukan pembuluh darah, proliferasi fibroblas, serta penurunan sintesis proteoglikan dan kolagen (Guo, 2010).

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang memanfaatkan bahan alam sebagai salah satu bahan yang berpotensi mempercepat penyembuhan luka (Pramono, 2002). Hal ini dipengaruhi oleh kecenderungan masyarakat mencari alternatif bahan alami karena mahalnya harga obat modern yang ada di pasaran saat ini. Salah satu bahan alami yang dapat digunakan yaitu ikan teri.

Salah satu keistimewaan ikan teri (*Stolephorus sp*) dibandingkan dengan ikan lainnya adalah bentuk tubuhnya yang kecil sehingga mulai dari kepala, daging, sampai tulangnya dapat langsung dikonsumsi dengan mudah dan praktis oleh semua umur. Selain itu, ikan teri mempunyai kualitas nilai gizi yang tinggi (Endah,2014).

Kandungan protein ikan teri (*stolephorus sp*) diduga dapat meningkatkan beberapa *growth factor* yaitu VEGF, memicu sel endotel sehingga terbentuk pembuluh darah baru atau neovaskularisasi (Indriana, 2016). Kandungan aktif ikan teri yang lainnya yaitu vitamin A juga berperan dalam peningkatan jumlah monosit dan makrofag, yang mana peningkatan makrofag dapat menstimulasi sekresi TGF- β dan Inter Leukin-1(IL-1) sehingga dapat meningkatkan proliferasi fibroblas sehingga dapat memodulasi aktivitas koagenase dalam penyembuhan luka (Mackay, 2011).

Berdasarkan data yang telah dijelaskan di atas, peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh ikan teri (*Stolephorus sp*) terhadap neovaskularisasi pada proses penyembuhan pasca pencabutan gigi yang dilakukan pada tikus wistar jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian Ikan Teri (*Stolephorus sp*) terhadap jumlah pembuluh darah pada proses penyembuhan pasca pencabutan gigi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran pemberian Ikan Teri (*Stolephorus Sp*) terhadap jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Membandingkan jumlah pembuluh darah pada soket gigi kelompok tikus wistar yang diberi ikan teri dengan kelompok tikus wistar yang tidak diberi ikan teri.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Memperoleh bukti potensi Ikan Teri (*Stolephorus Sp*) terhadap jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus wistan jantan.

1.4.2 Sebagai dasar pengembangan dan pemanfaatan Ikan Teri (*Stolephorus Sp*) yang memiliki potensi terhadap penyembuhan luka.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencabutan Gigi

2.1.1 Definisi pencabutan gigi

Pencabutan gigi adalah tindakan bedah mulut yang dapat dilakukan dengan tang (*forceps*), elevator atau pendekatan transalveolar yang bertujuan untuk mengeluarkan seluruh bagian gigi bersama dengan jaringan patologisnya dari dalam soket gigi serta menanggulangi komplikasi yang mungkin ditimbulkannya (Pedlar, 2001). Pencabutan gigi merupakan suatu prosedur yang menggabungkan beberapa prinsip dari bedah dengan banyak prinsip lain baik fisik maupun mekanik. Ketika prinsip ini dilakukan dengan baik dan benar, gigi akan dapat dikeluarkan secara utuh dari prosesus alveolar tanpa *sekuela*. Pencabutan gigi akan meninggalkan soket gigi dan menimbulkan luka disekitar jaringan lunak yang umumnya membutuhkan waktu lama dalam penyembuhan (Nur, 2013).

Pencabutan gigi yang ideal adalah pencabutan gigi atau akar gigi yang utuh tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma yang sekecil mungkin pada jaringan penyangganya, sehingga luka bekas pencabutan gigi akan sembuh secara normal dan tidak menimbulkan masalah setelah dilakukan pencabutan gigi (Permatasari, 2011). Menurut Pedersen (1996), komplikasi yang mungkin terjadi setelah pencabutan gigi adalah pendarahan, rasa sakit, edema, dan reaksi terhadap obat. Pendarahan pasca pencabutan gigi bisa terjadi karena faktor lokal ataupun sistemik. Selain itu, ada beberapa komplikasi intraoperatif setelah dilakukan pencabutan gigi, seperti pendarahan, fraktur, pergeseran, cedera jaringan lunak dan cedera syaraf.

2.2 Komplikasi Pencabutan Gigi

2.2.1 Komplikasi pasca pencabutan gigi

1. Perdarahan

Perdarahan bias terjadi pada saat atau dalam beberapa jam setelah dilakukan operasi merupakan akibat dari hyperemia relatif yang muncul dari

vasokonstriksi yang disebabkan oleh bahan anastesi penambahan vasokonstriksi dan disebabkan oleh trauma bedah (Peterson, 2003).

2. Hematoma

Hematoma pasca operasi merupakan hal yang biasa terjadi dan harus dirawat menurut luas serta lokasinya. Perawatan hematoma sering dilakukan dengan cara menggunakan kompres dingin. Resorpsi dapat dipercepat dengan diberikan salep yang mengandung heparin. Bila ada kemungkinan terjadi infeksi dapat diberikan antibiotic (Tetsch, 1992).

3. Infeksi

Infeksi adalah komplikasi pasca ekstraksi yang paling penting dan yang paling sering terjadi yaitu local alveolitis (*dry socket*). Pada kasus alveolitis setelah kira-kira 2-3 hari tidak terasa sakit, namun lama-lama akan muncul rasa sakit yang cukup hebat. Pada rahang bawah akan menyebar ke sendi dan telinga sedangkan pada rahang atas akan menyebar pada daerah mata dan daerah pelipis. Nodus limfa sering mengalami pembesaran dan konsistensinya lunak. Sering kali pasien terlihat lemah dan keadaan kesehatan umumnya terganggu oleh karena terhambatnya makanan yang masuk ke dalam tubuh (Pedlar, 2001).

Penyebab rasa sakit pasca ekstraksi yang paling umum disebabkan oleh infeksi pada soket gigi. Soket gigi dilindungi oleh bekuan darah yang akan diganti selama proses penyembuhan, yang awalnya dilindungi oleh jaringan granulasi, jaringan penghubung dan akhirnya oleh tulang. Jika bekuan yang stabil tidak terbentuk atau jika berubah karena infeksi, maka akan terjadi infeksi pada dinding soket yang disebut dengan tipe osteomyelitis, bila disertai dengan iritasi pada ujung saraf yang terbuka akan menimbulkan rasa sakit yang hebat (Tetsch, 1992).

2.3 Penyembuhan Luka

2.3.1 Definisi luka

Luka adalah terpisahnya atau terputusnya kulit, selaput lendir atau jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, kimiawi, atau biologis. Luka sembuh melalui

proses interaktif dari haemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Keberhasilan dalam penyembuhan luka tergantung pada banyak faktor yang termasuk aliran darah dan nutrisi yang memadai ke tempat kerusakan (Ullah, 2013).

Sebuah kerusakan pada jaringan yang mengganggu proses selular normal tubuh khususnya pada kulit disebut luka. Penyembuhan merupakan proses alami tubuh dalam regenerasi kerusakan jaringan kulit dan epidermal namun tingkat penyembuhannya sangat lambat dan memungkinkan adanya infeksi mikroba (Daisa, 2017). Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan kronik.

2.3.2 Proses penyembuhan luka

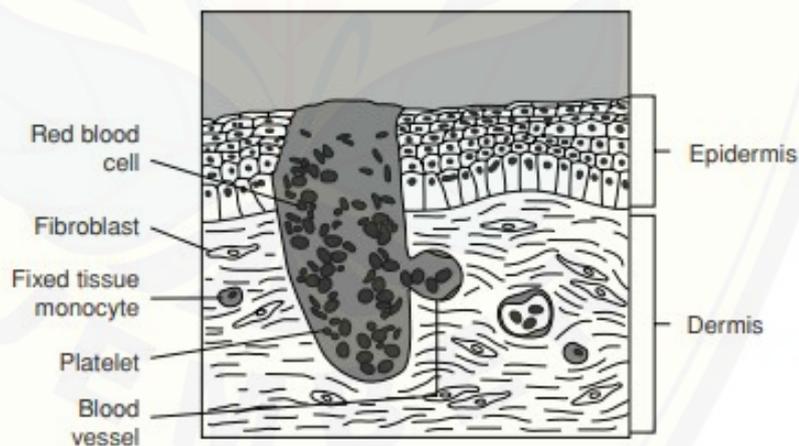
Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional (Ferreira, 2006). Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor endogen, seperti umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik. Proses penyembuhan luka terbagi atas:

a. Fase Hemostasis

Fase awal, kerusakan pembuluh darah akan menyebabkan keluarnya platelet yang berfungsi hemostasis. Platelet akan menutupi vaskuler yang terbuka (clot) dan juga mengeluarkan substansi vasokonstriksi yang mengakibatkan pembuluh darah kapiler vasokonstriksi, selanjutnya terjadi penempelan endotel yang akan menutup pembuluh darah. Periode ini hanya berlangsung 5-10 menit, dan setelah itu akan terjadi

vasodilatasi kapiler stimulasi saraf sensoris (*local sensoris nerve ending*), *local reflex action* dan adanya substansi vasodilator : histamin, serotonin dan sitokins. Histamin kecuali menyebabkan vasodilatasi juga mengakibatkan meningkatnya permeabilitas vena, sehingga cairan plasma darah keluar dari pembuluh darah dan masuk ke daerah luka dan secara klinis terjadi edema jaringan. Eksudasi ini juga mengakibatkan migrasi sel leukosit terutama neutrofil ke ekstra vaskuler (Sedlarik, 2004).

Pada fase awal setelah pembuluh darah terputus dan mengalami kontriksi dan retraksi disertai dengan reaksi hemostasis. Komponen hemostasis ini akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin yang meliputi *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β) yang berperan untuk terjadinya kemotaksis netrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial, dan fibroblas yang pada tahap selanjutnya keadaan ini disebut fase inflamasi (Perdanakusuma, 2007).



Gambar 2.1 Fase Hemostasis (Grerory, 2011)

b. Fase Inflamasi

Beberapa jam setelah luka, terjadilah invasi sel inflamasi pada jaringan luka. Sel polimorfonuklear (PMN) bermigrasi menuju daerah luka dan setelah 24-48 jam sel PMN bertransisi digantikan makrofag yang merupakan sel paling dominan pada inflamasi dengan jumlah paling tinggi pada hari ke-2

sampai hari ke-3. Makrofag merupakan salah satu sel yang berperan penting dalam respon imun dan fagositosis. Makrofag merupakan monosit yang berada di dalam jaringan, dapat bersatu dan membentuk sel raksasa atau *giant cell* yang dapat memfagositosis antigen berukuran lebih besar, bahkan mampu memfagosit 100 bakteri. Makrofag juga melepaskan beberapa bahan aktif yang penting untuk proses peradangan dan proses perbaikan luka. Bahan bahan aktif yang dilepaskan oleh makrofag adalah meliputi plasma dari protein, lalu *Platelet Activating Factors* (PAF), sitokin, faktor-faktor kemotaktik, dan faktor-faktor pertumbuhan. Inflamasi pada proses penyembuhan luka harus dibatasi. Inflamasi yang terjadi secara terus-menerus dapat menyebabkan proses penyembuhan luka yang tidak normal dan menjadi inflamasi yang patologis (Hartini, 2015).

Fase inflamasi berlangsung pada hari ke 0-5 setelah terjadi cedera. Kerusakan sel memicu reaksi vaskuler kompleks pada jaringan ikat yang terdapat pada pembuluh darah. Hal ini berguna sebagai proteksi terhadap jaringan yang mengalami kerusakan untuk tidak mengalami infeksi serta meluasnya luka secara tidak terkendali. Tanpa adanya proses inflamasi maka tidak akan terjadi suatu proses penyembuhan luka (*wound healing*). Luka (*wound*) mengakibatkan diskontinuitas atau kerusakan suatu struktur jaringan dan menimbulkan perdarahan. Darah keluar dari pembuluh darah yang rusak sehingga mengisi jaringan yang cedera dan terjadi degranulasi trombosit serta diikuti oleh pengaktifan faktor Hageman. Kemudian terjadi pengaktifan komponen kinin, kaskade pembekuan dan pembentukan plasmin (Sarabahi, 2010).

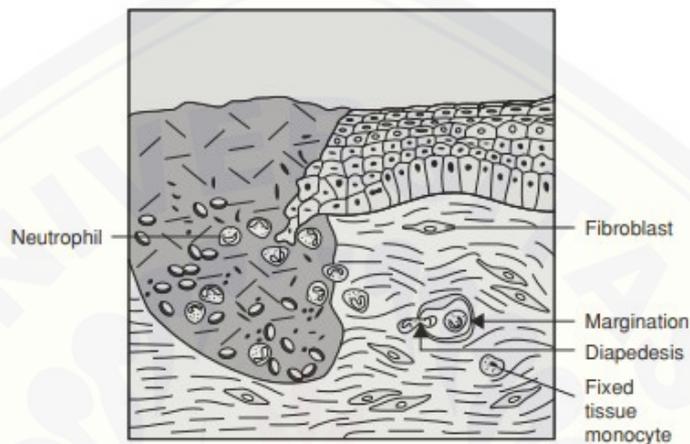
Situasi ini memperkuat sinyal (kemotaktik) dari daerah terluka yang tidak saja mengaktifkan pembentukan pembekuan darah yang menyatukan tepi luka tetapi juga akumulasi dari beberapa mitogen dan menarik zat kimia ke daerah luka. Pembentukan kinin dan prostaglandin menyebabkan efek vasodilatasi yang diikuti oleh peningkatan permeabilitas dari pembuluh darah berlanjut kepada suatu keadaan yang bernama edema atau pembengkakan. Pada fase ini kemudian terjadi vasodilatasi dan akumulasi leukosit

Polymorphonuclear (PMN). Agregat trombosit akan mengeluarkan mediator inflamasi *Transforming Growth Factor beta 1* (TGF β 1) yang juga dikeluarkan oleh makrofag. Adanya TGF β 1 akan mengaktifasi fibroblas untuk mensintesis kolagen. (Perdanakusuma, 2007).

Sel PMN netrofil adalah sel pertama yang menuju ke daerah luka yang berperan sebagai peran utama dalam mekanisme early inflammation. Netrofil meningkat dengan cepat dan mencapai puncak 24-48 jam. Netrofil ini akan memfagositosis debris dan bakteri serta membunuh bakteri dengan cara melepaskan radikal bebas, membersihkan luka dan jaringan mati dengan mensekresi protease. Kondisi yang steril/tidak terjadi infeksi, netrofil berumur pendek dan jumlahnya menurun dengan cepat setelah hari ketiga (Jayanti, 2012). Netrofil akan mengalami apoptosis dan didegradasi oleh makrofag. Leukosit lainnya yang memasuki lokasi luka adalah sel T-helper yang mensekresi sitokin. Sitokin menyebabkan sel T-helper membelah lebih banyak lagi sehingga terjadi proses inflamasi, vasodilatasi, dan peningkatan permeabilitas kapiler lebih hebat. Sel T-helper juga akan meningkatkan aktivitas makrofag. Makrofag akan menggantikan peran PMNs sebagai sel dominan. Platelet dan faktor-faktor lainnya menarik monosit dari pembuluh darah. Ketika monosit mencapai lokasi luka, maka ia akan dimatangkan menjadi makrofag. Peran makrofag adalah memfagositosis bakteri dan jaringan yang rusak dengan melepaskan protease, melepaskan *growth factors* dan sitokin yang kemudian menarik sel-sel yang berperan dalam fase proliferasi luka, memproduksi faktor yang menginduksi dan mempercepat neovaskularisasi, menstimulasi sel-sel yang berperan dalam proses re-epitelisasi luka, membuat jaringan granulasi, dan menyusun matriks ekstraselular (Grabbs, 2006).

Elemen imun seluler berikutnya termasuk dalam late inflammation adalah makrofag dan limfosit. Makrofag merupakan turunan dari monosit bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi. Muncul pertama pada 48-96 jam setelah terjadi luka dan mencapai puncak pada hari ke-3. Makrofag akan tetap ada dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan

sempurna. Sesudah makrofag akan muncul limfosit T dengan jumlah bermakna pada hari ke 5 dan mencapai puncak pada hari ke 7. Makrofag dan limfosit T penting keberadaannya pada penyembuhan luka normal. Makrofag melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi (Jayanti, 2012).



Gambar 2.2 Fase Inflamasi (Gregory, 2011)

c. Fase Proliferasi

Proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi dalam luka. Pada fase ini, makrofag dan limfosit memainkan peran mereka sebagai sel dominan yang mengalami proliferasi dan migrasi, sepanjang sisi epitel, fibroblas, dan sel endotel. Tahap proliferasi dimulai 3 hari setelah cedera. Epitelisasi berlangsung beberapa jam setelah luka terjadi (Tamales, 2016).

Pada fase proliferasi, fibroblas memainkan peran penting. Fibroblas adalah elemen sintesis utama dalam proses perbaikan dan berperan dalam produksi struktur protein yang digunakan untuk rekonstruksi jaringan pada fase proliferasi. Fibroblas berasal dari sel mesenkim yang tidak terdiferensiasi. Fibroblast akan menghasilkan bahan dasar serat kolagen yang akan menghubungkan tepi luka. Fibroblas juga akan membentuk jaringan ikat baru dan dapat memberi kekuatan dan integritas pada semua luka agar menghasilkan proses penyembuhan yang baik. Meningkatnya sel fibroblas akan meningkatkan jumlah serat kolagen dan akan mempercepat proses penyembuhan luka (Siswanto, 2016).

Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas serta sel inflamasi dan bersamaan dengan timbulnya kapiler baru tertanam dalam jaringan longgar ekstraseluler dari matriks kolagen, fibronektin dan asam hialuronik. Pada fase proliferasi, pembentukan pembuluh darah yang baru berlanjut disepanjang luka. Proses ini sangat penting karena tidak ada jaringan baru yang dapat dibentuk tanpa adanya suplai oksigen serta nutrisi yang dibawa oleh pembuluh darah yang baru. Waktu yang dibutuhkan fibroblas untuk berproliferasi adalah sekitar 2-4 hari setelah cedera, dan memproduksi matriks kolagen disekitar pembuluh darah yang baru (struktur berbentuk seperti tangga). Sel epitel bermigrasi seperti sebuah lembar yang berpindah sempurna di sepanjang jaringan yang hidup. Fase proliferasi terjadi jika tidak ada kontaminasi atau infeksi yang bermakna (Indrawan, 2015).

Pada fase ini terjadi neovaskularisasi. Neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Aktivitas fibroblas dan epitelial membutuhkan oksigen, neovaskularisasi adalah hal yang penting sekali dalam langkah langkah penyembuhan luka. Jaringan dimana pembentukan pembuluh darah baru terjadi, terlihat berwarna merah (eritema) karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah itu. Seiring dengan terjadinya proliferasi fibroblas, populasi sel keratinosit dan endotelial ke daerah luka sehingga terjadi neovaskularisasi. Pembuluh darah yang baru terbentuk ini mengawali peningkatan jumlah fibroblas ke daerah luka untuk memenuhi kebutuhan nutrisi dan untuk memproduksi plasminogen aktivator dan kolagenase. Setelah pembentukan jaringan yang cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati dalam proses apoptosis (Grabbs, 2006).

Seiring dengan proses neovaskularisasi, fibroblas mulai terkumpul di dalam luka. Fibroblas mulai memasuki daerah luka 2-5 hari setelah fase inflamasi luka berakhir, dan jumlahnya mencapai puncak pada 1-2 minggu setelah terjadinya luka. Pada akhir minggu pertama, fibroblas adalah sel utama

dalam luka. Fibroplasia berakhir 2 sampai 4 minggu setelah luka terjadi. Pada 2-3 hari setelah terjadinya luka, fibroblas berproliferasi dan bermigrasi, sehingga nantinya menjadi sel utama yang menjadi matriks kolagen di dalam area luka. Fibroblas dari jaringan normal bermigrasi ke dalam area luka. Awalnya fibroblas menggunakan benang fibrin pada fase inflamasi untuk bermigrasi, melekat ke fibronektin kemudian fibroblas mengendapkan substansi dasar ke dalam area luka yang selanjutnya akan ditempati kolagen. Salah satu peranan penting fibroblas adalah menghasilkan kolagen. Fibroblas mulai menghasilkan kolagen pada hari ke-2 sampai hari ke-3 setelah terjadinya luka, dan mencapai kadar puncak pada minggu ke-1 hingga minggu ke-3. Produksi kolagen terus berlanjut secara cepat hingga 2 sampai 4 minggu (Grabbs, 2006).

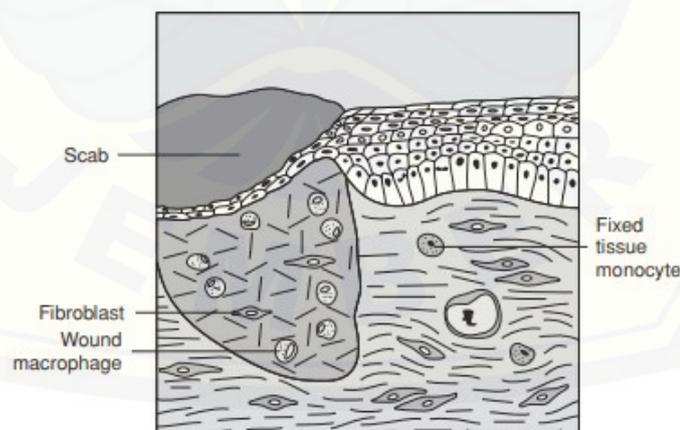
Fibroblas muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke-3 dan mencapai puncak pada hari ke-7. Peningkatan jumlah fibroblas pada daerah luka merupakan kombinasi dari proliferasi dan migrasi. Fibroblas ini berasal dari sel-sel mesenkimal lokal yang berhubungan dengan lapisan adventisia, pertumbuhannya dipacu oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblas merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural. Fibroblas juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen ini merupakan glikoprotein berantai tripel, unsur utama matriks ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut. Kolagen pertama kali di deteksi setelah hari ke-3 setelah luka, meningkat sampai minggu ketiga (Grabbs, 2006).

Deposisi kolagen sangatlah penting mengingat kolagen berperan dalam peningkatan kekuatan luka, sebelum jumlahnya menurun, satu-satunya yang membuat luka dapat berdekatan satu sama lain adalah fibrin-fibrinectin clot, yang tidak terlalu kuat untuk menahan suatu luka karena trauma. Kolagen terus menumpuk sampai tiga bulan. Proses proliferasi fibroblas dan aktivasi sintetik ini dikenal dengan fibroplasia (Perdanakusuma, 2007).

Revaskularisasi dari luka terjadi secara bersamaan dengan fibroplasia. Tunas kapiler tubuh baru dari pembuluh darah yang berdekatan dengan luka.

Pada hari ke-2 sel endothelial pembuluh darah mulai bermigrasi sebagai respon stimuli angiogenik. Proses ini terjadi dari kombinasi proliferasi dan migrasi. Sitokin merupakan stimulant potensial pada neovaskularisasi, termasuk *acidic Fibroblast Growth Factor* (aFGF), *epidermal Fibroblast Growth Factor* (eFGF), bFGF dan TGT $\alpha \beta$ (Grabbs, 2006).

Pada permukaan luka juga terjadi pembentukan epitel beberapa jam setelah luka. Sel epitel tumbuh dari tepi luka, bermigrasi ke jaringan ikat yang masih hidup. Epidermis segera mendekati tepi luka dan menebal dalam 24 jam setelah luka. Ikatan sel basal dari dermis di dekatnya menjadi longgar. Sel basal membesar dan bermigrasi ke permukaan luka. Sel basal membelah cepat dan bermigrasi dengan pergerakan menyilang satu dengan yang lain sampai defek yang terjadi tertutup semua. Ketika sudah terbentuk jembatan, sel epitel berubah menjadi lebih kolumnar dan meningkatkan aktifitas mitotiknya. Proses reepitalisasi sempurna terjadi kurang dari 48 jam pada luka sayat yang tepinya saling berdekatan dan memerlukan waktu lebih panjang pada luka dengan defek lebar. Stimulator reepitalisasi ini belum diketahui secara lengkap. Faktor yang diduga berperan adalah EGF, TGF β , bFGF, PDGF, dan *Insulin Like Growth Factor* (IGF λ) (Grabbs, 2006).



Gambar 2.3 Fase Proliferasi (Gregory, 2011)

d. Fase Pematangan

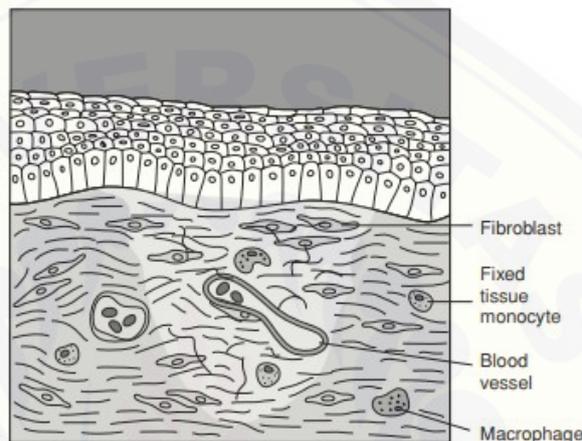
Fase pematangan atau remodeling dimulai dua sampai tiga minggu dan dapat berlangsung selama satu tahun atau lebih. Tujuan ini dari tahap ini

adalah untuk mencapai kekuatan tarik maksimum melalui reorganisasi, degradasi, dan resintesis matriks ekstraseluler. Pada tahap akhir penyembuhan lesi ini, terjadi upaya untuk memulihkan struktur jaringan normal, dan jaringan granulasi diperbaiki secara bertahap. Terbentuk jaringan parut yang kurang seluler dan pembuluh darah, serta menunjukkan peningkatan konsentrasi serat kolagen secara progresif (Gonzales, 2016).

Fase maturasi terjadi saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan. Segera setelah matriks ekstrasel terbentuk dimulailah reorganisasi. Pada mulanya matriks ekstrasel kaya akan fibronectin. Terjadi migrasi sel substratum dan pertumbuhan sel ke dalam penumpukan kolagen oleh fibroblas. Terbentuk asam hialuronidase dan proteoglikan dengan berat molekul besar berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler dengan konsistensi seperti gel dan membantu infiltrasi seluler. Kolagen berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk matriks. Serabut kolagen pada permulaan terdistribusi acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundle fibril yang secara perlahan menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekakuan dan kekuatan tegangan. Sesudah 5 hari periode jeda, dimana saat ini bersesuaian dengan pembentukan jaringan granulasi awal dengan matriks sebagian besar tersusun dari fibronectin dan asam hialuronidase, terjadi peningkatan cepat dari kekuatan tahanan luka karena fibrogenesis kolagen. Pencapaian kekuatan tegangan luka berjalan lambat. Sesudah 3 minggu kekuatan penyembuhan luka mencapai 20% dari kekuatan akhir. Kekuatan akhir luka lebih lemah dibanding dengan kekuatan kulit utuh, dengan tahanan maksimal jaringan parut hanya 70% dari kulit tubuh (Gonzales, 2016).

Menurut Perdanakusuma (2007), pengembalian kekuatan tegangan berjalan perlahan karena deposisi jaringan kolagen terus menerus, remodeling serabut kolagen membentuk bundle kolagen lebih besar dan perubahan dari cross linking inter molekuler. Remodeling kolagen selama pembentukan jaringan parut tergantung pada proses sintesis dan katabolisme kolagen. Degradasi kolagen pada luka dikendalikan oleh enzim kolagenase. Kecepatan

sintesis kolagen mengembalikan luka ke jaringan normal terjadi dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun. Remodeling aktif jaringan parut akan terus berlangsung sampai 1 tahun dan tetap berjalan dengan lambat seumur hidup. Pada proses remodeling terjadi reduksi secara perlahan pada vaskularisasi dan selularitas jaringan yang mengalami perbaikan sehingga terbentuk jaringan parut kolagen yang relatif avaskuler dan aseluler (Gonzales, 2016).



Gambar 2.4 Fase Maturasi (Gregory, 2011)

2.4 Neovaskularisasi

Neovaskularisasi merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru berupa tunas-tunas yang terbentuk dari pembuluh darah dan akan berkembang menjadi percabangan baru pada jaringan luka. Neovaskularisasi akan saling beranastomosis dan membentuk suatu jaringan sirkulasi darah yang padat pada jaringan luka. Pembuluh darah memiliki peranan penting dalam perbaikan jaringan untuk memberikan asupan nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi. Empat hal penting dalam regenerasi pada penyembuhan luka adalah kecukupan sel, pembuluh darah, faktor pertumbuhan dan scaffold (Reinke, 2012).

Neovaskularisasi adalah tanda dari penyembuhan luka. Pembuluh darah memiliki peranan penting dalam perbaikan jaringan untuk memberikan asupan nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi. Empat hal penting dalam regenerasi pada penyembuhan luka adalah kecukupan sel, pembuluh darah, faktor pertumbuhan dan *scaffold* (Reinke, 2012). Beberapa *growth factor* yang

merupakan mediator dalam neovaskularisasi selama proses penyembuhan luka yaitu terdiri dari *Transforming Growth Factor Beta-1* (TGF β -1), *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF α), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF), *Interleukins 1, 6, 8* (IL 1, 6, 8), *basic Fibroblastic Growth Factor* (bFGF), *Plateletderived Growth Factor* (PDGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Primadina, 2019).

Salah satu yang terpenting dari faktor proangiogenik adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). VEGF adalah sesuatu yang mempunyai pengaruh pada neovaskularisasi dan limfangiogenesis, sebab merupakan mitogen spesifik tertinggi dalam sel endotel. Sinyal transduksi terlibat, mengikat reseptor tyrosine kinase dan menghasilkan proliferasi sel endotel, migrasi dan formasi pembuluh darah yang baru. VEGF juga *potentiates* hiperpermeabilitas mikrovaskuler, dimana dapat mendahului dan menyertai neovaskularisasi (Hoeben, 2004).

Neovaskularisasi terjadi karena respon terhadap faktor angiogenik yang menstimuli terjadinya kapiler baru sebagai akibat pertumbuhan dari venule. Sel endotel akan bermigrasi kemudian berproliferasi dan membentuk tabung lumen, kemudian vaskuler lain yang berdekatan akan saling berhubungan pada daerah luka (Folkman, 2008). Sedangkan endotel yang terdapat dalam peredaran darah dan sampai pada pembuluh yang mengalami kerusakan juga dapat teraktivasi dan membentuk dinding pembuluh darah baru. Proses ini disebut sebagai vaskulogenesis (Folkman, 2008).

Neovaskularisasi adalah proses pembentukan pembuluh darah baru melalui tunas sel endotel yang berasal dari pembuluh darah yang sudah ada atau melalui subdivisi intravaskuler (intususepsi). Pada proses neovaskularisasi, pleksus vaskuler embrionik primitif akan disusun menjadi pleksus permanen melalui proses remodeling dimana pembuluh darah yang berukuran relatif sama akan diubah menjadi suatu jaringan pembuluh darah yang kemudian akan mengalami proses maturasi dengan terbentuknya sel perivaskuler, yaitu sel otot polos dan perisit. Kapiler yang terbentuk dapat diamati secara histologik dengan

pemeriksaan Harmatoxilin Eosin. Pada pemeriksaan ini kapiler pembuluh darah memperlihatkan warna kebiruan (Hurle, 2009).

Pertumbuhan pembuluh darah baru merupakan suatu proses yang rumit yang membutuhkan interaksi terkoordinasi antara sel endotel dengan lingkungan jaringannya. Fase transien neovaskularisasi terjadi pada berbagai proses fisiologis tubuh manusia, seperti pada proses penyembuhan luka. Proses neovaskularisasi itu sendiri juga sangat mempengaruhi penyembuhan luka. Semakin baik vaskularisasi pada daerah luka, maka akan semakin baik pula proses penyembuhan luka (Simons, 2007).

2.5 Ikan Teri (*Stolephorus sp*)

2.5.1 Morfologi ikan teri (*Stolephorus sp*)

Ikan teri merupakan ikan yang berada di daerah perairan pesisir dan eustaria dengan tingkat keasinan 10-15%. Ikan teri hidup berkelompok yang terdiri dari ratusan sampai ribuan ekor. Ikan teri berukuran kecil dan besarnya ukuran bervariasi yaitu antara 6-9 cm. Gambaran morfologi ikan teri yaitu sirip caudal bercagak dan tidak bergabung dengan sirip anal, duri abdominal hanya terdapat sirip pektoral dan ventral, tidak berwarna atau agak kemerah-merahan. Bentuk tubuhnya bulat memanjang (fusiform) atau agak termampat kesamping (compressed), pada sisi samping tubuhnya terdapat garis putih keperakan memanjang dari kepala sampai ekor. Sisiknya kecil dan tipis sangat mudah lepas, tulang rahang atas memanjang mencapai celah insang. Giginya terdapat pada rahang, langit-langit palatin, pterigod, dan lidah (Aryati dan Dharmayanti, 2014).

2.5.2 Taksonomi

Klasifikasi

Filum	: Chordata
Sub-Filum	: Vertebrae
Class	: Actinopterygii
Ordo	: Clupeiformes
Famili	: Engraulidae

Genus : *Stolephorus*
 Species : *Stolephorus sp*

(Aryati dan Dharmayanti, 2014, Fitrah *et al*, 2016)

Ikan teri yang termasuk dalam Famili Engraulididae ini mempunyai banyak species. Species umum yang teridentifikasi adalah *Stolephorus heterobolus*, *S. devisii*, *S. buccaneeri*, *S. indicus*, dan *S. commersonii* (De Bruin, 1994).

2.5.3 Kandungan gizi ikan teri (*Stolephorus sp*)

Ikan teri (*Stolephorus sp*) merupakan produk perikanan lokal yang murah dan sangat mudah ditemukan (Septiana dan Puruhita, 2015). Ikan teri (*Stolephorus sp*) merupakan sumber makanan berkualitas dan tinggi nutrisi dibandingkan jenis ikan lain. Tiap 100 gram teri segar mengandung energi 77 kkal; protein 16 gr; lemak 0,1 gr; kalsium 500 mg; phosfor 500 mg; besi 0,1 mg; Vit A 47; dan Vit B 0,1 mg (Aryati dan Dharmayanti, 2014). Berdasarkan hasil analisa Nutry Survey Indonesia, kandungan kalsium dalam ikan teri (*Stolephorus sp*), dengan berbagai kelompok diperoleh data \pm 2200 mg/100 gram. Selain itu, *Stolephorus sp* juga kaya akan fosfor yaitu 1500 mg/100 gram. Fosfor ditemukan dalam bentuk fosfat (PO_4^{3-}) saat bercampur dengan air (H_2O). Fosfat merupakan unsur yang penting dalam membantu proses metabolisme sel suatu organisme. Saat fosfat berikatan dengan kalsium maka akan terbentuk senyawa kompleks kalsium fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$).

Ikan teri mempunyai kandungan protein dan kalsium yang tinggi dibandingkan dengan ikan yang lain. Ikan teri memiliki sumber kalsium dan protein yang murah serta banyak tersedia di seluruh pelosok Indonesia (Aryati, 2014). Ikan teri memiliki kandungan nutrisi yang tinggi dibandingkan dengan ikan yang lain seperti yang di jelaskan pada table 2.1.

Tabel 2.1 Kandungan Gizi Ikan-ikan

Jenis	Energi (kkal)	Protein (gr)	Lemak (gr)	Kalsium (mg)	Fosfor (mg)	Zat Besi (mg)

Bandeng	129	20	4.8	20	150	2
Gabus	74	25.2	1.7	62	176	47
Ikan asin	193	42	1.5	200	300	2.5
Ikan mas	86	16	2	20	150	2
Ikan kembung	103	22	1	20	200	1
Lele goreng	252	19.9	19.1	23.8	232	1.2
Selar	142	27	3	60	200	3
Rebon segar	81	16.2	1.2	757	292	2.2
Rebon kering	299	29.4	3.6	2306	255	21.4
Sarden	338	21.1	27	354	434	3.5
Teri bubuk	1227	60	2.3	1209	1225	3
Teri kering	170	33.4	3	1200	1500	3.6
Teri segar	144	32.5	0.6	1000	1000	3
Mujair	89	19.7	1	96	29	1.5
Udang kering	295	62.4	2.3	1209	1225	6.3

Sumber: Aryati, 2014.

Penelitian Sankar *et al.* (2013) menunjukkan kandungan asam amino essensial pada Ikan teri (*Stolephorus sp.*) dalam kelompok 6-10 gram/100 gram protein terkandung 40,17 gram/100 gram protein asam amino essensial yang digunakan untuk pertumbuhan dan perkembangan sel tubuh. Beberapa jenis asam amino yang terkandung di dalam ikan teri yaitu: prolin, glisin, alanine, cysteine, valin, metionin, histidine, lysine, arginine serta triptofan (Sankar *et al.*, 2013).

Tabel 2.2 Kandungan gizi ikan teri (*Stolephorus sp.*) kering

No	Jenis Kandungan	Satuan	Nilai
1	Protein	Gr	32,4
2	Kalsium	Mg	1200
3	Fosfor	Mg	1500
4	Besi	Mg	3,6
5	Energi	Kkal	170
6	Lemak Total	gr	3
7	Karbohidrat	gr	0
8	Vitamin A	RE	65
9	Vitamin B1	mg	0,1
10	Air	gr	34,5
11	BDD	%	100

Sumber: Direktorat Gizi, Depkes RI 1979

Protein mempunyai peranan yang penting dalam proses penyembuhan. Kekurangan protein dapat menunda penyembuhan luka yaitu pada tahap peradangan yang menjadi lebih panjang, menghambat fibroplasia, kolagen dan sintesis proteoglikan, neoangiogenesis (fase proliferasi) dan juga dapat menghambat proses remodeling pada luka. Berdasarkan penelitian Sanker (2013) terdapat beberapa jenis asam amino yang terkandung dalam ikan teri diantaranya adalah prolin, glisin, alanine, cysteine, valin, metionin, histidine, kysine, arginine, glutamine dan triptofan.

Arginin dan glutamin merupakan jenis dari asam amino yang berperan pada proses penyembuhan luka (Mackay, 2011). Asam amino jenis arginin merupakan jenis asam amino non esensial yang merupakan prekursor asam amino prolin dalam sintesis kolagen. Asam amino jenis arginin berperan dalam penyembuhan luka yaitu dalam meregulasi keseimbangan nitrogen dioksida dan peningkatan *growth factor* diantaranya TGF- β dan *Inter Leukin-1*(IL-1) yang dapat meningkatkan proliferasi fibroblas dalam fase proliferasi sehingga dapat meningkatkan sintesis kolagen, dan penyembuhan luka (Arnold, 2006). Glutamin digunakan oleh sel-sel inflamasi dalam luka untuk proliferasi dan sebagai sumber energi. Fibroblast menggunakan glutamin untuk sintesis protein dan asam nukleat. Karena berfungsinya optimal untuk proses penyembuhan, glutamin adalah komponen penting dalam proses perbaikan jaringan. Glutamin adalah asam amino non esensial yang bisa menjadi asam amino esensial dengan syarat dalam kondisi tertentu, termasuk dalam jaringan yang luka (Mackay, 2011).

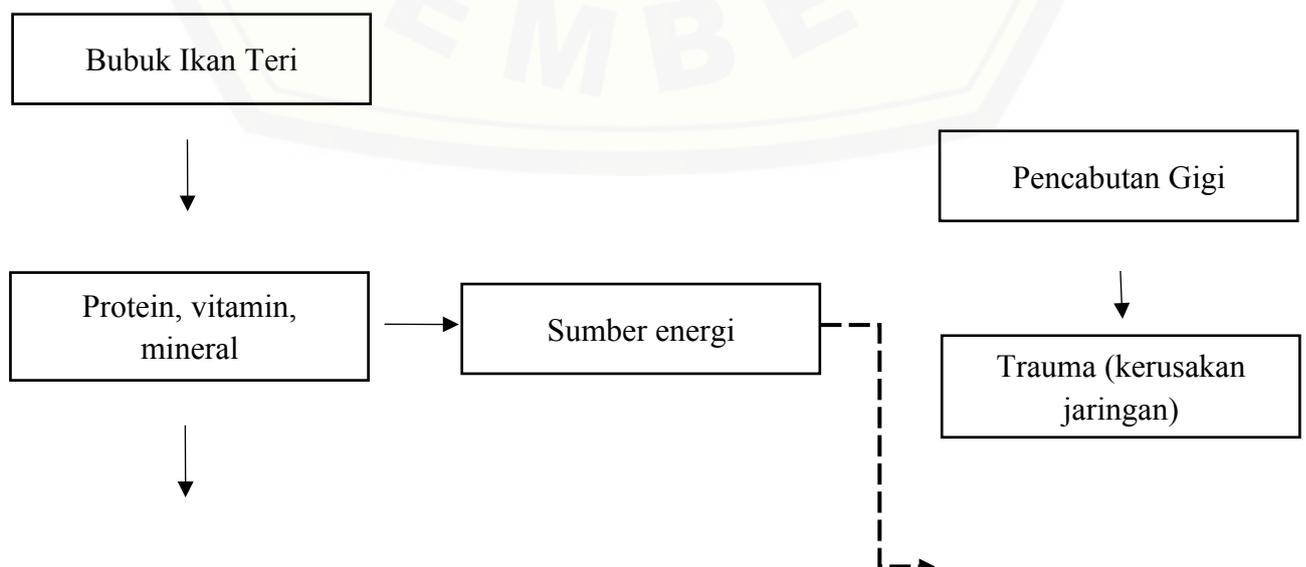
Kandungan lain ikan teri berupa vitamin A dapat berperan dalam penyembuhan luka yaitu untuk perkembangan epitel dan tulang, diferensiasi seluler, dan fungsi kekebalan tubuh. Disisi lain, vitamin A juga berperan dalam peningkatan jumlah monosit dan makrofag, yang mana peningkatan makrofag dapat menstimulasi sekresi TGF- β dan *Inter Leukin-1*(IL-1) sehingga dapat meningkatkan proliferasi fibroblas sehingga dapat memodulasi aktivitas koagenase dalam penyembuhan luka (Mackay, 2011).

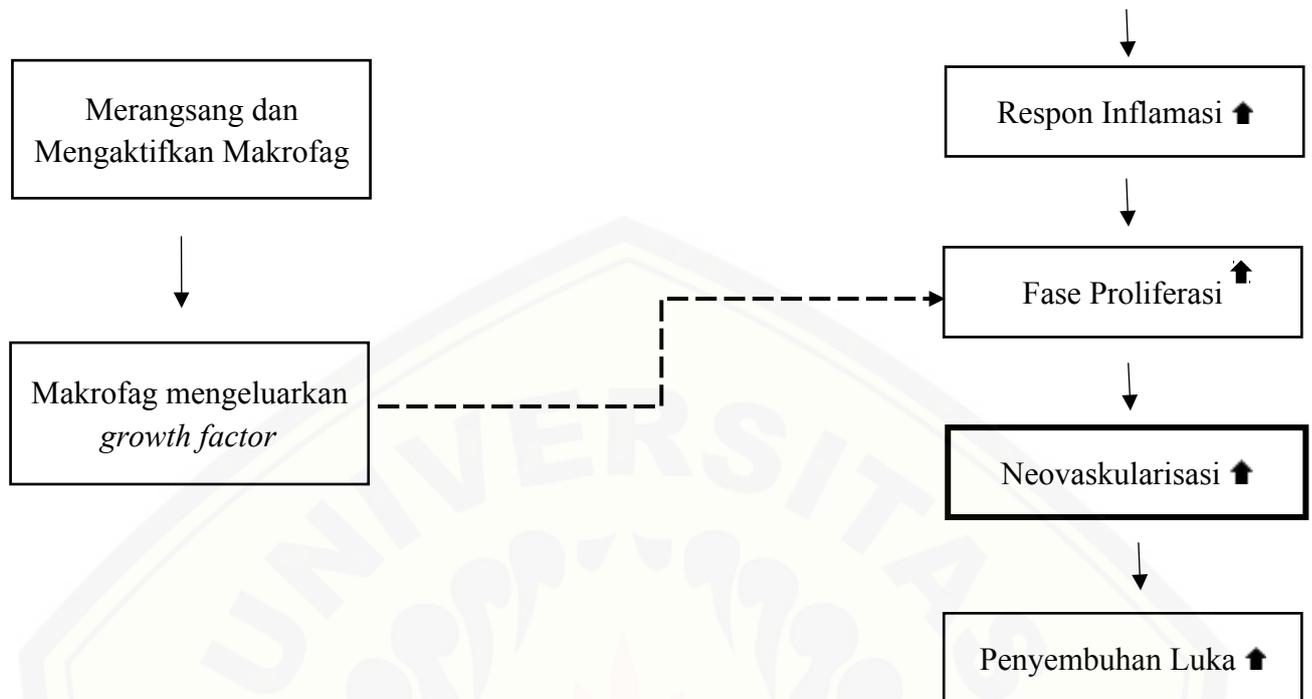
Tabel 2.3 Profil asam amino (gr/100gr protein) ikan teri (*Stolephorus sp*) dalam 3 kelompok

Jumlah Kelompok Asam Amino			
	3-5 gram	6-10 gram	25-30 gram
Asam Aspartic	10.41±0.48	11.71±1.02	10.77±0.98
Theronin	6.37±0.32	5.50±0.17	5.78±0.16
Serin	6.42±0.12	5.97±0.26	6.27±0.31
Glutamin	15.12±0.26	14.77±0.23	14.92±0.31
Prolin	1.57±0.40	1.51±0.23	0.99±0.24
Glisin	10.73±0.49	11.04±0.42	11.30±0.43
Alanin	9.05±0.32	8.87±0.46	10.46±0.47
Cystein	0	0	1.06±0.28
Valin	7.37±0.17	6.95±0.21	7.14±0.28
Metionin	2.90±0.34	1.44±0.21	2.24±0.14
Isoleusin	4.64±0.22	5.03±0.31	4.81±0.37
Leusin	9.73±0.27	7.99±0.35	8.62±0.32
Tirosin	1.24±0.40	0.57±0.35	1.60±0.45
Fenilalanin	3.85±0.29	3.74±0.20	3.56±0.11
Histidin	3.24±0.24	3.49±0.29	3.85±0.37
Lisin	4.55±0.36	8.66±0.24	4.08±0.16
Arginin	0.91±0.28	0.60±0.44	0.32±0.44
Triptofan	1.57±0.33	1.72±0.27	1.53±0.21
Total asam amino	40	40.17	38.77

Sumber: Sankar *et al.*, 2013

2.6 Kerangka Konseptual Penelitian





Keterangan:

= Variabel yang di teliti

← - - - - - = Mempercepat

2.6.1 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

Ekstraksi gigi merupakan tindakan bedah berupa pengeluaran gigi dari soketnya yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan sekitarnya baik jaringan lunak maupun jaringan keras. Dalam prosesnya jika terjadi gangguan atau komplikasi pasca pencabutan maka proses penyembuhan tidak akan berjalan secara optimal. Dengan pemberian serbuk ikan teri (*Stolephorus* sp) yang memiliki kandungan asam amino arginin, glutamine, vitamin A dan B1 pada soket

pasca pencabutan gigi dapat mempengaruhi respon penyembuhan luka pada fase inflamasi. Pada fase ini terjadi migrasi neutrofil dan migrasi monosit. Migrasi neutrofil dapat mengaktivasi sitokin dan migrasi monosit dapat meningkatkan jumlah makrofag yang dapat memicu bFGF dan VEGF yang nantinya pada fase proliferasi dapat meningkatkan proliferasi fibroblas sehingga sintesis kolagen juga meningkat dan juga terjadi peningkatan pada proses neovaskularisasi. Hal tersebut merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi dalam mempercepat proses penyembuhan luka.

2.7 Hipotesis

Pemberian Ikan Teri (*Stolephorus* sp) dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus wistar jantan.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Dalam penelitian ini, menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratoris *in vivo*, yaitu penelitian laboratoris menggunakan hewan coba. Rancangan penelitian ini adalah *post test only control group design* yaitu dengan melakukan pengukuran setelah perlakuan diberikan, kemudian hasilnya dibandingkan dengan kelompok control (Notoatmodjo,2012).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dalam memberikan perlakuan hewan coba serta pengamatan preparat jaringan dan di Laboratorium Rekayasa Proses hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember dalam melakukan pembuatan bubuk ikan teri.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan oktober-november 2019.

3.3 Variabel penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Ikan Teri (*Stolephorus sp*) yang diperoleh dari Tempat Pelelangan Ikan (TPI) Puger-jember. Ikan Teri dibuat dalam bentuk sediaan bubuk di Laboratorium Bioscience RSGM Universitas Jember.

3.2.2 Variabel Terikat

Jumlah pembuluh darah dalam sediaan preparat pada soket gigi pada tikus wistar jantan pasca pencabutan

3.3.3 Variabel Terkendali

- a. Makanan dan minuman tikus
- b. Tempat dan cara pemeliharaan tikus
- c. Jenis ikan teri
- d. Pemberian dan dosis bubuk ikan teri
- e. Prosedur pembuatan bubuk ikan teri
- f. Prosedur pengambilan preparat
- g. Prosedur pengamatan sel eritrosit

3.4 Definisi Operasional Penelitian

3.4.1 Bubuk Ikan Teri

Bubuk ikan teri adalah hasil dari pengeringan dan penghalusan ikan teri jenis *Stelophorus sp* segar dengan karakteristik tubuhnya bulat memanjang, berwarna putih dan pada sisi samping tubuhnya terdapat garis putih keperakan memanjang dari kepala sampai ekor, yang diambil dari Tempat Pelelangan Ikan (TPI) Puger-Jember. Ikan teri segar dikeringkan menggunakan oven suhu 50⁰ kemudian dihaluskan menggunakan blender. Selanjutnya serbuk ikan teri diberikan secara sistemik pada sampel kelompok sesuai dengan perhitungan dosis.

3.4.2 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi dengan metode pencabutan sederhana pada gigi molar pertama rahang bawah kiri tikus wistar jantan dengan menggunakan eskavator dan sonde setengah lingkaran. Dilakukan dengan gerakan yang hati-hati agar tidak menimbulkan trauma berlebihan dan gigi tercabut dengan sempurna dengan menggunakan anastesi ketamine (Alfaizah, 2018).

3.4.3 Jumlah pembuluh darah

Jumlah pembuluh darah merupakan jumlah pembuluh darah kapiler dengan bentuk oval, bulat dan tidak beraturan yang dibatasi selapis membrane dan dikelilingi sel endotel yang dihitung pada soket gigi dari tiap sampel yang dilihat.

Pengamatan dilakukan pada preparat yang dibuat dari soket pasca pencabutan yang diberi pewarnaan Hematoxilin Eosin dengan perbesaran 400x. Penghitungan jumlah neovaskularisasi dilakukan secara manual dengan dibantu menggunakan *optillab* yang telah tersambung dengan mikroskop.

3.5 Sampel Penelitian

3.5.1 Kriteria Hewan Coba

Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus Norvegicus L.*) galur wistar dengan kriteria sebagai berikut:

- 1) Jenis kelamin jantan
- 2) Usia 2-3 bulan
- 3) Berat badan 150-200 gram
- 4) Dalam keadaan sehat

3.5.2 Jumlah dan Pengelompokan Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus sebagai berikut (Daniel, 2008).

$$n = \frac{z^2 \cdot \sigma^2}{d^2}$$

n = besar sampel tiap kelompok

z = nilai pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha = 0,05$ maka nilai

$$Z = 1,96$$

σ = standart deviasi sampel

d = kesalahan yang dapat ditoleransi

Berdasarkan rumus tersebut (Lampiran A), jumlah sampel minimal 4 ekor tikus wistar jantan. Dalam penelitian ini menggunakan 32 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 2 kelompok besar percobaan yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Dari setiap kelompok dibagi lagi menjadi 4 sub kelompok untuk membedakan waktu pengambilan jaringan.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat Penelitian

1. Alat untuk perlakuan hewan uji
 - a) Kandang yang disekat-sekat, terbuat dari kayu berukuran 30x30 cm
 - b) Tempat makan dan minum tikus
 - c) Timbangan untuk menimbang tikus (Neraca Ohaus)
 - d) Timbangan digital
2. Alat untuk membuat serbuk ikan teri
 - a) Timbangan untuk menimbang ikan teri
 - b) Baskom untuk mencuci ikan teri
 - c) Blender untuk menghaluskan ikan teri
 - d) Penyaring
 - e) Oven
 - f) Wadah untuk menyimpan ikan teri
3. Alat untuk dekaputasi dan pengambilan sampel
 - a) Toples plastik kedap udara
 - b) Gunting
 - c) Pinset sirurgis
 - d) Scalpel
 - e) Mata pisau scalpel
 - f) Pot obat
 - g) Sarung tangan lateks dan masker (one med)
 - h) Sonde lambung untuk pemberian peroral
 - i) Ekskavator
 - j) Pinset kedokteran gigi
 - k) Disposable syringe
 - l) Tempat jaringan
 - m) Cotton Pellet
 - n) Deck glass dan object glass
 - o) Mikroskop

- p) Peralatan untuk pembuatan preparat jaringan

3.6.2 Bahan Penelitian

1. Bahan untuk perlakuan hewan uji

- a) Tikus wistar jantan dengan berat 150-200 gram
- b) Ikan teri dari puger
- c) Air mineral
- d) Aquades Steril
- e) PBS (Phosphate Buffer Saline) dan NaCl 0,9 %
- f) Larutan Ketalar 1000 mg/10 ml (KTM 1000)
- g) Alkohol
- h) Formalin
- i) Harmatoxilin Eosin (HE)
- j) Paraffin
- k) Meyer egg albumin
- l) Asam formiat 10%

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Identifikasi Ikan Teri

Sebelum ikan teri dikeringkan hingga menjadi bubuk, ikan teri dilakukan identifikasi di Dinas Perikanan Kabupaten Jember (Lampiran D).

3.7.2 *Ethical Clearence*

Dilakukan perijinan berupa ethical clearance di Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember terlebih dahulu Sebelum dilakukan penelitian pada hewan coba.

3.7.3 Persiapan Hewan Coba

Tikus wistar jantan ditempatkan pada kandang dengan ukuran 30x30 cm, diadaptasikan dengan kondisi lingkungan dan diberi pakan standart selama 1 minggu. Adaptasi pada hewan coba dilakukan untuk mendapatkan keseragaman dan mengontrol hewan coba sebelum dilakukan penelitian.

3.7.4 Persiapan Pembuatan Bubuk Ikan Teri

Langkah-langkah pembuatan bubuk ikan teri:

1. Menimbang ikan teri segar 100 gram
2. Mencuci ikan teri hingga bersih
3. Ikan teri ditiriskan, kemudian dioven dengan suhu 50° hingga kadar airnya hilang
4. Blender ikan teri hingga halus
5. Simpan Sediaan bubuk ikan teri yang telah jadi kedalam wadah yang kedap udara (Indriana, 2016).

3.7.5 Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Coba

Hewan coba tikus wistar jantan berjumlah 32 ekor yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu :

1. Kelompok 1 (kelompok kontrol) terdiri dari 16 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 sub kelompok, masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus. Pada hari pertama tikus wistar jantan dianestesi general dengan injeksi ketamin di daerah sekitar perut, selanjutnya dilakukan pencabutan gigi molar satu bawah kiri dan diberi larutan aquades satu kali sehari selama 1 hari untuk sub kelompok 1, 3 hari untuk sub kelompok 2, 5 hari untuk sub kelompok 3, dan 7 hari pada sub kelompok 4 secara intragastrik menggunakan sonde lambung.
Sub kelompok 1 (K1): Pada hari ke 2, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.
Sub kelompok 2 (K2): Pada hari ke 4, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.
Sub kelompok 3 (K3): Pada hari ke 6, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

Sub kelompok 4 (K4): Pada hari ke 8, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

2. Kelompok 2 (kelompok perlakuan) yang terdiri dari 16 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 sub kelompok, masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus. Pada hari pertama tikus wistar jantan dilakukan anestesi general dengan injeksi ketamin disekitar perut, selanjutnya dilakukan pencabutan gigi molar satu bawah kiri dan diberi bubuk ikan teri sesuai dengan dosis yang sudah ditentukan satu kali sehari selama 1 hari untuk sub kelompok 1, 3 hari untuk sub kelompok 2, 5 hari untuk sub kelompok 3, dan 7 hari untuk sub kelompok 4 secara intragastrik menggunakan sonde lambung.

Sub kelompok 1 (P1): Pada hari ke 2, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

Sub kelompok 2 (P2): Pada hari ke 4, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

Sub kelompok 3 (P3): Pada hari ke 6, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

Sub kelompok 4 (P4): Pada hari ke 8, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

3.7.6 Tahap Pembuatan Preparat Jaringan

Tahap pemrosesan jaringan adalah sebagai berikut:

- a. Pengambilan sampel sediaan

Pemotongan rahang bawah kiri tikus pada region posterior dengan melebihi jaringan pada bagian mesial dan distal dari soket gigi sebanyak 5 mm. Pembuatan preparat jaringan diambil dari arah transversal agar bentukan soket

dapat terlihat dengan jelas. Jaringan difiksasi dengan menggunakan larutan formalin 10% minimal 12-18 jam untuk mencegah terjadinya autolysis, mempertahankan morfologi, dan mencegah pertumbuhan jamur dan bakteri. Setelah difiksasi, jaringan dicuci dengan air mengalir.

b. Dekalsifikasi

Dekalsifikasi bertujuan untuk melepaskan bahan anorganik dalam tulang tanpa merusak protein yang ada dengan memakai larutan asam formiat 10% selama 7 hari.

c. Pemrosesan jaringan

Tahapan pemrosesan jaringan adalah sebagai berikut:

1) Dehidrasi

Dehidrasi merupakan penarikan air dari konsentrasi rendah ke tinggi dalam jaringan yang telah dimasukkan pada *embedding cassette*. Tujuan dari dehidrasi untuk mengubah fase air menjadi minyak. Tahapan dehidrasi antara lain:

- a) Alkohol 70% : 15 menit
- b) Alkohol 80% : 1 jam
- c) Alkohol 95% : 2 jam
- d) Alkohol 100% : 1 jam
- e) Alkohol 100% : 1 jam
- f) Alkohol 100% : 1 jam

2) *Clearing*

Clearing merupakan proses penjernihan jaringan menggunakan bahan-bahan *clearing* antara lain: *xylol*, *toulence*, dan *benzene*. Di Laboratorium Histology fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember menggunakan *xylol* sebagai bahan *clearing*. Tahapan *clearing* antara lain:

- a) *Xylol* : 1 jam
- b) *Xylol* : 2 jam
- c) *Xylol* : 2 jam

3) Impregnasi

Impregnasi merupakan proses infiltrasi bahan *embedding* ke dalam jaringan pada suhu 56-60°C dengan cara jaringan dibungkus dengan kertas saring kemudian dimasukkan ke dalam bahan *embedding* yaitu paraffin TD 56-60°C. Tahapan impregnasi antara lain:

- a) Paraffin (56-60°C) : 2 jam
- b) Paraffin (56-60°C) : 2 jam
- c) Paraffin (56-60°C) : 2 jam

4) *Embedding*

Embedding merupakan proses penanaman jaringan ke dalam suatu bahan *embedding* yaitu paraffin. Tahapan *embedding* ini antara lain :

- a) Mempersiapkan alat cetak blok paraffin (*base mould*) yang di letakkan alat diatas permukaan yang rata. Kemudian, Alat dan alas diolesi gliserin untuk mempermudah pemisahan alat cetak dan kaca dengan blok paraffin yang sudah beku.
- b) Menuangkan paraffin cair ke dalam cetak blok, kemudian masukkan jaringan yang telah di impregnasi ditunggu beberapa menit sampai paraffin beku.
- c) Paraffin blok siap dipotong setelah dilepas dari alat cetakan.

5) Penyayatan

Penyayatan blok paraffin dengan menggunakan mikrotom. Sebelum penyayatan jaringan, alat yang perlu disiapkan yaitu *object glass* yang diolesi dengan *meyer egg albumin*. Tahapan penyayatan jaringan antara lain :

- a) Penyayatan menggunakan mikrotom, sebelum penyayatan, bersihkan pisau mikrotom dengan kasa atau kertas saring yang dibasahi dengan *xylol* dengan arah tegak lurus.
- b) Mengatur ketebalan sayatan mikrotom setebal 5µm.
- c) Mengambil sayatan yang telah diperoleh dengan kuas lalu letakkan diatas permukaan air *waterbath* dengan temperature tetap 56-58°C hingga sayatan mekar. Sayatan yang diambil oleh peneliti adalah potongan ke-5, yaitu setelah potongan yang sudah terlihat socket pada

gigi molar dua dan molar tiga untuk mendapatkan keseragaman dengan arah potongan bukolingual.

- d) Mengambil sayatan yang sudah mekar dengan *object glass* yang diolesi dengan *meyer egg albumin*, dikeringkan pada suhu 30-35°C minimal selama 12 jam (Syafriadi, 2007).

3.7.7 Pengecatan HE

Pengecatan HE digunakan untuk melihat sel endotel. Teknik yang digunakan dalam pengecatan adalah sesuai dengan standart Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Metode HE secara progresif antara lain:

- a) Preparat dimasukkan kedalam xylol selama 3 menit, lalu diulangi dengan memasukkan kembali kedalam xylol pada wadah yang berbeda selama 3 menit.
- b) Hidrasi dengan larutan alcohol absolute dua kali masing-masing selama 3 menit menggunakan wadah yang berbeda dengan alcohol 95% .
- c) Preparat dibilas dengan air mengalir selama 10-15 menit, mula-mula dengan aliran lambat kemudian lebih kuat dengan tujuan untuk menghilangkan semua kelebihan alcohol.
- d) Preparat diwarnai dengan cat *maayer's haematoksin* selama 10 menit.
- e) Bilas dengan air mengalir selama 20 menit.
- f) Preparat direndam dengan *eosin* selama 15 detik sampai 2 menit.
- g) Dehidrasi kembali dengan konsentrasi meningkat 95% dan 100% absolute masing-masing dua kali selama 2-3 menit dengan wadah yang berbeda.
- h) Setelah itu, preparat dimasukkan kedalam xylol tiga kali masing-masing 3 menit dengan wadah yang berbeda.
- i) *Mounting* dengan menggunakan cairan *entellan* lalu ditutup *deck glass* (Syafriadi, 2007).

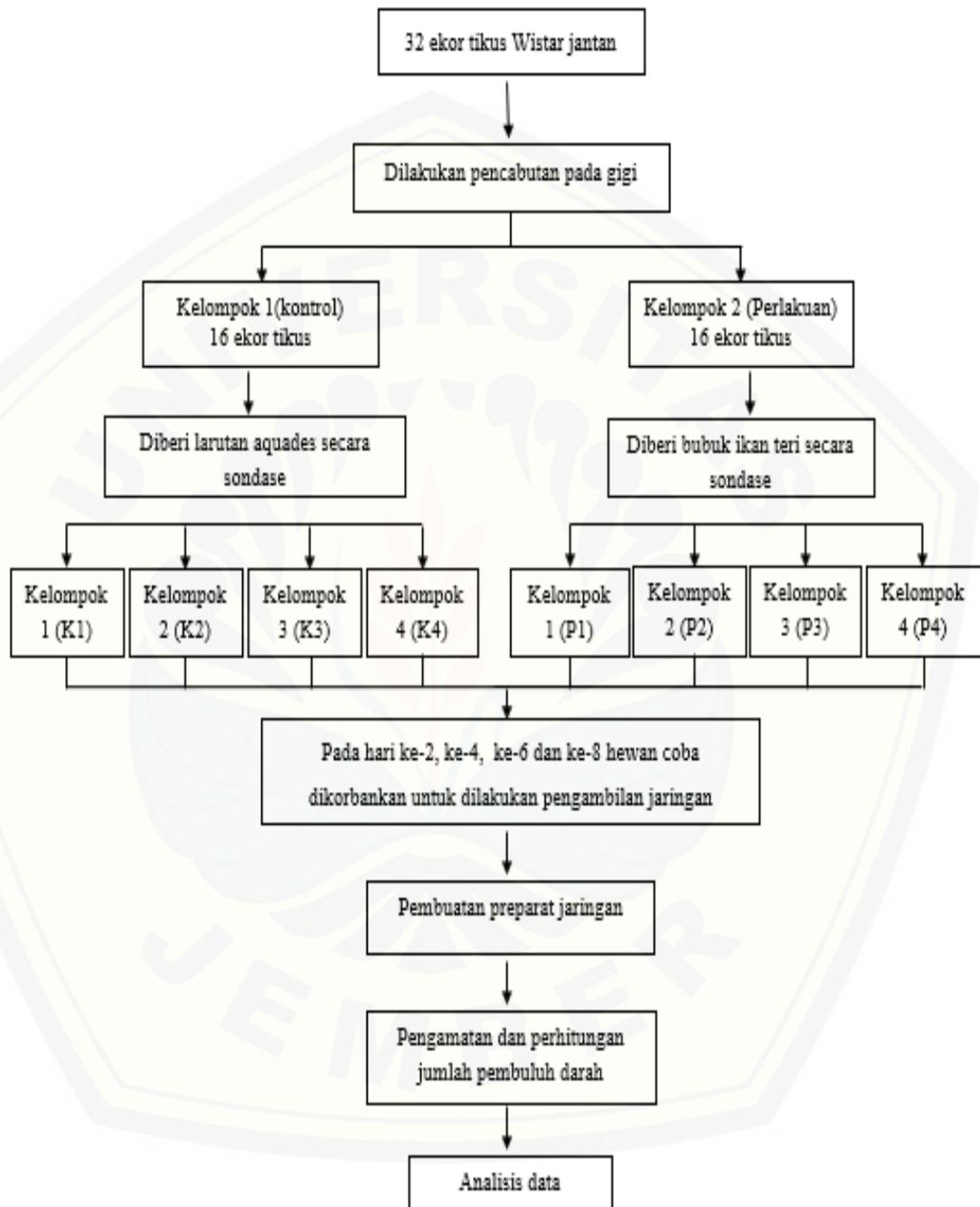
3.7.7 Pengamatan dan Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah

Tahap pengamatan dan perhitungan jumlah pembuluh darah menggunakan *optilab* yang telah terhubung dengan mikroskop binokuler menggunakan perbesaran 400X. Pengamatan dan perhitungan dilakukan pada tiga lapang pandang pada daerah 1/3 apikal pada soket gigi pasca pencabutan. Kemudian, hasil perhitungan tersebut dilakukan tabulasi dan diambil rata-ratanya.

3.8 Analisis Data

Setelah hasil data jumlah pembuluh darah didapatkan, data dianalisis dengan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk* untuk menentukan apakah distribusi kelompok sampel adalah normal. Kemudian dilakukan uji *Levene Test* yaitu uji homogenitas varian untuk menguji variasi populasi. Apabila data yang diperoleh berdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji parametric *one way anova* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) dan dilanjutkan uji LSD (*Least Significant Difference*) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- Alfa'izah, Z. 2018. Efektivitas Gel Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma Cacao L.*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Almeida, C. A., Pereira G. M, dan Leandro E. 2013. The Influence Of Family Support, Parental Coping And School Support On Adherence To Type 1 Diabetes' Self-Care In Adolescents. *Almeida et al; licensee inTech*.
- Anshary, M. F., Cholil, dan L. W. Arya. 2014. "Gambaran Pola Kehilangan Gigi Sebagian Pada Masyarakat Desa Guntung Ujung Kabupaten Banjar". *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*. ISSN 2337-5310. Vol2(2): 138-143.
- Arnold M, Barbul A. Nutrition and Wound Healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 (7 Suppl) : 42S-58S.
- Aryati, E. E, dan A. W. S. Dharmayanti. 2014. Manfaat Ikan Teri Segar (*Stolephorus Sp*) Terhadap Pertumbuhan Tulang Dan Gigi. *Odonto Dental Journal*. 1(2): 52-56.
- Astawan, M. 2008. *Sehat dengan Hidangan Hewani*. Jakarta: Penebar Swadaya
- Bakar, A. *Kedokteran Gigi Klinis*. Quantum.Yogyakarta, 2012 : 111-121.
- Baranoski, S., dan Ayello E. A. 2008. *Wound Care Essentials: Practice Principles*. 2nd ed.. New York: Lippincott William & Wilkins
- Brown, E. 1998. *Basic Concepts In Pathology A Student's Survival Guide*. 1st ed. Singapore: McGraw-Hill Book Co
- Budiman, B. J., Prijadi, J. 2012. *Fistula Oroantral pada Sinusitis Maksilaris*. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Bowler P. G., Duerden B. I. dan Armstrong D. G. 2001, Wound Microbiology And Associated Approaches To Wound Management. *Clinical microbiology reviews*. 14 (2), 244-69.
- Chandra, 2014. *Ilmu Kedokteran Pencegahan Komunis*. Jakarta. Erlangga
- Daisa Fransisca., Mohamad Andrie., Wintari Taurina. 2017. Uji Efektivitas Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Tikus Jantan

- Galur Wistar Yang Diberi Luka Akut Stadium II Terbuka. *Trad Med*. Vol. 22(2). P 97-102.
- Damayanti M, Yuniarti. 2016. Pengaruh Pemberian Platelet-Rich Fibrin Dalam Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Pascaekstraksi Gigi. Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung. ISSN 2477-2356. Vol6(1): 34-35.
- De Bruin, GHP., B. C. Russel, dan A. Bogusch. 1994. FAO Species Identification Field Guide for Fishery Purpose Rome. M-43. ISBN 92-5- 103293, 400 pp: The Marine Fishery Resources of SriLanka.
- Diegelmann, R. F., Evans, M. C. Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. *Frontiers in Bioscience*. 2004; 9:283- 289.
- Dwiari, S. R. 2008. *Teknologi Pangan*. Departemen Pendidikan Nasional. Jakarta
- Fenanlampir, J. I., Mariati, W. N., dan Hutagalung, B. 2014. Gambaran Indikasi Pencabutan Gigi dalam Periode Gigi Bercampur pada Siswa SMP Negeri 1 Langowan. *Jurnal e-Gigi.*, 2(2).
- Ferreira, M. C., Tuma, P., Carvalho, V. F. Kamamoto, F. Complex Wounds. *Clinics*. 2006; 61: 571-578.
- Folkman, J., Shing, Y. 2008. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 267:10931-4.
- Ganong, William F, 2003. *Fisiologi Saraf & Sel Otot*. Dalam H. M. Djauhari Widjajakusumah: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 20. Jakarta: EGC. Hal.49
- Gouin, J-P., dan Kiecolt-Glaser, J. K. 2011. The Impact of Psychological Stress on Wound Healing: Methods and Mechanisms. *Immunol Allergy Clin North Am*. 31(1): 81-93.
- Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th edition. Chapter 2. Page :15-. 22. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Gregory S. Schultz, Gloria A. Chin, Lyle Moldawer.,Robert F. Diegelmann. 2011. Principles of Wound Healing. *ResearchGate*. Pp 329-345.
- Greyling CP. Nutritional Support for The Patient with Wounds : Food Intake and Supplementation. *Wound Healing Southern Africa* 2010; 3 (1) : 33 – 36.

- Gonzalez A.C., Costa T.F., Andrade Z.A., Medrado ARAP. 2016. Wound healing-A literature review. *An Bras Dermatol.* 91(5):614–620.
- Gunawan H A . Retensi dan Intrusi Fluor pada permukaan email setelah aplikasi dengan Substrat Ikan Teri (*Stelephorus* sp.). JKG UI 2003. Edisi khusus: 793 – 797
- Guo S., Dipietro L. A. 2010. Factors Affecting Wound Healing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903966/>. November 2019.
- Guyton A.C., Hall J.E.2012. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 11. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022.
- Hartini, P.S., Dewi, N., dan Hayatie, L. 2015. Ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) menurunkan jumlah makrofag pada fase inflamasi proses penyembuhan luka. *Dentofasial*, Vol.14, No.1, hal: 6-10.
- Hastuti, S. 2010. Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Formaldehid pada Ikan Asin di Madura. *Jurnal Agrotek*. Vol 4, No 2, 132-137.
- Hoeben, A., Landuyt, B., Highley, M. S., Wildiers, H., Van Oosterom, A. T., De Bruijn, E. A. 2004. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Leuven*. Belgium.
- Howe, G. 1989. *Pencabutan Gigi Geligi*. Jakarta: EGC.
- Hurle, A., Quintana, D.S., Siew, Y., Bernabeu, E., Murillo, M., Climent, V. 2009. Capillary Supply To The Sinus Node In Subjects With Long-Term Atrial Fibrillation.

ndrawan, D. A. et al.
(2015) 'Pembuatan
Pulp

untuk Kertas Bungkus
dari Bahan Serat
Alternatif', Jurnal
Penelitian Hasil Hutan,
33(4), pp. 283–302
Indrawan, D. A. et al.
(2015) 'Pembuatan
Pulp
untuk Kertas Bungkus
dari Bahan Serat
Alternatif', Jurnal
Penelitian Hasil Hutan,
33(4), pp. 283–302

Indrawan, D. A., et al. 2015. Pembuatan Pulp untuk Kertas Bungkus dari Bahan Serat Alternatif. *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 33(4). Pp 283-302.

Indriana Tecky. 2016. Pemberian Asupan Ikan Teri (*Stolephorus Sp*) Terhadap Proses Osteogenesis Melalui Ekspresi Osteoprotegerin Dan Kolagen Tipe I Pada Daerah Tarikan Pergerakan Gigi Ortodonti. *Disertasi*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

- Indriana, Tecky. 2016. Mekanisme Percepatan Pembentukan Woven Bone pada Daerah Tarikan Pergerakan Gigi Orthodonti dengan Pemberian Ikan Teri (*Stolephorus Sp*). *Disertasi*. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
- Jayanti, Dwi, Yuliana. 2012. Aktivitas Antibakteri Dan Bioautografi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap *Klebsiella pneumonia* Dan *Staphylococcus epidermidis*. *Skripsi*. Surakarta : Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Khotimah Husnul., Erika Wulan Anggraeni., Ari Setianingsih. 2017. Karakterisasi Hasil Pengolahan Air Menggunakan Alat Destilasi. *Jurnal Chemurgy*. Vol. 01(2). 34-38.
- Koraag, J. R., Leman, Michael, A., dan Siagian, K. V., 2015, Efektivitas Perasan Daun Pepaya terhadap Jumlah Osteoblas Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. 4(4):40-46.
- Kumar V, Cotran LS, Robbins SL. Buku ajar patologi. Alih bahasa: Prasetyo A, Pendit BU, Priliono T. Jakarta: EGC; 2007. hal. 80.
- Mayrita 2010. Optimalisasi Pemanfaatan Sumberdaya Ikan Teri di Perairan Teluk Banten. *Skripsi*. Bogor (IDN): Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor.
- Medlin, S. (2012). *Nutrition for wound healing*. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*. 21(12), S11–2, S14–5.
- Notoatmojo, S. 2012. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta
- Pedersen, G. W., 1996, *Buku Ajar Praktis Bedah Mulut*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 29-100.
- Pedlar J., Frame, J. W. *Oral and maxillofacial surgery*. London: Churchill Livingstone; 2001: 5.p. 27-47.
- Perdanakusuma, D. S. 2007. Anatomi Fisiologi Kulit Dan Penyembuhan Luka. *Plastic Surgery Departement*. Airlangga University School of Medicine Dr. Soetomo General Hospital. Surabaya. Hal: 3.
- Permatasari, N. 2011. Efek Ekstrak Gingseng Asia (*Panax ginseng*) pada Jumlah Sel Epitel Mukosa. *Journal Brawijaya*. 1(1), 1-6.

- Pematasari N, Pasaribu R, Razaq A. 2012. Efektivitas ekstrak ginseng Asia (Panax ginseng) dalam meningkatkan jumlah pembuluh darah pada soket mandibula pasca pencabutan gigi Rattus norvegicus. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 1-2
- Pramono, S., 2002, Kontribusi bahan obat alam dalam mengatasi krisis bahan obat di Indonesia. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*. 1(1), 18-20.
- Prasetyo BF, Wientarsih I, Pontjo B. 2010. Aktivitas sediaan salep ekstrak batang pohon pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) dalam proses penyembuhan luka pada mencit (*Mus musculus albinus*). *Majalah Obat Tradisional*. 15(3): 121-3.
- Primadina. N., Achmad Basori., David S. Perdanakusuma. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*. 3(1): 31-43.
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012; 49: 35 – 43.
- Reksoprodjo, S, 2010, *Kumpulan Kuliah Ilmu Bedah*. Tangerang. Binarupa Aksara. 115.
- Saanin, H. *Taksonomi dan kunci Identifikasi Ikan*. 1989. Jakarta: Bina Cipta
- Sabarahi, S. 2010. *Principle and Practice of Burn Care*. New Delhi: Jaypee.
- Sabirin, I., Maskoen, A., Hernowo, B., 2013, *Peran Ekstrak Etanol Topikal Daun Mengkudu (Morinda citrifolia L.) pada Penyembuhan Luka Ditinjau dari Imunoekspresi CD34 dan Kolagen pada Tikus Galur Wistar*, MKB, Vol. 45 No. 4, 228 – 232.
- Sandra F, Frisca. Angiogenesis: patofisiologi dan aplikasi klinis. *JKedokteran Maranatha*. 2009; 8(2): 174-87
- Setiawan Muhammad Reza., Nurdiana Dewi., Ika Kustiyah Oktaviyanti., Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) Meningkatkan Jumlah Neokapiler Pada Penyembuhan Luka (Extract Of Haruan (*Channa striata*) Increases Neocapillaries Count In Wound Healing Process. 2015. *Dentofasial*. Vol.14(1). 1-5.

- Stechmiller, J.K. 2010, Understanding the role of nutrition and wound healing, *Journal of Biochemistry*, 12: 7-9.
- Sedlarik, K. M. 2004. Wound healing. The self-harm support community. http://www.recoveryourlife.net/Fun_Stuff/potw/19339.aspx. [7 Mei 2019].
- Shepherd AA. Nutrition for Optimum Wound Healing. *Nurs Stand* 2003; 18 : 55-58.
- Simons, M., Rubanyi, G. M. 2007. *Modern Concepts in Angiogenesis*. Singapore: Imperial College Press. p: 356-360.
- Siswanto, A., Dewi, N., and Hayatie, L. 2016. Effect Of Haruan (*Channa Striata*) Extract on Fibroblast Cells Count in Wound Healing. *Journal of Dentomaxillofacial Science*, Vol.1, Issue I : 226-231.
- Soepriadi I. Regenerasi dan penyembuhan. Jakarta: Sagung Seto;2013. hal.7-1
- Suptijah P., Alhana., Kustiariyah Tarman. 2015. Ekstraksi Dan Karakterisasi Kolagen Dari Daging Teripang Gamma. *JPHPI*. Volume 18 (2). 154-156.
- Syafriadi, M. 2007. Petunjuk Praktikum Patologi Anatomi: Degenerasi dan Radang. Tidak diterbitkan. Disertasi. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
- Prasetyo BF, Wientarsih I, Pontjo B. Aktivitas sediaan salep ekstrak batang pohon pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) dalam proses penyembuhan luka pada mencit (*Mus musculus albinus*). *Majalah Obat Tradisional* 2010; 15(3): 121-3
- Tetsch P, Wagner W. 1992. *Pencabutan gigi molar ketiga*. Jakarta: EGC.
- Ullah, B., Khan, S. A., Ahmed, S., & Pasha, T. (2013). Efficacy of preoperative single dose antibiotic in patients undergoing mesh repair for inguinal hernia. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 25, 103–105
- Widyasari, R. M., Sadiyah, & Ula, N. 2012. Pengaruh Gel Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Terhadap Jumlah Fibroblas dan Angiogenesis Pasca Ekstraksi Gigi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada.

Lampiran A. Perhitungan Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus sebagai berikut (Daniel, 2008).

$$n = \frac{Z^2 \cdot \sigma^2}{d^2}$$

n = besar sampel tiap kelompok

Z = nilai pada tingkat kesalahan tertentu, jika

$\alpha = 0,05$ maka nilai $Z = 1,96$

σ = standart deviasi sampel

Pada penelitian ini nilai σ diasumsikan sama dengan nilai d ($\sigma = d$) hal ini dikarenakan bahwa nilai σ^2 jarang sekali diketahui. Maka hasil perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{(1,96)\sigma^2}{d^2}$$

$$n = (1,96)^2$$

$$n = 3,84 = 4$$

Lampiran B. Perhitungan Dosis Bubuk Ikan Teri

Dosis pemberian bubuk ikan teri pada tikus tiap harinya berdasarkan oleh hal-hal berikut yaitu:

$$\begin{aligned} \text{Kebutuhan protein manusia dewasa} &= 0,8 \text{ gram/kg BB} \\ &= 56 \text{ gram/70 kg BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Analisa protein per gram ikan teri} &= 16 \text{ gram/100 gram} \\ &= 0,16 \text{ gram} = 160 \text{ mg} \end{aligned}$$

Kebutuhan ikan perhari untuk memenuhi kebutuhan protein 160 mg:

$$\frac{\text{Kebutuhan protein perhari}}{\text{kebutuhan ikan perhari}} = \frac{0,16 \text{ gram}}{1 \text{ gr ikan teri}}$$

$$\frac{56 \text{ gram}}{X \text{ gr}} = \frac{160 \text{ mg}}{1 \text{ gr}}$$

$$X = \frac{56}{0,16}$$

$$X = 350 \text{ gram/hari}$$

Maka kebutuhan ikan perhari untuk memenuhi kebutuhan protein 56 gram perhari adalah 360 gram/hari.

Rumus Dosis:

$$\frac{\text{BB orang dewasa}}{\text{Kebutuhan ikan dewasa perhari}} = \frac{\text{BB Tikus}}{\text{kebutuhan ikan pada tikus perhari}}$$

$$\frac{60 \text{ kg}}{350 \text{ gram}} = \frac{\text{BB Tikus}}{Y}$$

$$Y = \frac{350 \text{ gr}}{60000 \text{ gr}} \times \text{BB Tikus}$$

$$Y = 0,0058 \text{ gr/hari} \times \text{BB Tikus}$$

Didapatkan konversi dosis sediaan serbuk ikan teri yang diberikan setiap harinya adalah $0,0058 \text{ gr/hari} \times \text{BB Tikus}$

Lampiran C. Perhitungan Dosis Ketamin

Dosis anestesi ketamin yang digunakan pada tikus yaitu 20-40 mg/kg berat badan (Kusumawati, 2004).

$$\begin{aligned}\text{Dosis yang digunakan} &= 20 - 40 \text{ mg/kg BB} \\ &= 20 - 40 \text{ mg} \times 200 \text{ g}/1000 \\ &= 20 - 40 \text{ mg} \times 0,2 \text{ kg} \\ &= 4-8 \text{ mg}\end{aligned}$$

Ketamine yang digunakan memiliki konsentrasi 100 mg/1 ml. dosis ketamin yang dibutuhkan adalah :

$$\begin{aligned}\frac{100 \text{ mg}}{\text{ml}} &= \frac{4 - 8 \text{ mg}}{X \text{ ml}} \\ &= \frac{4 - 8}{100} \\ &= 0,04 - 0,08 \text{ ml}\end{aligned}$$

Dosis ketamin yang digunakan berdasarkan perhitungan adalah 0,04 – 0,08 ml.

Lampiran D. Surat Keterangan Identifikasi Jenis Ikan

 **PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER**
DINAS PERIKANAN
Jl. Letjen Suprpto Nomor 139 Telp. (0331) 5101342
Jember 68122

SURAT KETERANGAN HASIL ANALISA HEWAN
No. 523/07/35.09.329/2020

Berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen hewan yang dikirim ke Dinas Perikanan Kabupaten Jember oleh mahasiswa :

Nama : DARA KARTIKA HASNA SAUSAN
N IM : 161610101084
Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Jember

maka disimpulkan hasil identifikasi spesimen tersebut adalah ;

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Pisces
Sub Kelas : Teleostei
Ordo : Malacopterygii
Famili : Clupeidae
Sub Famili : Engraulidae
Genus : Stolephorus
Spesies : *Stolephorus sp*
Nama Indonesia : Teri Nasi / Teri Putih

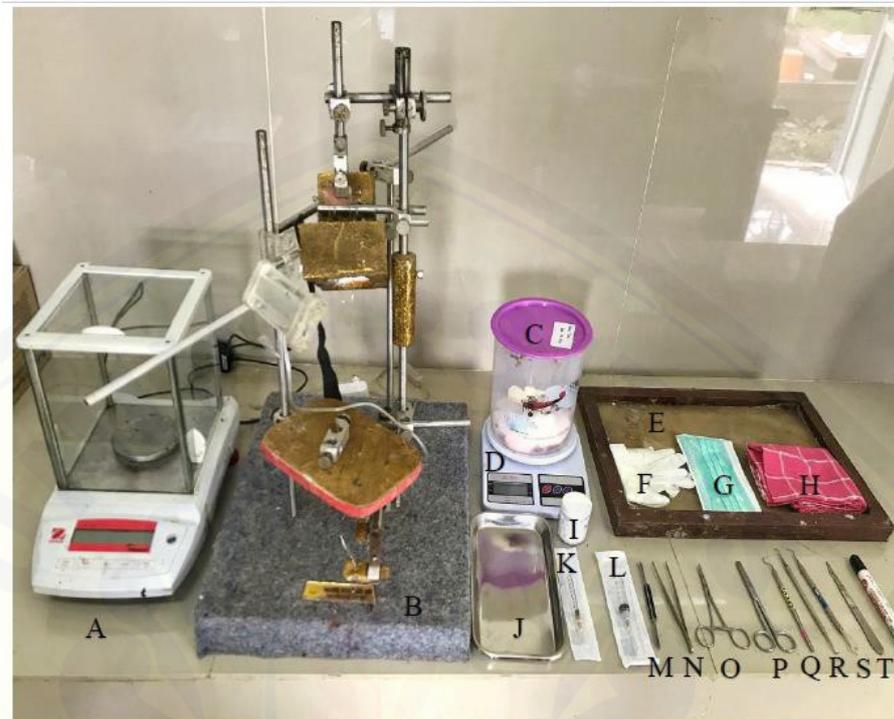
Demikian surat keterangan ini dibuat, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 6 Januari 2020
An. KEPALA DINAS PERIKANAN
KABUPATEN JEMBER
Kepala Bidang Sumberdaya Perikanan
Dan Kelautan


Ir. TIGO DEWANTO
Pembina
NIP. 19670829 199303 1 002

Lampiran F. Alat dan Bahan Penelitian

Lampiran F1. Alat Penelitian



Keterangan :

- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| A. Neraca digital | M. Pisau malam |
| B. Dental rat chair | N. Pinset |
| C. Tabung plastik | O. Arteri clam |
| D. Timbangan digital | P. Gunting bedah |
| E. Papan bedah | Q. Sonde setengah lingkaran |
| F. Handscoon | R. Eskavator kecil |
| G. Masker | S. Eskavator besar |
| H. Kain lap | T. Blade dan scalpel |
| I. Cotton roll | U. Spidol |
| J. Baki stainless steel | |
| K. Disposable syringe 1 ml | |
| L. Disposable syringe 5 ml | |



Tissue-Tek



Waterbath



Mikroskop



Slide Warmer

Mikrotom



Filling Cabinet



Blender



Optilab



Oven



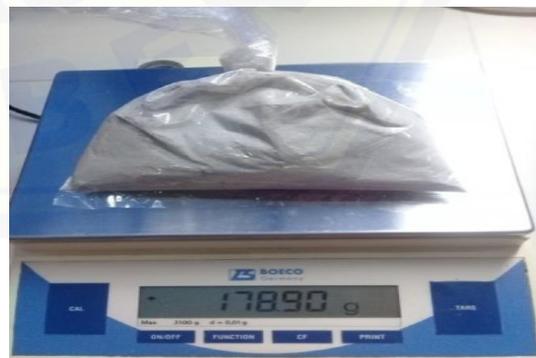
Lampiran F2. Bahan Penelitian

Keterangan :

- | | |
|-----------------|------------------|
| 1. Xylol | 7. Entelan |
| 2. Ethanol | 8. Eosin |
| 3. Alkohol 96% | 9. Hemaktosilin |
| 4. Aquades | 10. Object glass |
| 5. Alkohol 70% | 11. Deck glass |
| 6. Asam formiat | |



Ikan Teri Segar



Bubuk Ikan Teri

Lampiran G. Gambar Perlakuan Hewan Coba



Adaptasi Hewan Coba



Injeksi Ketamin



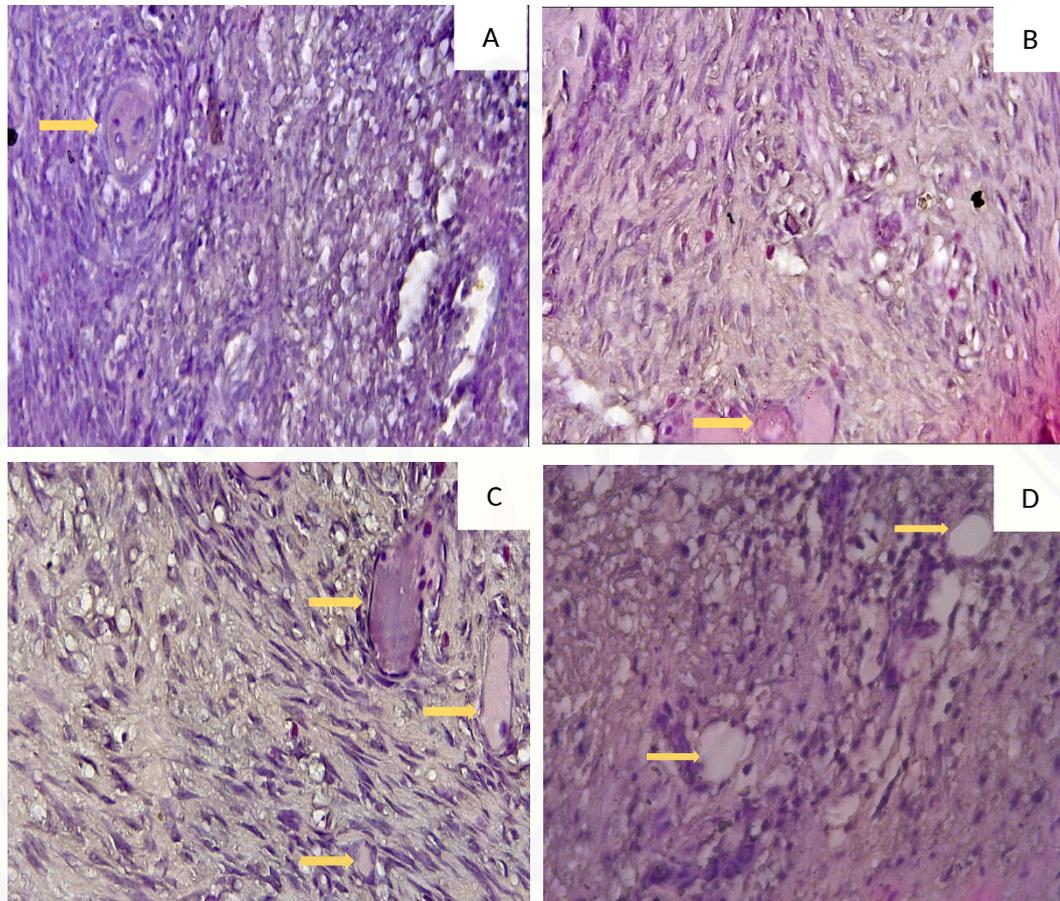
Pencabutan Gigi Tikus



Pemberian Bahan Secara Sondase

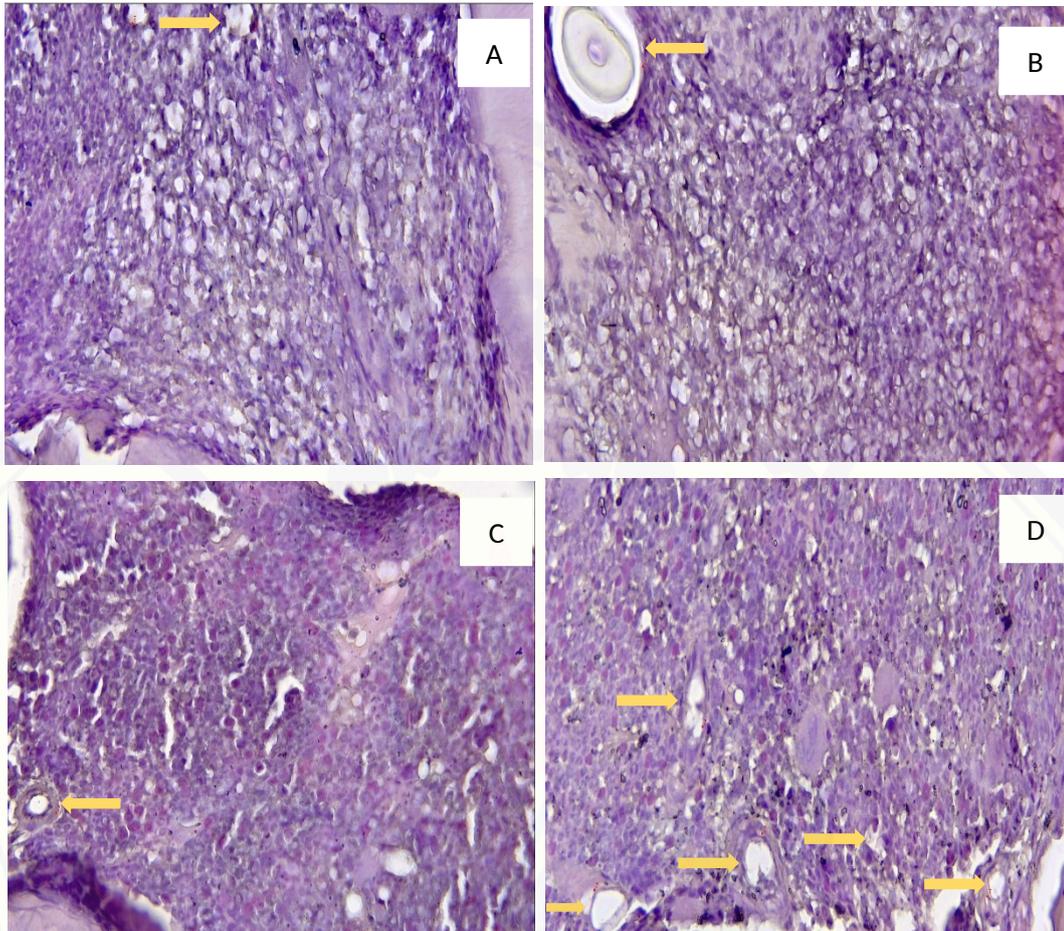
Lampiran H. Gambar Hasil Preparat Histologi dan Perhitungan Pembuluh Darah

Gambar H1. Kelompok Kontrol Hari ke-1



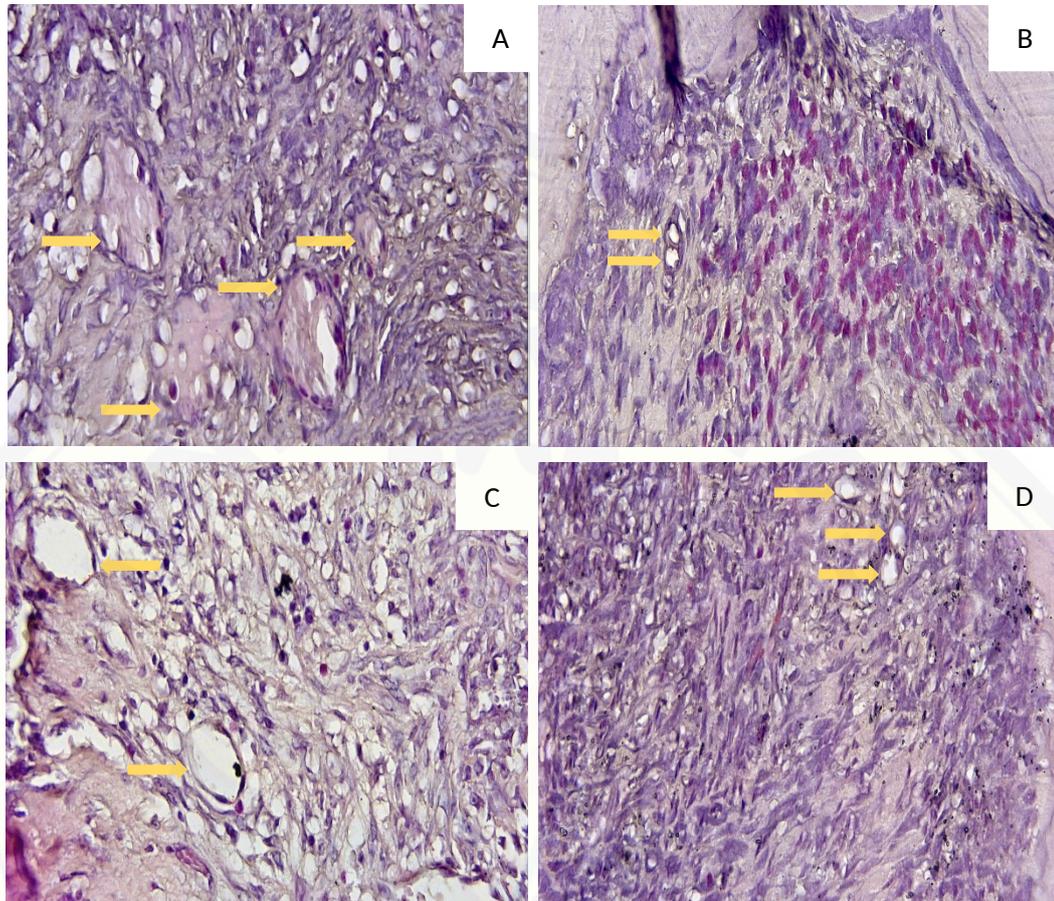
Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok kontrol hari ke-1, dengan pewarnaan Haematoxylin-eosin menggunakan mikroskop binokuler. a: sampel K1(I); b: sampel K1(II); c sampel K1(III); d: sampel K1(IV).

Gambar H2. Kelompok Kontrol Hari ke-3



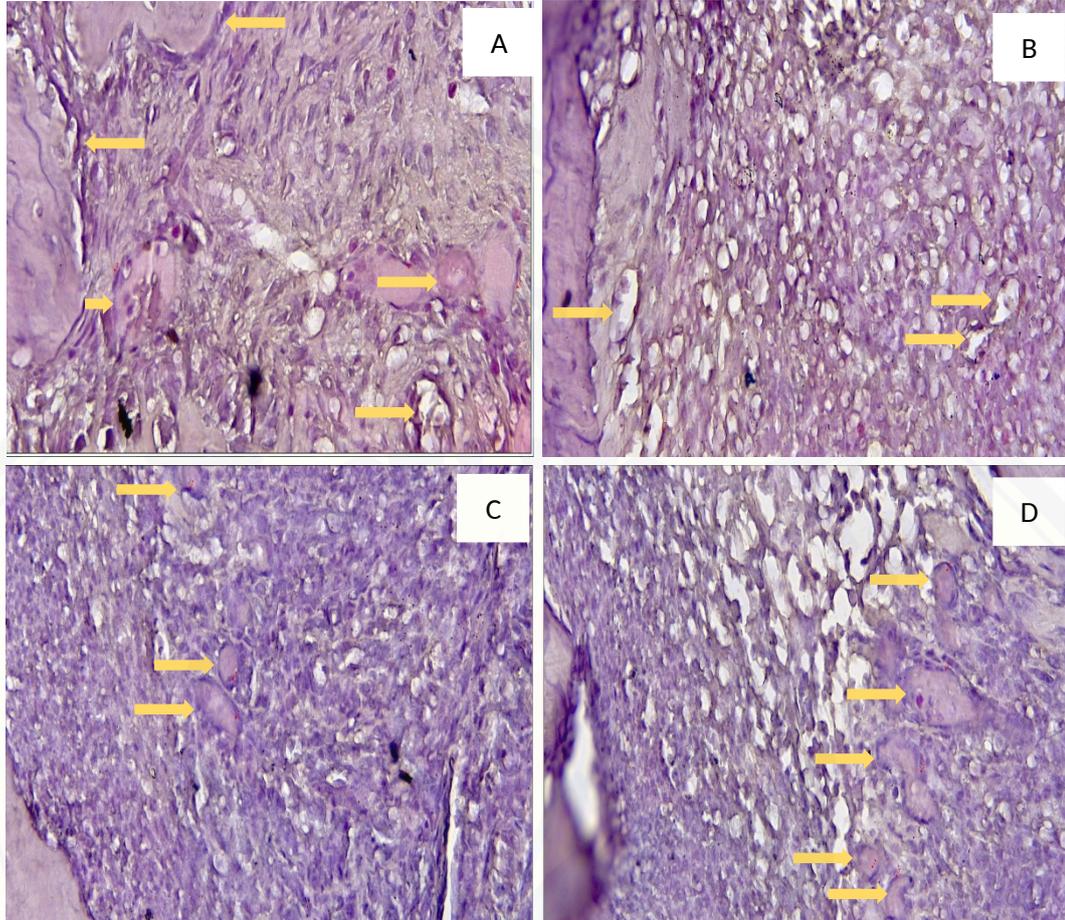
Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok kontrol hari ke-3, dengan pewarnaan Haematoxylin-eosin menggunakan mikroskop binokuler. a: sampel K3(I); b: sampel K3(II); c sampel K3(III); d: sampel K3(IV).

Gambar H3. Kelompok Kontrol hari ke-5



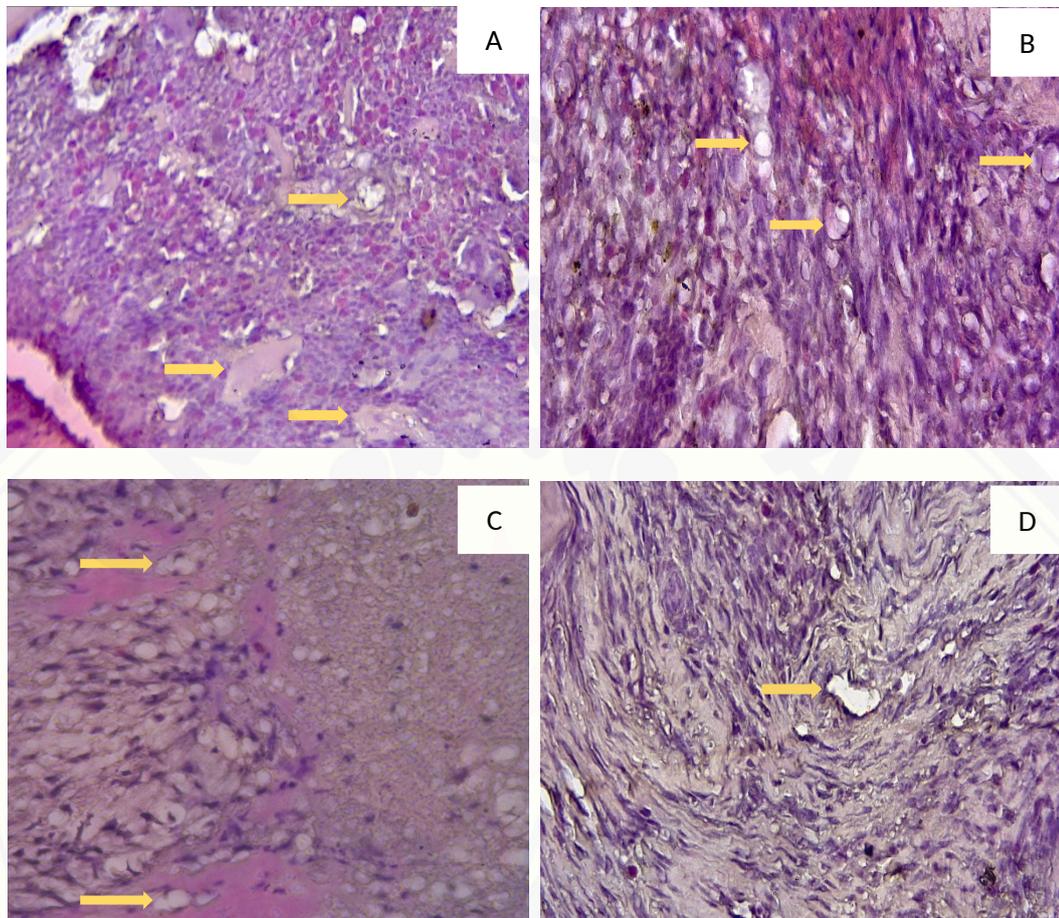
Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok kontrol hari ke-5, dengan pewarnaan Haematoxilin-eosin menggunakan mikroskop binokuler. a: sampel K5(I); b: sampel K5(II); c sampel K5(III); d: sampel K5(IV).

Gambar H4. Kelompok Kontrol hari ke-7



Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok kontrol hari ke-7, dengan pewarnaan Haematoxilin-eosin menggunakan mikroskop binokuler. a: sampel K7(I); b: sampel K7(II); c sampel K7(III); d: sampel K7(IV).

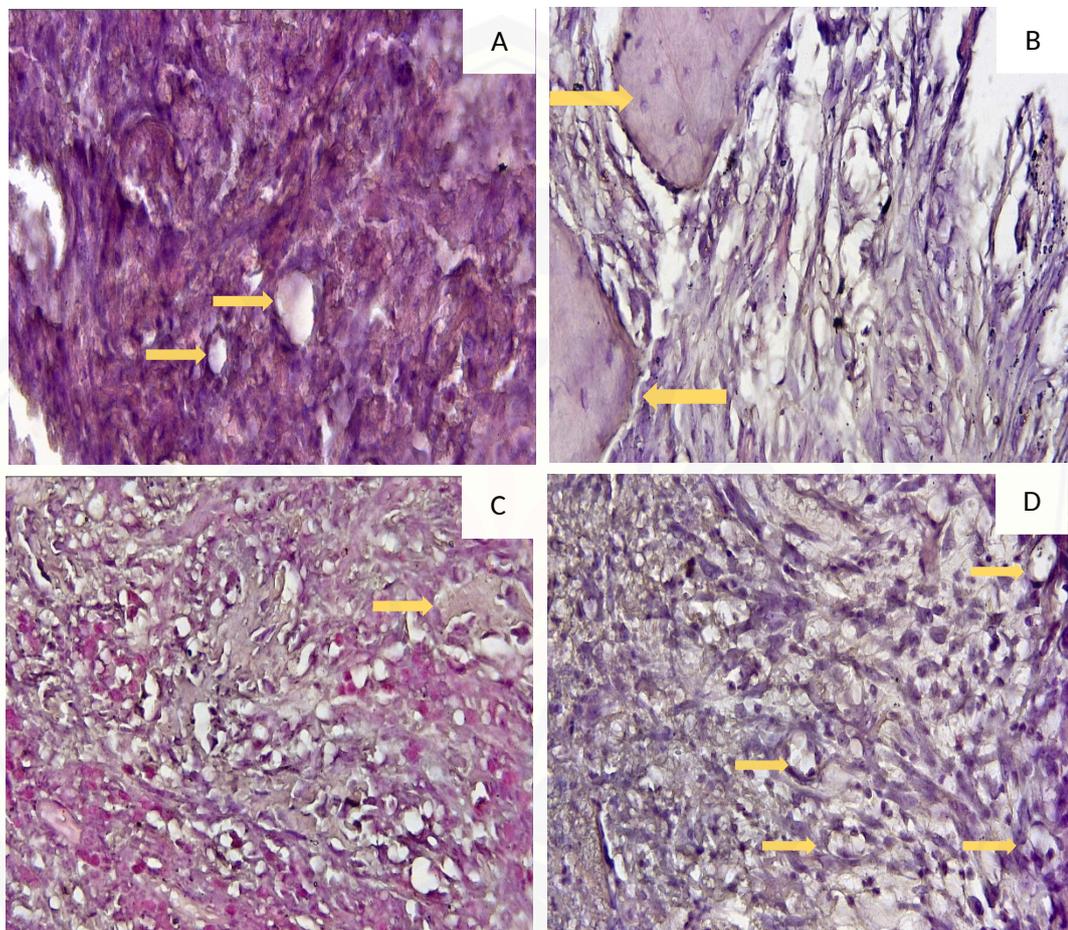
Gambar H5. Kelompok Perlakuan Ikan teri hari ke-1



Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok perlakuan ikan teri hari ke-3, dengan pewarnaan Haematoxilin-eosin menggunakan mikroskop binokuler.

a: sampel P1(I); b: sampel P1(II); c sampel P1(III); d: sampel P1(IV).

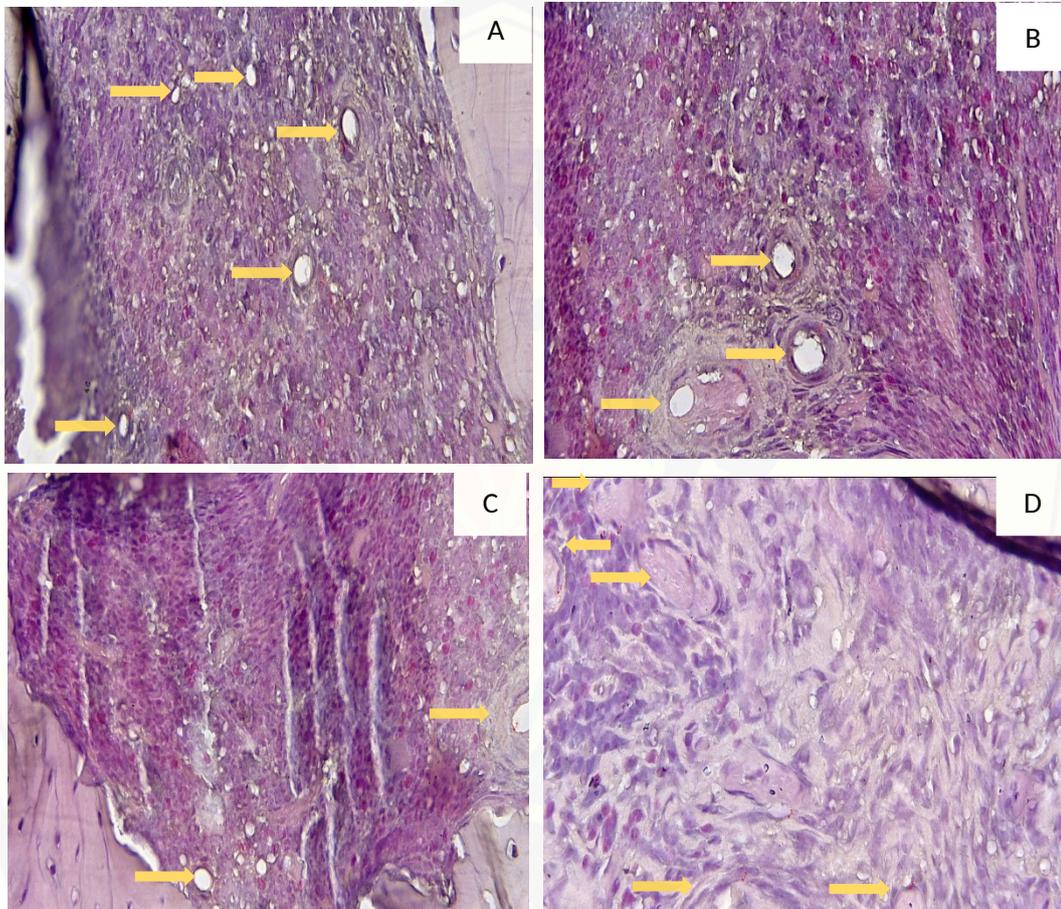
Gambar H6. Kelompok Perlakuan Ikan teri hari ke-3



Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok perlakuan ikan teri hari ke-3, dengan pewarnaan Haematoxilin-eosin menggunakan mikroskop binokuler.

a: sampel P3(I); b: sampel P3(II); c sampel P3(III); d: sampel P3(IV).

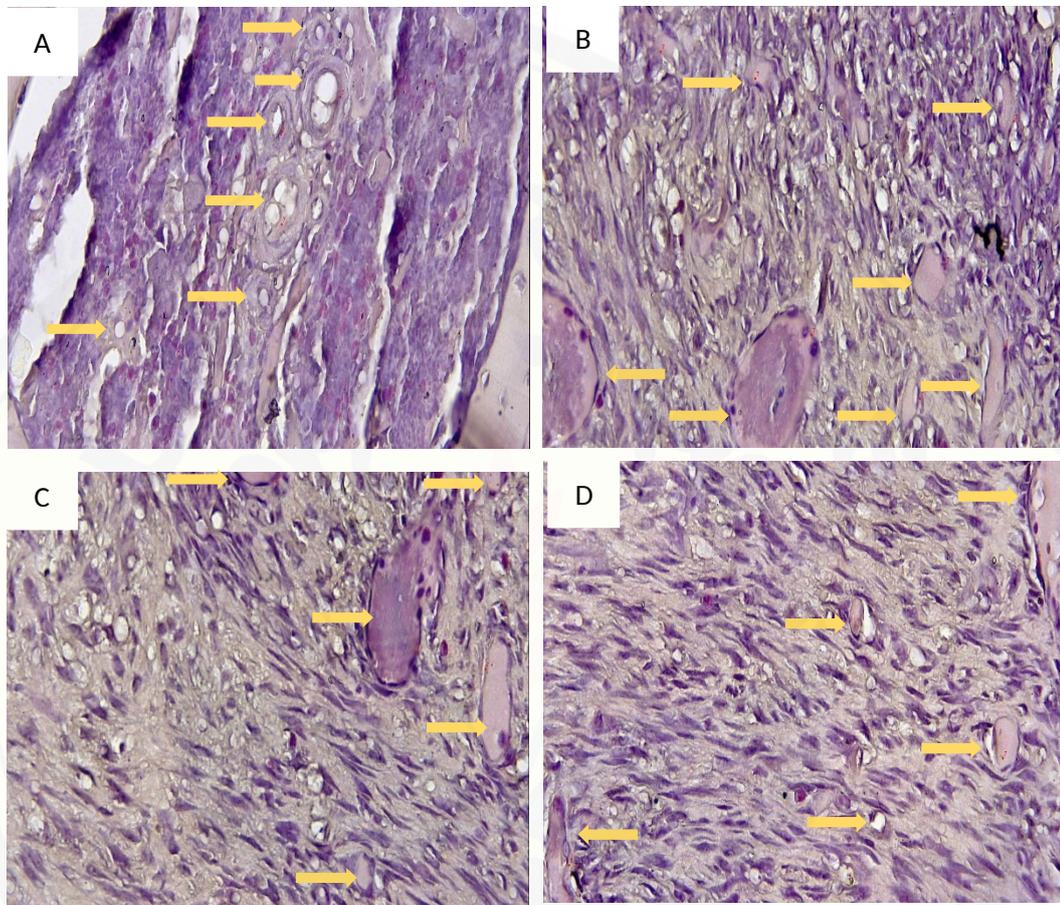
Gambar H7. Kelompok Perlakuan Ikan teri hari ke-5



Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok perlakuan ikan teri hari ke-5, dengan pewarnaan Haematoxilin-eosin menggunakan mikroskop binokuler.

a: sampel P5 (I); b: sampel P5(II); c sampel P5(III); d: sampel P5(IV).

Gambar H8. Kelompok Perlakuan Ikan teri hari ke-7



Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) dengan perbesaran 400x pada soket gigi tikus wistar jantan pasca pencabutan kelompok perlakuan ikan teri hari ke-7, dengan pewarnaan Haematoxilin-eosin menggunakan mikroskop binokuler.

a: sampel P7(I); b: sampel P7(II); c sampel P7(III); d: sampel P7(IV).

Lampiran I. Rerata Hasil Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah

Sampel	LAPANG PANDANG 1			LAPANG PANDANG 2			LAPANG PANDANG 3			RATA-RATA
	Pengamat			Pengamat			Pengamat			
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Kontrol H-1 (I)	1	1	0	1	0	1	2	0	1	2.33
Kontrol H-1 (II)	2	0	1	1	0	0	0	1	0	1.67
Kontrol H-1 (III)	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1.33
Kontrol H-1 (IV)	0	1	0	0	2	1	1	2	1	2.67
Kontrol H-3 (I)	0	1	0	0	0	1	0	2	1	1.67
Kontrol H-3 (II)	1	2	0	2	1	3	1	2	1	4.33
Kontrol H-3 (III)	1	2	0	1	1	1	0	1	2	3.00
Kontrol H-3 (IV)	0	2	0	0	2	2	4	1	1	4.00
Kontrol H-5 (I)	0	2	1	0	2	3	0	2	2	4.00
Kontrol H-5 (II)	0	2	2	0	3	3	0	2	3	5.00
Kontrol H-5 (III)	0	1	1	0	2	2	0	4	2	4.00
Kontrol H-5 (IV)	3	4	6	0	2	1	0	2	1	6.33
Kontrol H-7 (I)	0	0	1	0	2	2	0	2	3	3.33
Kontrol H-7 (II)	3	4	1	2	1	3	0	1	1	5.33
Kontrol H-7 (III)	3	1	1	0	1	1	0	1	2	3.33
Kontrol H-7 (IV)	3	4	2	5	4	2	1	2	4	9.00
Perlakuan H-1 (I)	0	3	2	0	3	0	0	2	0	3.33
Perlakuan H-1 (II)	0	1	1	0	0	1	2	3	0	2.67
Perlakuan H-1 (III)	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1.33
Perlakuan H-1 (IV)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1.00
Perlakuan H-3 (I)	0	2	3	0	2	2	0	2	3	4.67
Perlakuan H-3 (II)	3	2	1	0	2	1	0	2	1	4.00
Perlakuan H-3 (III)	0	1	2	2	1	2	2	1	1	4.00
Perlakuan H-3 (IV)	0	1	0	0	2	1	0	0	1	1.67
Perlakuan H-5 (I)	3	4	5	3	5	5	1	1	0	9.00
Perlakuan H-5 (II)	0	2	2	1	0	3	6	4	4	7.33
Perlakuan H-5 (III)	0	2	3	3	4	6	1	2	3	8.00
Perlakuan H-5 (IV)	0	2	3	0	2	2	2	3	4	6.00
Perlakuan H-7 (I)	0	3	2	0	3	3	0	4	5	6.67
Perlakuan H-7 (II)	3	3	1	0	4	2	0	2	2	5.67
Perlakuan H-7 (III)	0	5	2	0	3	3	0	3	5	7.00
Perlakuan H-7 (IV)	8	3	3	3	4	4	3	6	7	13.67

Lampiran J. Hasil Analisa Data**J1. Uji Normalitas Shapiro-Wilk Jumlah Pembuluh Darah****Tests of Normality**

	Kelompok Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statisti c	df	Sig.	Statisti c	Df	Sig.
Pembuluh Darah	Kontrol hari 1	.206	4	.	.952	4	.730
	Kontrol hari 3	.235	4	.	.928	4	.581
	Kontrol hari 5	.283	4	.	.863	4	.272
	Kontrol hari ke 7	.263	4	.	.834	4	.179
	Teri hari 1	.253	4	.	.914	4	.506
	Teri hari 3	.374	4	.	.819	4	.141
	Teri hari 5	.151	4	.	.993	4	.972
	Teri hari 7	.384	4	.	.769	4	.057

a. Lilliefors Significance Correction

J2. Uji Homogenitas Levene Jumlah Pembuluh Darah**Test of Homogeneity of Variances**

Pembuluh Darah

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.352	7	24	.056

J3. Uji One Way Anova Jumlah Pembuluh Darah**ANOVA**

Pembuluh Darah

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	152.563	7	21.795	6.263	.000
Within Groups	83.515	24	3.480		
Total	236.079	31			

J4. Uji LSD (Least Significant Difference) Jumlah Pembuluh Darah**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Pembuluh Darah

LSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol hari 1	Kontrol hari 3	-1.250	1.319	.353	-3.97	1.47
	Kontrol hari 5	-2.750*	1.319	.048	-5.47	-.03
	Kontrol hari ke 7	-3.248*	1.319	.021	-5.97	-.53
	Teri hari 1	-.083	1.319	.951	-2.80	2.64
	Teri hari 3	-1.585	1.319	.241	-4.31	1.14
	Teri hari 5	-5.500*	1.319	.000	-8.22	-2.78
	Teri hari 7	-6.252*	1.319	.000	-8.97	-3.53
Kontrol hari 3	Kontrol hari 1	1.250	1.319	.353	-1.47	3.97
	Kontrol hari 5	-1.500	1.319	.267	-4.22	1.22
	Kontrol hari ke 7	-1.998	1.319	.143	-4.72	.72
	Teri hari 1	1.168	1.319	.385	-1.55	3.89
	Teri hari 3	-.335	1.319	.802	-3.06	2.39
	Teri hari 5	-4.250*	1.319	.004	-6.97	-1.53
	Teri hari 7	-5.002*	1.319	.001	-7.72	-2.28
Kontrol hari 5	Kontrol hari 1	2.750*	1.319	.048	.03	5.47
	Kontrol hari 3	1.500	1.319	.267	-1.22	4.22
	Kontrol hari ke 7	-.498	1.319	.709	-3.22	2.22
	Teri hari 1	2.668	1.319	.054	-.05	5.39
	Teri hari 3	1.165	1.319	.386	-1.56	3.89

	Teri hari 5	-2.750*	1.319	.048	-5.47	-.03
	Teri hari 7	-3.502*	1.319	.014	-6.22	-.78
Kontrol hari ke 7	Kontrol hari 1	3.248*	1.319	.021	.53	5.97
	Kontrol hari 3	1.998	1.319	.143	-.72	4.72
	Kontrol hari 5	.498	1.319	.709	-2.22	3.22
	Teri hari 1	3.165*	1.319	.025	.44	5.89
	Teri hari 3	1.663	1.319	.220	-1.06	4.38
	Teri hari 5	-2.252	1.319	.101	-4.97	.47
	Teri hari 7	-3.005*	1.319	.032	-5.73	-.28
	Teri hari 1	Kontrol hari 1	.083	1.319	.951	-2.64
Kontrol hari 3		-1.168	1.319	.385	-3.89	1.55
Kontrol hari 5		-2.668	1.319	.054	-5.39	.05
Kontrol hari ke 7		-3.165*	1.319	.025	-5.89	-.44
Teri hari 3		-1.503	1.319	.266	-4.22	1.22
Teri hari 5		-5.418*	1.319	.000	-8.14	-2.70
Teri hari 7		-6.170*	1.319	.000	-8.89	-3.45
Teri hari 3	Kontrol hari 1	1.585	1.319	.241	-1.14	4.31
	Kontrol hari 3	.335	1.319	.802	-2.39	3.06
	Kontrol hari 5	-1.165	1.319	.386	-3.89	1.56
	Kontrol hari ke 7	-1.663	1.319	.220	-4.38	1.06
	Teri hari 1	1.503	1.319	.266	-1.22	4.22
	Teri hari 5	-3.915*	1.319	.007	-6.64	-1.19
	Teri hari 7	-4.667*	1.319	.002	-7.39	-1.95
Teri hari 5	Kontrol hari 1	5.500*	1.319	.000	2.78	8.22
	Kontrol hari 3	4.250*	1.319	.004	1.53	6.97
	Kontrol hari 5	2.750*	1.319	.048	.03	5.47

	Kontrol hari ke 7	2.252	1.319	.101	-.47	4.97
	Teri hari 1	5.418*	1.319	.000	2.70	8.14
	Teri hari 3	3.915*	1.319	.007	1.19	6.64
	Teri hari 7	-.752	1.319	.574	-3.47	1.97
Teri hari 7	Kontrol hari 1	6.252*	1.319	.000	3.53	8.97
	Kontrol hari 3	5.002*	1.319	.001	2.28	7.72
	Kontrol hari 5	3.502*	1.319	.014	.78	6.22
	Kontrol hari ke 7	3.005*	1.319	.032	.28	5.73
	Teri hari 1	6.170*	1.319	.000	3.45	8.89
	Teri hari 3	4.667*	1.319	.002	1.95	7.39
	Teri hari 5	.752	1.319	.574	-1.97	3.47

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