



**POTENSI BUBUK KULIT BUAH KOPI ARABIKA (*Coffea arabica L.*) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH
PEMBULUH DARAH PASCA PENCABUTAN GIGI PADA
TIKUS WISTAR JANTAN**

SKRIPSI

Oleh

Diska Fitri Amalia Astriza

NIM 161610101036

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**POTENSI BUBUK KULIT BUAH KOPI ARABIKA (*Coffea arabica L.*) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH
PEMBULUH DARAH PASCA PENCABUTAN GIGI PADA
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

Diska Fitri Amalia Astriza

NIM 161610101036

**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 Akhmad Ali Wafa, Ibunda Hermin, dan Adik tercinta Zhalfi Aulia atas segala kasih sayang, motivasi, nasehat, dan bimbingan, serta doa setulus hati yang tiada henti diberikan sampai saat ini;
4. Guru-guru dan dosen saya dari taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi yang selalu menemani dan memberi semangat dalam menyelesaikan tugas akhir ini;
5. Sahabat-sahabat saya yang selalu menemani dan memberi semangat dalam menyelesaikan tugas akhir ini;
6. Semua teman-teman 2016, Kakak tingkat, dan Adik tingkat yang telah berjuang bersama-sama di Almamater tercinta ini;
7. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

MOTTO

Happiness is not how much money we have, but how much time we can be thankful.

(Diska Fitri Amalia)

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari segala urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.

(Q.S. Al Insyirah: 6-8)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diska Fitri Amalia Astriza

NIM : 161610101036

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Potensi Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika (*Coffea Arabica* L.) terhadap Peningkatan Jumlah Pmbuluh Darah Pasca Pencabutan Gigi pada 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,

Diska Fitri Amalia Astriza
NIM 161610101036

SKRIPSI

**POTENSI BUBUK KULIT BUAH KOPI ARABIKA (*Coffea Arabica L.*)
TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH PEMBULUH DARAH PASCA
PENCABUTAN GIGI PADA TIKUS WISTAR JANTAN**

Oleh

Diska Fitri Amalia Astriza

NIM 161610101036

Pembimbing:

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Potensi Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika (*Coffea Arabica* L.) terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar Jantan” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada:

hari, tanggal :
tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Penguji Utama

Penguji Anggota

drg. Hengky Bowo Ardhiyanto, MD. Sc
NIP. 197905052005011005

Dr. drg. Erna Sulistyani, M. Kes
NIP. 196711081996012001

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

drg. Agus Sumono, M. Kes
NIP. 196804012000121001

Dr. drg. Tecky Indriana, M. Kes
NIP. 196811261997022001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Jember,

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

RINGKASAN

Potensi Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika (*Coffea Arabica L.*) terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan; Diska Fitri Amalia Astriza, 161610101036; 2020; 97 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Pencabutan gigi adalah tindakan pengeluaran gigi dari soket tulang alveolar. Setelah pencabutan gigi akan dihasilkan suatu luka pada jaringan lunak maupun jaringan keras dan timbul soket pasca pencabutan. Komplikasi yang sering terjadi setelah pencabutan adalah perdarahan. Salah satu hal yang perlu diperhatikan setelah tindakan pencabutan gigi adalah kecepatan proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

Salah satu elemen penting yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka yaitu pembuluh darah. Pembuluh darah berperan dalam pengangkutan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan pada proses penyembuhan luka. Pembentukan pembuluh darah dipengaruhi oleh *growth factor* VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Pengobatan dengan menggunakan tanaman sedang digemari pada saat ini, salah satu tanaman yang berkhasiat untuk mempercepat proses penyembuhan luka adalah kulit buah kopi arabika.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 32 ekor tikus yang dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol yang diberikan aquades dan kelompok perlakuan yang diberikan bubuk kulit buah kopi arabika secara sondase. Setiap kelompok sebelumnya dilakukan pencabutan gigi molar satu kiri mandibula. Selanjutnya pada hari ke-2, hari ke-4, hari ke-6 dan hari ke-8 tikus di dekaputasi, dilanjutkan pembuatan sediaan histologi dengan pewarnaan *haematoxylin-eosin*. Pengamatan dan perhitungan jumlah pembuluh darah dilakukan menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 400x. Hasil perhitungan kemudian dilakukan analisis data.

Berdasarkan uraian di atas, bubuk kulit buah kopi arabika berpengaruh

terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan. Hal ini dikarenakan pada bubuk kulit buah kopi arabika terkandung zat-zat aktif yang dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah yaitu flavonoid, tanin, asam klorogenat, dan kafein. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan pada jumlah pembuluh darah antara kelompok perlakuan yang diberi bubuk kulit buah kopi arabika dengan kelompok kontrol pada pengamatan hari kesatu, ketiga, kelima dan ketujuh. Hal ini membuktikan bahwa bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) berperan dalam meningkatkan jumlah pembuluh darah pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Potensi Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika (*Coffea Arabica L.*) terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

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

1. Allah SWT, karena berkat kuasa dan kehendak-Nya penulis diberi kekuatan jasmani dan rohani, kesabaran, ketabahan, kelancaran, dan kemudahan;
2. Orang tua tercinta, Ayahanda Akhmad Ali Wafa dan Ibunda Hermin, dan juga Adikku Zhalfi Aulia, yang tidak pernah berhenti memberikan segala macam dukungan, kasih sayang, do'a, dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini;
3. drg. R. Rahardyan Parnaadji, M. Kes., Sp. Pros, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
4. drg. Agus Sumono, M. Kes selaku Dosen Pembimbing Utama dan Dr. drg. Tecky Indriana, M. Kes selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan dan motivasi dengan penuh kesabaran sehingga skripsi ini terselesaikan, serta drg. Hengky Bowo Ardhiyanto. MD. Sc selaku Dosen Penguji Ketua dan Dr. drg. Erna Sulistyani, M. Kes selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
5. drg. Dyah Indartin, M. Kes selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan nasehat selama ini;
6. 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;

7. Teman-teman proyekan: Nandita Nur Afifa, Ria Inawati, dan Dara Kartika Hasna Sausan yang telah membantu penelitian saya sehingga terselesaikannya skripsi ini;
8. Sahabatku keluarga tercinta: Kristin Rizki Mustika, Nada Ocarina Savitri, Anya Tania Larasati, Ghafran Nailul Farchi, Lingga Caraka Putri, Lorenza Desy Tourvinda, Sevy Anggita Putri, Putri Utami Dian Safitri, Faninda Ayu Febiyanti yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada saya;
9. Kawan-kawan KKN 141: Agam, Febri, Lisa, Desya, Novel, Ayun, Manda, Bachtiar, Khilfi yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada saya;
10. Kawan-kawan angkatan DEXTRA 2016 dari NIM awal hingga akhir yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas segala kebersamaan dan kerja samanya;
11. Semua pihak yang terlibat baik langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 16 Januari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

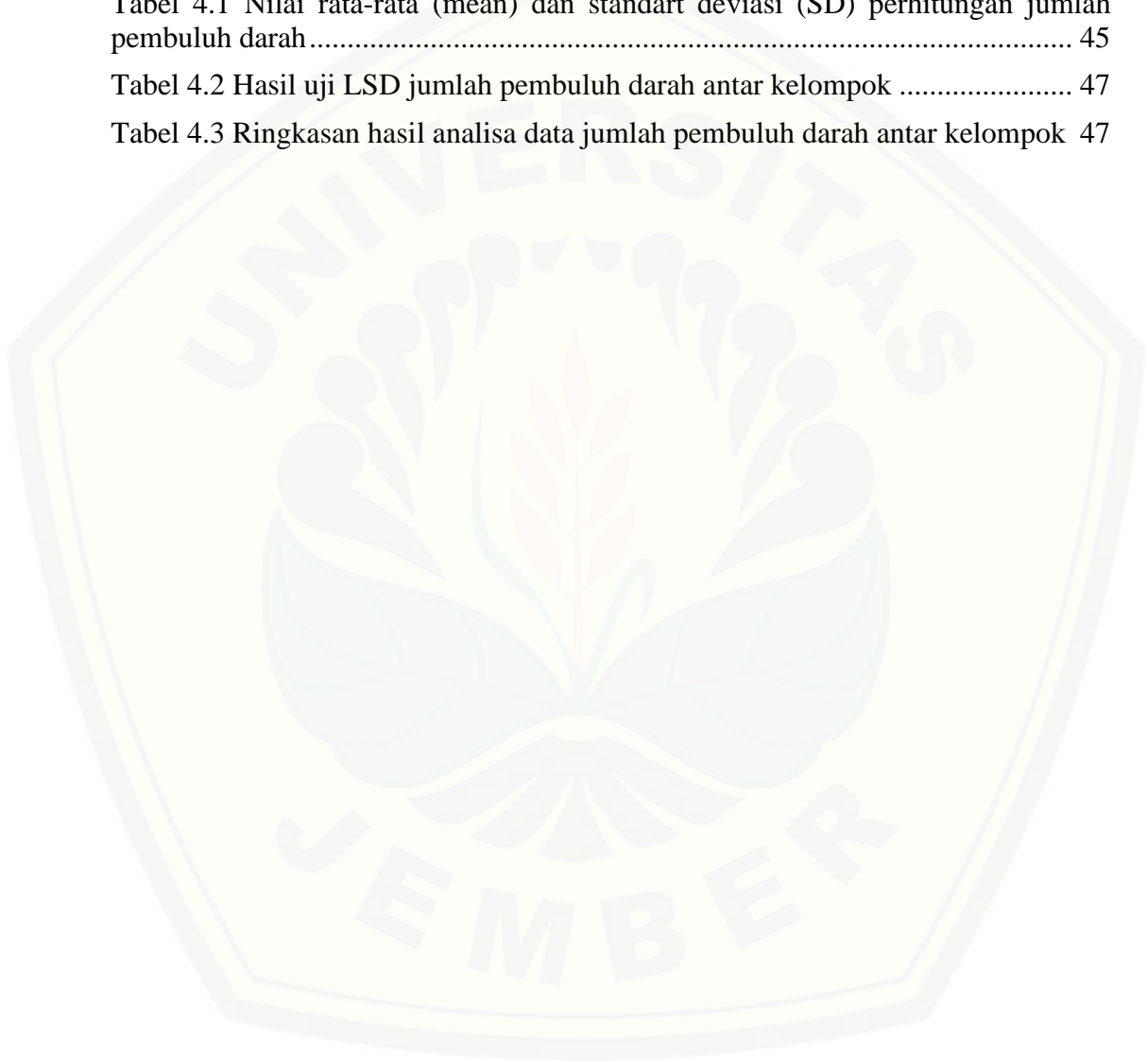
	Halaman
HALAMAN COVER	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBING	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Pencabutan Gigi	4
2.1.1 Indikasi dan Kontraindikasi Pencabutan Gigi	4
2.1.2 Komplikasi Pencabutan Gigi	5
2.2 Faktor yang Mempengaruhi Proses Penyembuhan Luka	5
2.3 Proses Penyembuhan Luka	7
2.3.1 Fase Hemostatis dan Koagulasi	7
2.3.2 Fase Inflamasi	8
2.3.3 Fase Proliferasi	10
2.3.4 Fase Remodeling	12
2.4 Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi	12
2.5 Neovaskularisasi	13
2.5.1 Pembuluh Darah	16
2.6 Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i> L.)	19

2.6.1 Deskripsi dan Taksonomi Kopi Arabika (<i>Coffea arabica l.</i>)	19
2.6.2 Kandungan Kulit Kopi Arabika.....	20
2.7 Pengaruh Kulit Kopi Arabika Terhadap Proses Penyembuhan Luka	23
2.8 Kerangka Konsep Penelitian	27
2.8.1 Penjelasan Kerangka Konsep	29
2.9 Hipotesis	30
BAB 3. METODE PENELITIAN	31
3.1 Jenis Penelitian	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.2.1 Tempat Penelitian	31
3.2.2 Waktu Penelitian.....	31
3.3 Variabel Penelitian	31
3.3.1 Variabel Bebas	31
3.3.2 Variabel Terikat	31
3.3.3 Variabel Terkendali	32
3.4 Definisi Operasional Penelitian	32
3.4.1 Bubuk kulit Kopi Arabika	32
3.4.2 Pencabutan Gigi	32
3.4.3 Neovaskularisasi	32
3.5 Sampel, Besar Sampel, dan Kriteria Sampel Penelitian	33
3.5.1 Jenis Sampel	33
3.5.2 Besar Sampel	33
3.5.3 Kriteria Sampel.....	33
3.6 Alat dan Bahan	33
3.6.1 Alat Penelitian	33
3.6.2 Bahan	34
3.7 Konversi Penghitungan Dosis	35
3.7.1 Dosis Bubuk Kulit Kopi Arabika	35
3.7.2 Dosis Ketamin	35
3.8 Prosedur Penelitian	35
3.8.1 Identifikasi Tanaman dan Pembuatan Kode Etik	35
3.8.2 Persiapan Hewan Coba	36
3.8.3 Pembuatan Bubuk Kulit Kopi Arabika.....	36
3.8.4 Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Coba	36

3.8.5 Tahap Pembuatan Sediaan.....	37
3.8.6 Tahap Pengamatan dan Perhitungan Jumlah Pembuluh Darah	40
3.8.7 Analisis Data.....	40
3.9 Alur Penelitian	41
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Data Hasil Penelitian	42
4.2 Analisis Data	46
4.3 Pembahasan	48
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan kulit kopi arabika	20
Tabel 3.1 Tabel Konversi Dosis (Laurence, 2008)	62
Tabel 4.1 Nilai rata-rata (mean) dan standart deviasi (SD) perhitungan jumlah pembuluh darah.....	45
Tabel 4.2 Hasil uji LSD jumlah pembuluh darah antar kelompok	47
Tabel 4.3 Ringkasan hasil analisa data jumlah pembuluh darah antar kelompok	47



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pembuluh darah dan limfatik pada jaringan adiposa	17
Gambar 2.2 Vena sedang dengan adanya lipatan katup yang ditunjuk oleh anak panah.....	24
Gambar 2.3 Dinding pembuluh darah vena besar.....	24
Gambar 2.4 Kopi Arabica (<i>Coffea Arabica L.</i>).....	19
Gambar 2.6 Gambaran metabolisme dan konjugasi flavonoid dalam tubuh.....	26
Gambar 4.1 Gambaran histologi soket gigi pasca pencabutan dengan pewarnaan <i>Haematoxilin-eosin</i> menggunakan optilab yang terhubung pada mikroskop binokuler pada perbesarab 40X (A), gambaran histologis pembuluh darah dengan perbesaran 400X (B).	42
Gambar 4.2 Histrogram jumlah rata-rata pembuluh darah pada kelompok kontrol dan perlakuan pada soket pasca pencabutan gigi.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Perhitungan Besar Sampel.....	60
Lampiran B. Dosis Bubuk Kulit Kopi Arabika.....	60
Lampiran C. Dosis Ketamin.....	61
Lampiran D. Tabel Konversi Dosis	62
Lampiran E. Surat Identifikasi Tanaman	63
Lampiran F. Kode Etik.....	64
Lampiran G. Alat dan Bahan	65
Lampiran H. Gambar Pembuatan Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika dan Perlakuan Hewan Coba	71
Lampiran I. Gambaran Histologis.....	68
Lampiran J. Hasil Perhitungan Pembuluh Darah.....	69
Lampiran K. Analisis Data.....	77

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pencabutan gigi atau ekstraksi gigi merupakan salah satu tindakan yang sering dilakukan oleh dokter gigi, tindakan tersebut dilakukan dengan cara mengeluarkan gigi dari soket tulang alveolar (Rilly dkk., 2012). Pencabutan gigi dapat menimbulkan trauma pada jaringan lunak dan jaringan keras gigi (Gordon, 2013). Pada pencabutan gigi tersebut dapat terjadi komplikasi seperti perdarahan yang berkepanjangan pada penderita *systemic disease* yang dapat menghambat proses penyembuhan (Priana, 2013; Eida, 2011).

Setelah terjadi luka tubuh merespon dengan pergantian sel (Tarigan, 2007). Proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase yaitu fase hemostasis dan koagulasi, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Pada penyembuhan luka terdapat beberapa hal penting dalam proses regenerasi berupa kecukupan sel, pembuluh darah, faktor pertumbuhan dan *scaffold*. Neovaskularisasi merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru berupa tunas-tunas yang terbentuk dari pembuluh darah yang akan berkembang menjadi percabangan baru pada jaringan luka, proses ini terjadi pada fase proliferasi. Fase proliferasi ini sangat penting karena selain terjadi pembentukan pembuluh darah baru juga terjadi re-epitelisasi, pembentukan jaringan granulasi, dan pembentukan matriks ekstraseluler (Schreml *et al*, 2010). Pembentukan pembuluh darah baru ini terbentuk optimal pada hari ke-3 sampai hari ke-7 dan menurun pada hari ke-10 pasca terjadinya luka yang dipengaruhi oleh beberapa sitokin dan *growth factors* yang penting diantaranya adalah *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF) yang memiliki kemampuan untuk menginduksi semua tahap yang diperlukan untuk pembentukan pembuluh darah (Reinke, 2012; Adair dan Montani, 2012). Proses penyembuhan luka juga dapat terhambat karena adanya faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik dapat berupa hipoksia, dehidrasi, eksudat, benda asing, dan trauma berulang. Sedangkan faktor ekstrinsik berupa

penatalaksanaan luka yang kurang tepat dan pengaruh terapi yang merugikan (Clarke, 2000).

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang memanfaatkan bahan alam sebagai salah satu bahan yang berpotensi mempercepat penyembuhan luka dan lebih aman dikonsumsi (Pramono, 2002). Salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan adalah kopi. Konsumsi kopi di dunia paling banyak sekitar 70% berasal dari kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) (Rahardjo, 2017). Pada saat ini, kulit buah kopi arabika dianggap sebagai limbah dan tak banyak digunakan, namun beberapa kalangan memanfaatkan limbah kulit kopi arabika ini sebagai bahan dasar pupuk kompos dan pakan ternak (Azmi dan Gunawan, 2006). Kulit buah kopi arabika menurut penelitian Esquivel dan Jimenez (2012) serta Murthy dan Naidu (2012) mengandung banyak senyawa kimia yaitu kafein dan polifenol sebagai antioksidan dan antibakteri. Senyawa polifenol meliputi flavonoid, asam klorogenat, dan tannin. Flavonoid bekerja menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu pada jalur siklooksigenase sehingga proses inflamasi lebih singkat. Disamping itu flavonoid juga mampu mengganggu keutuhan membran sel bakteri (Kurniawati, 2005). Flavonoid mampu meningkatkan hormon pertumbuhan VEGF (*Vascular Endotelial Growth Factor*) yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru yang dibutuhkan saat proses penyembuhan luka sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat (Li, Chen & Kirsner, 2007). Selain itu, tannin juga dapat meningkatkan ekspresi VEGF dalam pembentukan pembuluh darah baru (Li, 2011).

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti ingin mengetahui potensi bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) memiliki potensi terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar jantan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum:

Mengetahui potensi bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus:

Membandingkan jumlah pembuluh darah pada soket gigi kelompok tikus wistar yang diberi bubuk kulit kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) dengan kelompok tikus wistar yang tidak diberi bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) setelah dilakukan pencabutan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1.4.1 Diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang potensi bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar jantan.

1.4.2 Sebagai dasar pengembangan dan pemanfaatan bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) yang memiliki potensi terhadap peningkatan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar jantan sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi merupakan suatu tindakan pembedahan yang melibatkan jaringan tulang dan jaringan lunak dari rongga mulut, tindakan tersebut dibatasi oleh bibir, pipi dan terdapat faktor yang dapat mempersulit dengan gerakan lidah dan rahang bawah (Zakia dkk., 2016). Tindakan ini merupakan suatu proses pengeluaran gigi dari alveolus, dimana pada gigi tersebut sudah tidak dapat dilakukan perawatan lagi. Tindakan ini merupakan hal yang biasa dilakukan dengan prosedur rutin pada pasien, oleh karena pencabutan gigi merupakan cara termudah dan terbaik untuk menghilangkan sakit gigi apabila gigi tersebut tidak dapat dipertahankan lagi (Suharti, 2006).

2.1.1 Indikasi dan Kontraindikasi Pencabutan Gigi

Menurut Datarkar (2007), indikasi dan kontraindikasi pasca pencabutan gigi antara lain:

Indikasi:

- a. Kelainan periodontal
- b. Kelainan apikal
- c. Kelainan pulpa
- d. Alasan ortodontik
- e. Karies yang parah
- f. Impaksi
- g. *Supernumerary teeth*
- h. Fraktur akar
- i. Pertimbangan prostetik
- j. Estetik
- k. Pertimbangan ekonomi

Kontraindikasi:

- a. Diabetes tidak terkontrol
- b. Hipertensi

- c. Kehamilan
- d. Kelainan darah
- e. Pasien kompromis medis

2.1.2 Komplikasi Pencabutan Gigi

Dalam melakukan tindakan pencabutan gigi akan dijumpai beberapa masalah kesehatan yang sama dan terdapat pada masing-masing pasien pencabutan gigi. Hal demikian yang akan menjadi faktor resiko terjadinya komplikasi pencabutan gigi. Beberapa faktor resiko yang biasanya menjadi penyebab komplikasi pencabutan gigi antara lain perdarahan pada penderita *systemic disease* seperti diabetes melitus dan gangguan koagulasi darah, umur pasien, keadaan akar gigi, dan adanya gangguan pada sendi temporomandibula. Komplikasi akibat pencabutan gigi dapat terjadi karena berbagai faktor dan bervariasi pula dalam hal yang ditimbulkannya. Komplikasi dapat digolongkan menjadi intraoperatif, segera sesudah pencabutan dan jauh setelah pencabutan. Komplikasi yang sering ditemui pada pencabutan gigi antara lain perdarahan, pembengkakan, rasa sakit, fraktur, dan dislokasi mandibula (Chandra, 2014; Eida, 2011). Penelitian lain yang dilakukan oleh Priana (2013), mengatakan komplikasi setelah pencabutan gigi yang tertinggi yaitu fraktur mahkota dan fraktur akar.

2.2 Faktor yang Mempengaruhi Proses Penyembuhan Luka

Menurut Lawler (2002), faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka yaitu:

- a. Umur: Proses penyembuhan luka pada orang muda lebih cepat dibandingkan pada orang tua. Proses penuaan dapat mengakibatkan penurunan perbaikan sel sehingga menghambat penyembuhan luka.
- b. Penggunaan pil kontrasepsi: Jika seorang wanita mengkonsumsi pil kontrasepsi dan dia melakukan pencabutan gigi maka kemungkinan terjadinya *dry socket* akan meningkat akibat tingginya level estrogen.
- c. Merokok: Merokok memperlambat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Produk-produk toksik yang dihasilkan oleh rokok dapat

menurunkan suplai darah pada area luka sehingga menyebabkan iskemi jaringan.

- d. Infeksi bakteri: Pada kasus dimana terjadi infeksi, proses penyembuhan luka akan terhambat dan memerlukan waktu yang lebih lama untuk dapat kembali normal. Hal ini disebabkan karena bakteri dan endotoksinya dapat menyebabkan pemanjangan peningkatan sitokin pro-inflamasi, interleukin-1 (IL-1) dan TNF- α , sehingga memperpanjang fase inflamasi.
- e. Kebersihan mulut: Setelah dilakukan pencabutan gigi, area disekitar soket yang luka harus terjaga kebersihannya. Jika ada makanan yang terselip di sekitar soket tersebut maka dapat menjadi tempat berkembangnya bakteri patogen sehingga dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka.
- f. Obat-obatan: Beberapa obat-obatan seperti kortikosteroid dan obat-obat *immunosupresif* lainnya dapat memperlambat proses penyembuhan luka. Konsumsi aspirin juga dapat memperpanjang proses penyembuhan luka pada pasien penderita penyakit jantung. Pemberian steroid dalam jangka waktu yang berkepanjangan dapat menekan fungsi fibroblas dan kolagen.

Selain itu, terganggunya penyembuhan luka dibagi menjadi dua faktor yaitu faktor instrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor instrinsik dapat berupa hipoksia, dehidrasi, eksudat, benda asing, dan trauma berulang. Sedangkan faktor ekstrinsik berupa penatalaksanaan luka yang kurang tepat dan pengaruh terapi yang merugikan. Adanya hipoksia menunjukkan suplai darah yang tidak adekuat pada luka, mengingat darah membawa faktor-faktor penting pada proses penyembuhan luka (Clarke, 2000). Dehidrasi dapat menyebabkan gangguan pada proses penyembuhan luka pada saat sel berproliferasi dan bermigrasi, dehidrasi yang berlebihan dapat menyebabkan fibrosis (Morison, 2004). Timbulnya eksudat yang berlebihan akan menyebabkan jaringan-jaringan baru yang terbentuk ikut terkelupas sehingga fase inflamasi menjadi berkepanjangan, selain itu timbulnya trauma yang berulang juga dapat mengganggu penyembuhan luka karena dapat merusak pembuluh darah baru yang terbentuk sehingga akan kembali ke fase inflamasi (Morison, 2004).

2.3 Proses Penyembuhan Luka

Setiap gangguan jaringan pada struktur anatomi yang normal dengan kehilangan fungsi berturut-turut dapat digambarkan sebagai luka. Cidera didefinisikan sebagai luka terbuka sedangkan luka dalam atau tertutup menggambarkan pecahnya organ dan jaringan bagian dalam dengan kulit yang masih utuh (Reinke, 2012). Penyembuhan luka merupakan kemampuan yang dimiliki oleh tubuh untuk menghilangkan atau menghambat infeksi yang disebabkan oleh mikroba dengan tujuan untuk mempertahankan keutuhan jaringan (Miloru, 2004). Proses penyembuhan luka juga merupakan serangkaian proses yang dinamik dan teratur dari mekanisme seluler dan molekuler yang dimulai langsung setelah terjadinya luka dan mungkin berlangsung selama bertahun-tahun. Penyembuhan luka secara normal tampak sangat kompleks, dengan melibatkan sel radang dan faktor-faktor pertumbuhan yang saling mempengaruhi pada setiap fase penyembuhan (Harper, 2014).

Proses penyembuhan luka dapat dibagi menjadi tiga hingga lima fase yang terjadinya secara tumpang tindih atau bersamaan (Reinke, 2012).

2.3.1 Fase Hemostatis dan Koagulasi

Tahap pertama penyembuhan luka fisiologis yaitu hemostasis dan pembentukan matriks luka sementara yang terjadi segera setelah cedera dan akan selesai setelah beberapa jam. Fase ini menginisiasi terjadinya proses inflamasi dan perekrutan banyak sel serta faktor-faktor pertumbuhan untuk proses penyembuhan. Pada saat jaringan terluka, pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan pendarahan, reaksi tubuh pertama sekali adalah berusaha menghentikan pendarahan dengan mengaktifkan faktor koagulasi intrinsik (agregasi trombosit diaktifkan oleh kolagen yang terpapar) dan ekstrinsik (faktor-faktor pembekuan dari jaringan yang terluka), yang mengarah ke agregasi platelet dan formasi clot vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang putus (retraksi) dan reaksi haemostasis. Luka juga akan dibersihkan untuk menghilangkan mikroorganisme dan antigen (Reinke, 2012).

Pada saat yang sama terjadi vasokonstriksi selama 5 sampai 10 menit, yang dipicu oleh trombosit untuk mengurangi kehilangan darah dan mengisi celah

jaringan dengan bekuan darah yang terdiri dari sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan. Reaksi haemostasis akan terjadi karena darah yang keluar dari kulit yang terluka akan berkontak dengan kolagen dan matriks ekstraseluler, hal ini akan memicu pengeluaran platelet atau dikenal juga dengan trombosit mengekspresi glikoprotein pada membran sel sehingga trombosit tersebut dapat beragregasi menempel satu sama lain dan membentuk bekuan darah (Stahle, 2016). Selain itu, bekuan darah juga mengandung molekul fibrin, fibronektin, vitronektin dan trombospondin. Bentuk matriks sementara dan bekuan darah berfungsi sebagai struktur *scaffold* untuk terjadinya migrasi sel-sel radang, keratinosit, fibroblas, sel-sel endotel serta sebagai penampung faktor pertumbuhan (Harper, 2014).

Vasokonstriksi kemudian diikuti dengan terjadinya vasodilatasi di mana terjadi migrasi leukosit dan sel trombosit ke jaringan luka yang telah membentuk scaffold tadi. Baik sel trombosit dan sel leukosit melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan untuk mengaktifkan proses inflamasi. ($IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, dan $TNF-\alpha$), menstimulasi sintesis kolagen ($FGF-2$, $IGF-1$, $TGF-\beta$), mengaktifkan perubahan fibroblas menjadi miofibroblas ($TGF-\beta$), memulai terjadinya angiogenesis ($FGF-2$, $VEGF-A$, $HIF-1$, $TGF-\beta$) dan mendukung proses terjadinya re-epitelisasi (EGF , $FGF-2$, $IGF-1$, $TGF-$) (Reinke, 2012). Mediator ini sangat dibutuhkan pada penyembuhan luka untuk memicu penyembuhan sel, diferensiasi dan mengawali pemulihan jaringan yang rusak (Werner S, 2003).

2.3.2 Fase Inflamasi

Fase inflamasi terjadi selama fase hemostasis dan koagulasi dan dapat dibagi menjadi dua fase yaitu fase awal dengan adanya neutrofil dan fase akhir dengan adanya bentukan dari monosit. Tahap awal dimulai dengan membersihkan debris, peningkatan permeabilitas vaskular, sekresi sitokin, agregasi platelet. Tahap inflamasi dapat terjadi pada hari ke-1 sampai hari ke-3 dan berlangsung sampai hari ke-6 (Oliviera G dkk, 2016).

Neutrophil akan mendominasi dalam hitungan menit hingga beberapa jam fase inflamasi untuk mengeliminasi etiologi infeksi, neutrophil mengalami puncaknya pada 24 jam pertama setelah tercadinya cedera. Fungsi neutrofil sangat

penting dalam beberapa hari pertama setelah cedera karena kemampuannya dalam memfagositosis dan sekresi protease untuk membunuh bakteri lokal dan membantu menurunkan jaringan nekrotik. Selain itu, neutrofil bertindak sebagai *chemoattractants* untuk sel-sel lain yang terlibat dalam fase inflamasi. Neutrofil melepaskan mediator seperti TNF- α , IL- β dan IL-6 untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Selanjutnya, neutrofil memulai debridemen dengan melepaskan zat antimikroba yang sangat aktif (peptida kationik dan eikosanoid) dan proteinase (elastase, cathepsin G, proteinase 3 dan aktivator plasminogen tipe urokinase). Dengan adanya neutrofil maka dimulai respon peradangan yang ditandai dengan *cardinal symptoms*, yaitu tumor, calor, rubor, dolor dan *functio laesa*. Setelah melaksanakan fungsi fagositosis, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag atau mati (Landen et al., 2016).

Sekitar 3 hari setelah cedera monosit akan menjadi makrofag saat keluar dari mikrosirkulasi melalui mediasi *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) dan akan memasuki zona cedera serta mendukung proses yang sedang berlangsung dengan melakukan fagositosis patogen dan sekresi faktor pertumbuhan, kemokin dan sitokin. Respon inflamasi terhadap cedera sangat penting untuk memasok faktor pertumbuhan dan sinyal sitokin yang bertanggung jawab untuk pergerakan sel dan jaringan yang sangat penting untuk mekanisme perbaikan selanjutnya. Makrofag memiliki banyak fungsi termasuk pertahanan inang, promosi dan resolusi inflamasi, penghapusan sel apoptosis dan dukungan proliferasi sel dan pemulihan jaringan setelah cedera. Selain fungsi imunologisnya sebagai sel yang mempresentasikan antigen dan fagosit selama perbaikan luka, makrofag diduga memainkan peran integral dalam respons penyembuhan melalui sintesis berbagai faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- β 1), *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Hepatosit Growth Factor* (HGF), dan *Insulin Like Growth Factor* (IGF-I) yang mendukung proliferasi sel dan sintesis molekul matriks ekstraseluler (ECM) oleh sel kulit (Harper, 2014).

2.3.3 Fase Proliferasi

Pada fase proliferasi (sekitar 3-21 hari setelah cedera) fokus utama dari proses penyembuhan terletak pada menutupi permukaan luka, pembentukan jaringan granulasi dan mengembalikan jaringan pembuluh darah (Oliviera G, 2016).

a. Pembentukan matriks ekstraseluler

Dua sampai tiga hari setelah penyembuhan luka, fibroblas bermigrasi ke daerah luka dan memproduksi kolagen. Jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen tersebut akan membentuk matriks ekstraseluler. Terjadinya penumpukan kolagen tersebut menyebabkan integritas kulit muncul kembali. Pembentukan kolagen membutuhkan hidroksilasi residu prolin dan lisin, sehingga proses ini membutuhkan oksigen, besi, dan vitamin C (Miloró, 2004).

b. Re-epitelisasi

Proses ini membutuhkan proliferasi, diferensiasi, migrasi keratinosit. Di bawah kendali pengaturan sitokin seperti IFN- γ dan TGF- β , sintesis kolagen, fibronektin, dan substansi dasar lainnya yang diperlukan untuk penyembuhan luka oleh fibroblas merupakan dasar dari matriks baru jaringan ikat yang berfungsi untuk penutupan celah jaringan dan pemulihan kekuatan mekanik luka. Selanjutnya, sintesis kolagen meningkat di seluruh luka, sementara proliferasi fibroblast menurun berturut-turut, menyesuaikan keseimbangan antara sintesis dan degradasi ECM. Proses reepitelisasi dilakukan oleh keratinosit lokal di tepi luka dan oleh sel induk epitel dari folikel rambut atau kelenjar keringat. Proses ini diaktifkan dengan memberi sinyal jalur sel epitel dan nonepitel di tepi luka yang melepaskan segudang sitokin dan faktor pertumbuhan yang berbeda seperti EGF, KGF, IGF-1, dan NGF (Reinke, 2012).

Pada tepi luka, lapisan single layer sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Saat bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk

tonjolan sitoplasma yang panjang, kemudian akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Keratinosit mengeluarkan kolagenase yang akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Oliviera G, 2016).

c. Neovaskularisasi

Pelepasan faktor pertumbuhan menginduksi migrasi dan proliferasi sel endotel yang akhirnya menyebabkan terbentuknya pembuluh darah baru atau neovaskularisasi. Pembuluh darah baru yang terbentuk kemudian menembus matriks fibrin luka dan membentuk jejaring pembuluh darah. Jejaring pembuluh darah tersebut kemudian membentuk jaringan granulasi (Landen et al., 2016).

d. Pembentukan Jaringan Granulasi

Langkah terakhir dalam fase proliferasi adalah pengembangan jaringan granulasi. Pada saat yang sama fase remodelling sudah dimulai. Sebagai jaringan transisi, ia menggantikan matriks luka sementara berdasarkan fibrin / fibronectin dan mungkin menghasilkan bekas luka pada saat maturasi. Lebih lanjut, ini ditandai dengan kepadatan dari fibroblas, granulosit, makrofag, kapiler, dan ikatan kolagen yang terorganisir secara longgar. Karena jumlahnya yang tinggi ini disebut jaringan granulasi. Selain itu, karena angiogenesis belum sepenuhnya selesai, jaringan ini sangat vaskular. Sebagai hasilnya muncul bentuk kemerahan dan mungkin mudah terjadinya trauma. Namun, sel yang mendominasi dalam fase ini adalah fibroblast, yang mempunyai fungsi yaitu memproduksi kolagen dan zat ECM (mis. Fibronectin, glycosaminoglycans, proteoglycans dan asam hialuronat). Pembentukan ECM merupakan langkah penting lainnya karena memberikan *scaffold* untuk adhesi sel dan secara kritis mengatur dan mengatur pertumbuhan, pergerakan dan diferensiasi sel di dalamnya (Harper, 2014).

Pada akhir fase ini jumlah fibroblas yang matang berkurang oleh karena terjadinya diferensiasi myofibroblast dan diakhiri dengan apoptosis berturut-turut (Reinke, 2012).

2.3.4 Fase Remodeling

Fase remodeling berlangsung pada hari ke-21 hingga satu tahun setelah terjadinya luka. Fase ini merupakan tahap yang terjadi paling lama dalam proses penyembuhan luka. Fase ini ditandai dengan terjadi deposisi kolagen. Pembentukan jaringan granulasi berhenti melalui apoptosis sel. Luka yang matang, oleh karena itu, ditandai sebagai avaskular serta aselular. Selama pematangan luka, komponen ECM mengalami perubahan tertentu. Kolagen tipe III yang diproduksi pada fase proliferasi sekarang digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat dengan bantuan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag & sel endotel (Gurtner GC, 2007; T Velnar, 2009). Jenis kolagen ini berorientasi pada bundel paralel kecil, oleh karena itu berbeda dari kolagen keranjang-menenuh pada dermis sehat. Kemudian myofibroblast menyebabkan kontraksi luka dengan perlekatan multipel pada kolagen dan membantu mengurangi permukaan bekas luka yang berkembang. Proses angiogenik berkurang, aliran darah luka menurun, dan aktivitas metabolisme luka akut melambat dan akhirnya berhenti. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya (Oliviera G, 2016).

2.4 Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Ekstraksi gigi menyebabkan soket terisi oleh darah. Pada tahap awal penyembuhan luka yaitu terjadi proses pembekuan darah, pembuluh darah yang rusak secara perlahan-lahan akan ditutupi oleh jaringan fibrin yang terbentuk. Pada saat yang sama terjadi proses inflamasi, rangsangan seperti cedera atau infeksi memicu pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti leukotrien, prostaglandin, dan histamin (Meta dan Yuniarti, 2016). Fase inflamasi diawali dengan terjadinya vasokonstriksi yang berlangsung cepat yang ditandai dengan migrasi neutrofil pada daerah luka dan memfagosit jaringan nekrotik.

Vasokonstriksi akan digantikan oleh terjadinya vasodilatasi, pengikatan mediator pada reseptornya di sel endotel juga akan menyebabkan vasodilatasi, kontraksi sel endotel, dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang ditandai dengan migrasi leukosit dan pembentukan lapisan fibrin. Monosit akan menjadi makrofag saat keluar dari mikrosirkulasi yang juga berfungsi sebagai fagositosis (Topazian dan Goldberg, 2002).

Proliferasi epitel pada bekuan darah akan terjadi mulai hari ketiga setelah dilakukan ekstraksi gigi. Pada saat yang bersamaan juga terjadi proliferasi fibroblas yang berasal dari dinding tulang alveolar dan akan menyebar masuk ke dalam bekuan darah. Terjadinya proliferasi fibroblas yang meningkat dan jumlah yang tinggi disebut juga sebagai jaringan granulasi (Topazian dan Goldberg, 2002).

Perbaikan awal jaringan telah selesai pada saat bekuan darah mengandung benang-benang fibrin telah dicerna oleh enzim didalam jaringan. Osteoklas akan terakumulasi sepanjang *alveolar bone crest* dan mengatur resorpsi *crest*. Pada daerah bekas ligamen priodontal akan terjadi proses angiogenesis atau neovaskularisasi. *Tensile strength* akan terus meningkat. Osteoid memanjang dari alveolar ke bekuan darah dan pada margin kortikal soket alveolar terjadi resorpsi osteoklas. Kemudian akan terjadi fase remodeling yang berlangsung selama beberapa minggu hingga tahun yang ditandai dengan terjadinya deposisi kolagen (Milorio, 2004).

2.5 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. Pembuluh darah yang terbentuk menggantikan pembuluh darah yang lama sehingga mampu mengalirkan darah kembali ke jaringan dan organ yang rusak. Neovaskularisasi akan saling beranastomosis dan membentuk suatu jaringan sirkulasi darah yang padat pada jaringan luka. Proses pembentukan pembuluh darah baru ini terjadi pada fase proliferasi yang dimulai pada hari ke-3 sampai hari ke-21 pasca terjadinya luka

(Schreml *et al*, 2010). Namun, pembentukan pembuluh darah baru ini terbentuk optimal pada hari ke-3 sampai hari ke-7 dan menurun pada hari ke-10 (Adair dan Montani, 2012). Proses ini merupakan proses alami yang penting dan dibutuhkan pada penyembuhan luka untuk mengembalikan aliran darah pada jaringan setelah terjadi luka, selain itu terdapat peningkatan metabolisme di daerah luka yang menyebabkan sel-sel di daerah tersebut membutuhkan suplai nutrisi, sel-sel inflamasi, sitokin, molekul matriks dalam jumlah yang banyak sehingga jaringan yang baru mengalami proses penyembuhan yang lebih efisien. Neurovaskularisasi distimulasi dan diatur oleh berbagai sitokin dan *growth factors* yang kebanyakan dihasilkan oleh sel makrofag, sel fibroblas dan platelet. Beberapa sitokin dan *growth factors* yang penting diantaranya adalah TGF- β , Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Fibroblast Growth Factor (FGF) yang memiliki kemampuan untuk menginduksi semua tahap yang diperlukan untuk pembentukan pembuluh darah (Reinke, 2012; Li, Chen & Kirsner, 2007).

Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses neovaskularisasi berfungsi dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terlibat dalam kerusakan. Pembuluh darah baru yang terbentuk menggantikan pembuluh darah yang rusak (Frisca dkk., 2009). Pada neovaskularisasi, pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler-kapiler atau pembuluh darah kecil disekitar jaringan yang tidak mengalami kerusakan (Kalangi, 2011). Pembuluh darah kapiler terdiri atas sel-sel endotel dan perisit. Kedua jenis sel ini memiliki seluruh informasi genetik untuk membentuk pembuluh darah dan cabang-cabangnya serta seluruh jaring-jaring kapiler (Primadina dkk., 2019),

Pada awal pembentukan pembuluh darah baru terjadi pengikatan faktor-faktor pertumbuhan oleh reseptor yang berada pada sel endotel dari pembuluh darah yang ada, dengan demikian terjadi pengaktifkan sinyal intraseluler. Sel endotel yang diaktifkan akan mengeluarkan enzim proteolitik yang dapat melarutkan lamina basal. Kemudian, sel endotel dapat berkembang biak dan bermigrasi ke dalam luka. Setelah itu, sel-sel endotel melepaskan matriks metaloproteinase di bagian awal proliferasi, melisiskan jaringan di sekitarnya. Bentuk baru terbangun dalam bentuk kanal tubular kecil yang saling

berhubungan satu sama lain membentuk *loop* pembuluh darah. Setelah itu, pembuluh-pembuluh baru berdiferensiasi ke dalam arteri dan vena dan menjadi matang dengan stabilisasi yang lebih lanjut dari dinding pembuluh darah melalui perekrutan *pericytes* dan sel otot polos. Akhirnya, aliran darah awal menyelesaikan proses neovaskularisasi. Proses neovaskularisasi memiliki pola, waktu dan bentuk yang berbeda tergantung ketebalan luka. Pada awalnya pembuluh darah membentuk cincin di bagian dalam dari pembuluh darah tersebut yang diatur secara melingkar di margin luka diikuti bagian luar yang diatur secara radial pembuluh darah akan memasok bagian dalam. Karena desainnya pembuluh darah ini mirip dengan matahari, keadaan ini juga disebut '*Sola cutis se reficientis*'. Ketika penutupan luka berlanjut, cincin vaskular bagian dalam menyusut, menghasilkan hilangnya cincin pembuluh darah sepenuhnya. Secara radial pembuluh saling berhubungan satu sama lain dan membentuk jaringan vaskular baru (Reinke, 2012).

Pembentukan pembuluh darah baru biasanya terlihat berwarna merah (eritem) karena telah terbentuk kapiler-kapiler di daerah itu. Selama neovaskularisasi, sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan yang terlibat antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoetin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). Setelah pembentukan jaringan cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati dalam dengan proses apoptosis. (Primadina dkk., 2019)

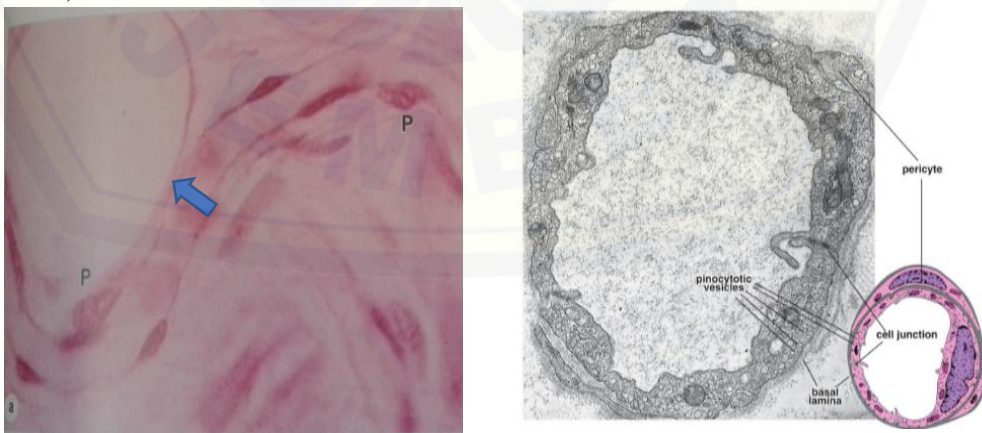
Pembentukan pembuluh darah baru meliputi urutan peristiwa yang pertama yaitu terdapat degradasi lokal lamina basal pada kapiler yang telah ada, migrasi sel-sel endotel ke tempat pertumbuhan baru, proliferasi dan diferensiasi untuk membentuk kuncup kapiler, penyusunan kembali sel-sel endotel untuk membentuk lumen, anastomosis kuncup-kuncup yang berdekatan untuk membentuk jalinan pembuluh darah, pengaliran darah melalui pembuluh darah baru (Primadina dkk., 2019).

2.5.1 Pembuluh Darah

Pembuluh darah adalah bagian dari sistem sirkulasi yang mengangkut darah ke seluruh tubuh. Komposisi dari dinding pembuluh darah adalah extracellular matrix (ECM) yang mempunyai kandungan elastin, kolagen, dan *glycosaminoglycans*. Dinding pembuluh darah terdiri dari tiga lapisan utama yaitu tunika eksterna atau *adventisia*, tunika media dan tunika intima. Lapisan terdalam adalah tunika intima yang terdiri dari epitel selapis gepeng atau endotel, dan jaringan ikat subendotel dibawahnya. Lapisan tengah adalah tunika media, terdiri dari serat otot polos. Otot polos pada tunika media juga menghasilkan matriks ekstraselular. Lapisan terluar adalah tunika *adventisia* yang terdiri atas jaringan penyambung dengan serabut-serabut elastin. Batas antara tunika intima dan tunika media disebut lamina elastika interna, dan batas antara tunika media dan tunika *adventisia* adalah lamina elastika externa (Eroschenko, 2010).

a. Pembuluh Darah Kapiler

Pembuluh darah kapiler adalah pembuluh darah yang memiliki ukuran paling kecil. Lumennya hanya cukup untuk satu atau paling banyak dua eritrosit dengan dinding yang terdiri dari selapis tipis sel endotel. Jika terpotong secara memanjang maka kapiler akan tampak sebagai pembuluh panjang yang dibatasi oleh sel endotel saja dengan inti pipih. Ada dua macam kapiler yaitu *continous cappilaries* dan *fenestrated capillary* (Wonodirekso, 2010).



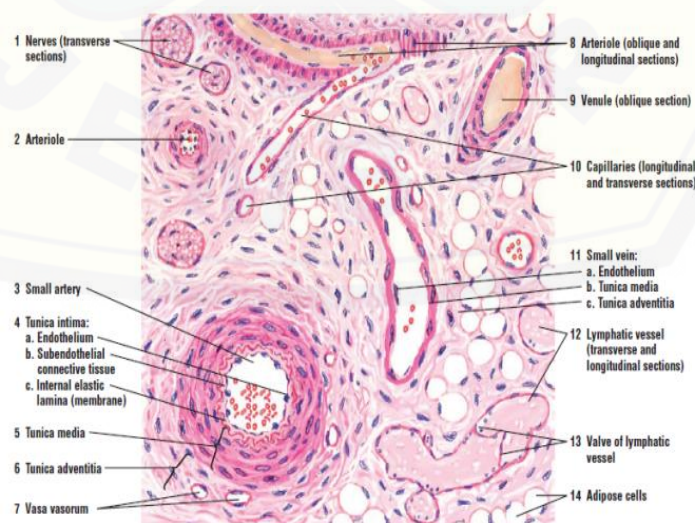
Gambar 2.1 Pembuluh darah kapiler dengan selapis tipis endotel (Sintscovsk dkk, 2012)

b. Pembuluh Darah Arteri

Arteriol adalah pembuluh arteri yang berukuran paling kecil yang umumnya memiliki lumen bundar atau agak lonjong. Tunika intimanya terdiri atas selapis tipis endotel. Bagian bawah dari lapisan endotel terdapat lapisan tambahan yaitu tunika elastika interna yang terdiri atas serta serat elastin yang berkelok-kelok melingkari dinding pembuluh. Beberapa lapis serat otot polos yang melingkari dinding pembuluh menyusun tunika medianya (Wonodirekso, 2010).

Arteri sedang termasuk tipe muskuler dengan Tunika intima terdiri atas selapis sel endotel dengan jaringan ikat longgar yang tipis di bawahnya. Sel endotel berjajar mengikuti bentuk tunika elastika interna yang berkelok mengikuti bentukan dari lumen. Arteri sedang memiliki tunika media yang tebal dan terdiri atas banyak serat otot polos yang tersusun melingkar. Tunika elastika eksternanya nampak jelas namun tidak membentuk lapisan sepadat tunika elastika interna (Wonodirekso, 2010).

Arteri besar atau aorta tidak memiliki lapisan tambahan yang membatasi dindingnya dengan jelas. Tunika internanya tebal dan terdiri atas selapis sel endotel dengan jaringan ikat longgar subendotel yang cukup tebal dibawahnya. Tunika medianya terdiri dari serat elastis yang membentuk lembaran yang diantaranya terdapat berkas otot polos (Wonodirekso, 2010).



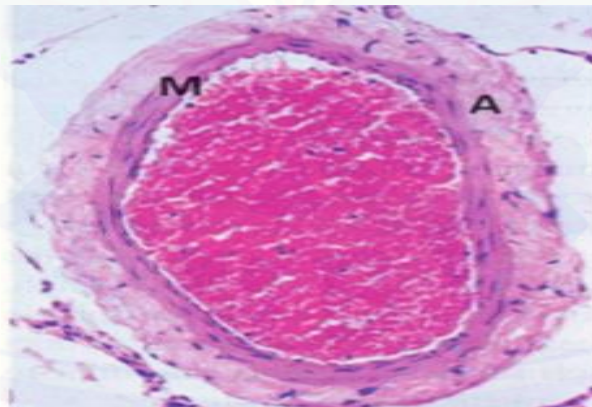
Gambar 2.2 Pembuluh darah dan limfatik pada jaringan adiposa (Eroschenko, 2010)

c. Pembuluh Darah Vena

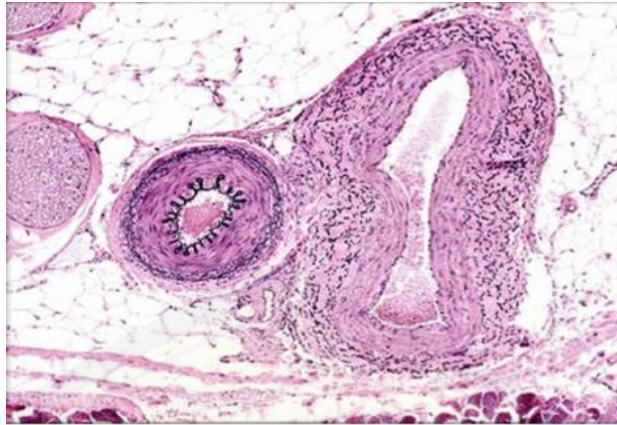
Pembuluh darah vena terdiri dari venula, vena sedang, dan vena besar. Bentuk lumen venula kebanyakan mengarah gepeng atau tidak jarang dindingnya nampak bergelombang. Tunika intima terdiri atas sel endotel. Tunika media merupakan lapisan tipis yang terdiri atas otot polos. Tunika adventisianya relatif lebih tebal (Wonodirekso, 2010).

Vena sedang berdinding lebih tipis daripada arteri sedang. Lumennya jauh lebih lebar dan biasanya bergelombang. Tunika intima sama seperti arteri sedang tetapi tunika elastika interanya tidak ada. Tunika medianya lebih tipis daripada arteri sedang. Tunika elastika eksterna tidak ada sedangkan tunika adventisianya terdiri atas jaringan ikat longgar (Wonodirekso, 2010).

Ciri yang mencolok pada vena besar adalah tunika adventisianya tebal dengan serat-serat otot polos yang tersusun memanjang. Tunika media merupakan lapisan yang tipis, terdiri dari serat-serat otot polos melingkar dan sedikit jaringan ikat yang lebih longgar. Tunika intimanya merupakan bagian endotel dengan sedikit jaringan penyokong. Vena besar umumnya memiliki lamina elastika interna yang tidak begitu berkembang seperti pada arteri (Eroschenko, 2003).

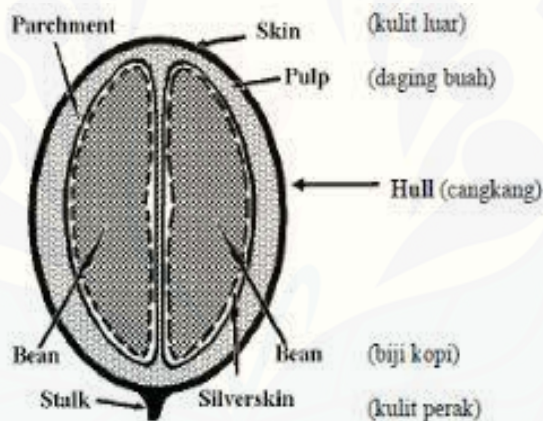


Gambar 2.3 Pembuluh darah vena sedang yang terdiri dari A: tunika eksterna, M: tunika media, I: tunika intima (Redich, 2009).



Gambar 2.4 Pembuluh darah vena dan pembuluh darah arteri pada gambaran histologis dengan pewarnaan HE (Eroschenko, 2010).

2.6 Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.)



Gambar 2.5. Struktur Buah Kopi (Muchtadi, 2010).

2.6.1 Deskripsi dan Taksonomi Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.)

Kopi arabika merupakan tanaman yang dapat tumbuh pada suhu 75 F (23.89 oC). Apabila melebihi suhu tersebut, tanaman menjadi kurang sehat. Semakin dingin dingin suhu pada tempat tersebut kopi arabika akan tumbuh lebih baik. Kopi arabika hidup di daerah dengan ketinggian kurang lebih 850–2000 mdpl. Curah hujan yang dibutuhkan kopi tersebut sebanyak 1250–3000 mm/tahun dengan 1-5 bulan kering (PTPN XII 2013).

Menurut Rahardjo (2012), taksonomi dari kopi arabika (*Coffea arabica* L.) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Tracheobionta* (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Tumbuhan penghasil biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (Tumbuhan berkeping dua)
Sub Kelas	: <i>Asteridae</i>
Ordo	: <i>Rubiales</i>
Famili	: <i>Rubiaceae</i>
Genus	: <i>Coffea</i>
Spesies	: <i>Coffea arabica L.</i>

2.6.2 Kandungan Kulit Kopi Arabika

Kulit buah kopi merupakan salah satu limbah yang dihasilkan dari proses pengolahan kopi. Selama ini, pemanfaatan kulit buah kopi hanya terbatas sebagai pakan ternak dan pupuk. Padahal kulit kopi mengandung banyak zat aktif di dalamnya seperti polifenol, asam klorogenat, dan kafein. Oleh karena itu, diperlukan teknologi pengolahan lain agar kulit buah kopi menjadi lebih bernilai dan bermanfaat (Harry dkk., 2015). Berikut tabel yang berisi kandungan kopi menurut beberapa penelitian:

Tabel 2.1 Kandungan kulit kopi arabika dalam 100g

	(Murthy and Naidu, 2012b)	(Murthy and Naidu, 2012a)	(Franca and Oliveira, 2009)	(Pandey et al., 2000)
Chlorogenic acid	2.5±0.6	-	-	-
Tannins	-	5.0±2.0	5.0	4.5
Caffeine	-	1.0±0.5	1.0	1.3
Total polyphenols	1.22±0.5 ¹	-	-	-

Penelitian lain yang dilakukan oleh Harry (2015), menyebutkan bahwa warna merah dari kulit kopi diduga mengandung senyawa antioksidan alami seperti antosianin, betakaroten, polifenol dan vitamin C. Kandungan antosianin dan betakaroten dalam bubuk kulit buah kopi arabika merupakan pigmen warna berfungsi sebagai antioksidan yang tinggi (Prasetyo, 2015). Kandungan vitamin C dalam bubuk kulit buah kopi arabika berfungsi sebagai antioksidan yang bekerja dalam cairan ekstraseluler karena memiliki sifat kelarutan yang tinggi dalam air.

Vitamin C efisien dalam menghambat pembentukan radikal superoksida (Prasetyo, 2015).

a) Kafein

Kafein merupakan senyawa kimia hasil metilasi xanthin dan bermanfaat untuk meningkatkan kerja jantung serta merangsang aktifitas syaraf. Jika kafein ini dikonsumsi dalam jumlah yang berlebihan akan bersifat racun bagi tubuh dengan cara kerja yaitu menghambat mekanisme susunan saraf. Oleh karena itu, penggunaan kafein tidak boleh secara berlebihan. Selain itu aktivitas bakteri juga dapat dihambat oleh kafein dengan cara memperkuat aktivitas lisozim (Ramanaviciene dkk, 2003).

Kafein adalah sebuah *methylxanthine* dan anggota dari grup Alkaloid yang menjadi komponen utama pada kopi dan berbagai jenis makanan lain seperti teh dan coklat. Kafein memiliki potensi untuk mempercepat penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme. Penelitian telah menunjukkan bahwa kafein dapat berperan sebagai antioksidan di dalam tubuh. Saat terjadi cedera jaringan, sel – sel yang rusak akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) pada fase awal penyembuhan luka dimana antioksidan dibutuhkan untuk menghalau radikal bebas dan mempercepat penutupan luka (Barcelos *et al.*, 2014)

Kafein yang terkandung dalam kulit buah kopi arabika berfungsi sebagai pelindung sel imun dalam pengembangan pertahanan tubuh melawan agen infeksi dengan meningkatkan aktivitas sel imun. Dengan adanya kafein sel imun dapat terlindungi dari kerusakan jangka panjang (Weinberg dkk., 2007).

b) Polifenol

Polifenol merupakan antioksidan yang paling melimpah, polifenol dapat ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, sereal, zaitun, kacang kering, coklat dan minuman, seperti teh, kopi, dan anggur. Aktivitas senyawa fenol berasal dari jumlah gugus hidroksil pada cincin benzena. Sebagai antioksidan, polifenol dapat melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif. Studi eksperimental, sangat mendukung peran polifenol dalam pencegahan penyakit kardiovaskular, kanker, osteoporosis, diabetes mellitus dan penyakit neurodegeneratif (Scalbert *et al.*, 2005). Beberapa senyawa dari polifenol mempunyai aktivitas antihipertensi.

Beberapa penelitian juga memperlihatkan bahwa polifenol yang terdapat dalam buah-buahan, sayursayuran, serta minuman mampu menghambat nicotinamida adenine dinucleotida phosphat (NADPH) oksidase melalui penghambatan ACE, peningkatan eNOS-spesifik, dan juga mengubah ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) (Diah, 2015). Polifenol memiliki efek biologis spesifik lainnya seperti penghambatan atau pengurangan berbagai enzim, di antaranya siklooksigenase dan lipooksigenase (Hussain *et al.*, 2005; Sadik *et al.*, 2003).

Menurut Archivio *et al*, kelompok utama polifenol adalah flavonoid, asam fenolik, fenolik alkohol, stilbenes dan lignan. Flavonoid berfungsi sebagai anti inflamasi. flavonoid juga mampu meningkatkan sitokin antiinflamasi sehingga migrasi dan proliferasi sel fibroblas berlangsung lebih cepat (Naba'atin, 2014). Selain itu, permeabilitas serta resistensi pembuluh darah kapiler dapat dijaga oleh flavonoid. Oleh karena itu, flavonoid digunakan dalam keadaan patologis seperti terjadinya gangguan permeabilitas dinding pembuluh darah. Terjadinya kerusakan pembuluh darah kapiler oleh karena radang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler, sehingga darah akan keluar dari kapiler. Kemudian, flavonoid juga mempunyai kemampuan menghambat kerja asam arakhidonat melalui jalur lipooksigenase dan siklooksigenase yang dapat mempercepat proses radang ke tahap proliferasi dan proses penyembuhan menjadi lebih cepat (Kurniawati, 2005).

Menurut Susetya (2013), proliferasi akan cepat terjadi karena adanya kandungan flavonoid, flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan alami. Radikal bebas yang tidak stabil dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel. Antioksidan pada flavonoid mampu menangkap radikal bebas sehingga kerusakan membran sel akan berkurang.

Flavonoid juga dapat berfungsi sebagai antibakteri. Flavonoid mampu membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut sehingga dapat merusak membran sel bakteri. Mekanisme antibakteri senyawa tersebut dalam membunuh mikroorganisme yaitu dengan cara mendenaturasi protein sel. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara fenol dan protein mengakibatkan struktur protein menjadi rusak (Nuria, 2009).

c) Asam Klorogenat

Asam klorogenat termasuk keluarga dari ester yang terbentuk dari gabungan asam kuintat dan beberapa asam trans-sinamat, umumnya caffeic, pcoumaric dan asam ferulat. Asam klorogenat dapat melindungi tumbuhan kopi dari mikroorganisme, serangga dan radiasi UV, sedangkan manfaat asam klorogenat bagi kesehatan manusia yaitu sebagai antioksidan, antivirus, hepatoprotektif, dan berperan dalam kegiatan antispasmodik. Asam klorogenat merupakan antioksidan yang berguna untuk mengurangi efek kerusakan sel akibat radikal bebas dan pendorong metabolisme yang meminimalkan pelepasan glukosa berlebihan dari hati ke dalam darah (Farah, 2012).

Jumlah makrofag dapat dirangsang oleh asam klorogenat, dengan begitu makrofag akan mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin seperti TGF- β , VEGF, FGF, PDGF yang berfungsi membantu mempercepat proses penyembuhan luka. TGF- β memiliki peran dalam neovaskularisasi, re-epitelisasi, dan regenerasi jaringan ikat (Berrientos, 2008)

2.7 Pengaruh Bubuk Kulit Kopi Arabika Terhadap Proses Penyembuhan Luka

Kulit kopi arabika mengandung banyak senyawa salah satu diantaranya adalah polifenol. Flavonoid memiliki struktur difenilpropan ($C_6C_3C_6$) dan merupakan salah satu golongan terbesar dari polifenol yang terdiri dari dua cincin aromatik kemudian dihubungkan dengan 3 atom karbon yang termasuk dalam lingkaran heterosiklik (Archivio *et al.*, 2007). Senyawa polifenol terdiri atas senyawa tanin, flavonol, plavan-3-ol, katekin, epikatekin, asam hidroksimat, asam ferulat dan senyawa aldehyd seperti kafein (Ramirez dkk., 2004).

Polifenol dalam bubuk kulit buah kopi arabika dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri. Terdapat 3 mekanisme polifenol sebagai antibakteri yaitu dapat menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sitoplasma dan menghambat metabolisme energi bakteri (Ngajow dkk., 2013).

Flavonoid dapat mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dengan cara menghambat kerja asam arakhidonat melalui jalur

lipooksigenase dan siklooksigenase diikuti dengan terhambatnya produksi prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan sebagai mediator peradangan yang dapat mempercepat proses peradangan ke tahap proliferasi dan proses penyembuhan akan menjadi lebih cepat (David *et al.*, 2004).

Selain itu, flavonoid mampu mengikatkan hormon pertumbuhan yang dibutuhkan saat proses penyembuhan luka yaitu VEGF, FGF, angiopoetins, dan TGF β sehingga proses penyembuhan akan lebih cepat (Reinke, 2012; Li, Chen & Kirsner, 2007).

Menurut peneliiian Nuria (2009), flavonoid dapat membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut sehingga dapat merusak membran sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler (Nuria, 2009). Dibantu oleh kerja katekin yang dapat menghambat bakteri dengan cara merusak membran sitoplasma sehingga menyebabkan bocornya membran metabolit penting yang menginaktif system enzim bakteri. Kerusakan ini yang nantinya akan menghambat pertumbuhan bakteri dan menyebabkan kematian bakteri (Rustanti dkk., 2013). Didukung oleh kemampuan senyawa tanin dalam mengaktifasi adhesin mikroba, enzim dan protein transport pada membran sel (Widowati dkk., 2014).

Flavonoid yang terkandung dalam bubuk kulit buah kopi arabika bekerja dengan mengurangi lipid peroksidasi, meningkatkan kecepatan epitelialisasi, dan bersifat antimikroba. Penurunan lipid peroksidasi oleh flavonoid akan mencegah nekrosis, memperbaiki vaskularisasi, dan meningkatkan viabilitas serabut kolagen dengan meningkatkan kekuatan anyaman serabut kolagen (Diah, 2015).

Flavonoid berperan dalam meningkatkan hormon pertumbuhan yang dibutuhkan saat proses penyembuhan luka yaitu EGF (Epidermal Growth Factor) bekerja pada sel-sel epitel dan fibroblas serta menaikkan pemulihan kerusakan epitel, TGF- β (Transforming Growth Factor- β) yang dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi sel endotel dan fibroblas ke daerah luka, TGF β juga menginduksi neovaskularisasi dan menstimulasi ekspresi TNF- α , bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) berperan dalam pembentukan jaringan granulasi, dan VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor)

yang mampu merangsang proliferasi dan sifat invasif sel vaskular yang merangsang pertumbuhan pembuluh darah baru sehingga proses penyembuhan akan lebih cepat (Elisavet, 2012).

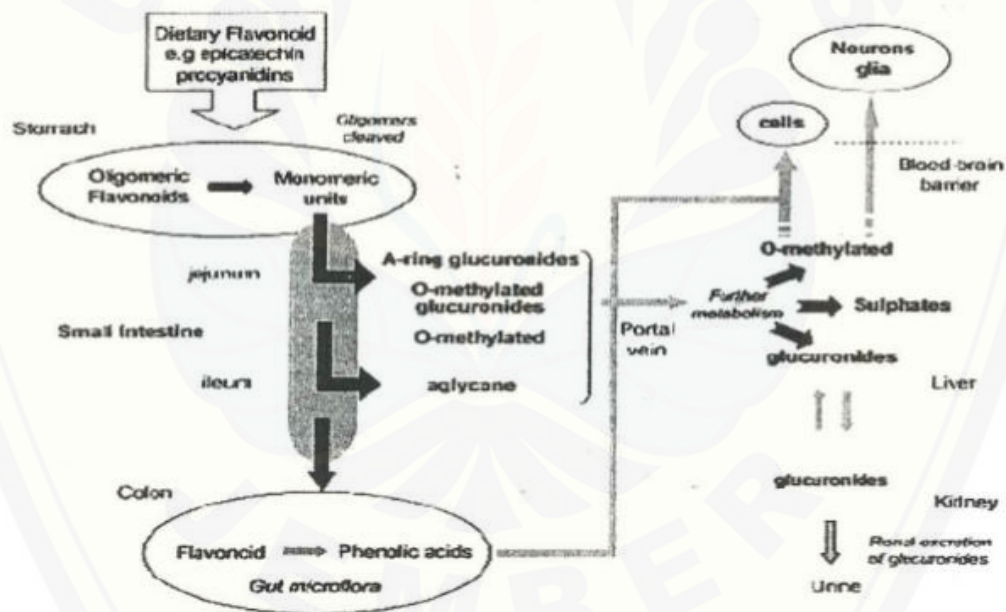
Faktor pertumbuhan yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru yaitu VEGF. VEGF dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi sel endotel yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah serta menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler disekitar sel endotel melalui aktivitas enzim protease untuk percabangan pembuluh darah, kemudian sel endotel bermigrasi kedalam matriks yang telah terdegradasi tersebut. Sel-sel endotel kemudian membentuk lumen dan pembuluh darah yang terbentuk akan saling beranastomosis dan membentuk rangkaian pembuluh darah (Fisca dkk., 2009). Selain itu, bFGF berfungsi dalam mengaktifkan aktivator plasminogen yang berubah menjadi plasmin dan prokolagenasi menjadi kolagenasi aktif yang akan membentuk membran basal, kemudian membran basal akan membentuk tunas kapiler yang bermigrasi ke luka. Membran basal, VEGF, dan faktor pertumbuhan lain akan membentuk pembuluh darah baru yang mengakibatkan proliferasi endotel terus-menerus yang akhirnya membentuk perpanjangan kapiler dan pembuluh darah yang matang (Hariani, 2017).

Flavonoid juga mempunyai kemampuan menghambat kerja asam arakidonat yang berperan dalam biosintesis prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang dapat mempercepat proses radang ke tahap proliferasi dan proses penyembuhan menjadi lebih cepat (Rochmat, 2015).

Mekanisme metabolisme flavonoid memiliki proses tersendiri dalam tubuh kita. Saluran gastrointestinal berperan penting dalam metabolisme dan konjugasi flavonoid sebelum akhirnya memasuki hati. Bioavailabilitas flavonoid pada saluran gastrointestinal ditentukan oleh struktur flavonoid, interaksi dengan matriks makanan, aktivitas enzim hidrolitik gastrointestinal, komposisi mikrobiota, dan transporter sel epitel usus. Ketika masuk ke lambung, struktur dari oligomer flavonoid akan terpecah menjadi unit monomerik yang lebih kecil. Kemudian sesampainya pada usus halus, unit monomerik ini akan diabsorpsi

dalam bentuk *O-methylated glucuronides*, *O-methylated* dan *aglyconen* yang selanjutnya akan memasuki vena. Selanjutnya didalam vena, flavonoid akan dimetabolisme lagi dan diubah menjadi bentuk *O-methylated*, *sulphates*, dan *glucuronides*. *O-methylated* ini akan berikatan dengan reseptor *tyrosin kinase* (Tie-2) yang nantinya dapat menghasilkan transduksi signal untuk pembentukan pembuluh darah (Fraga C *et al.*, 2018).

Selain itu, *O-methylated* akan masuk ke dalam sel dan berfungsi melawan kematian apoptosis sel yang diinduksi oleh hidrogen peroksida. Kemampuan *O-methylated* dalam memproteksi sel berhubungan dengan kemampuannya mendonorkan atom hidrogen. Hal ini membuktikan bahwa flavonoid dapat memproteksi kematian sel akibat induksi oksidan melalui mekanisme antioksidan (Fraga C *et al.*, 2018).



Gambar 2.6 Gambaran metabolisme dan konjugasi flavonoid dalam tubuh (Spencer, 2003).

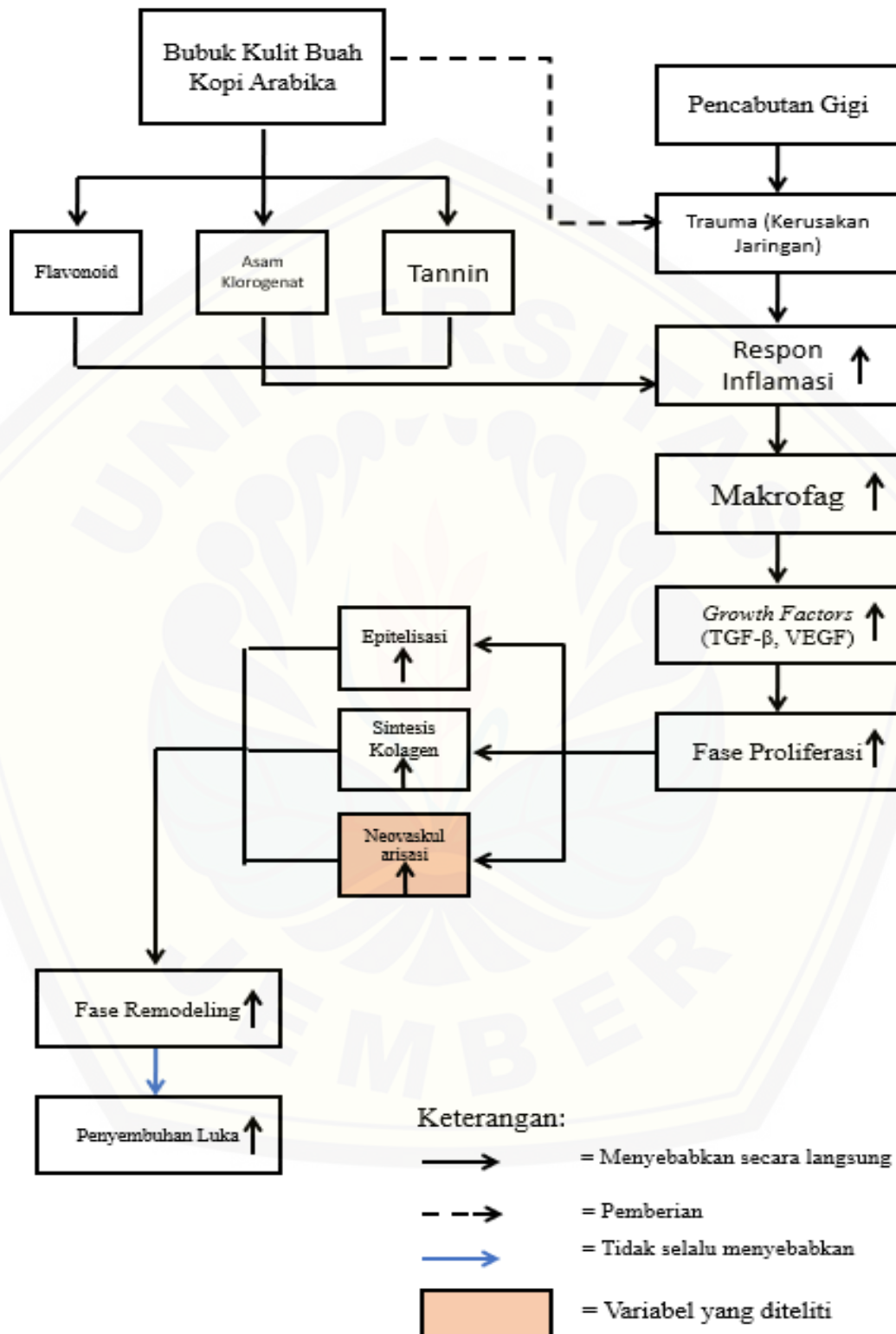
Kandungan lainnya yaitu senyawa tannin yang juga memiliki aktivitas angiogenik yang menunjukkan bahwa tannin mampu meningkatkan pembentukan jumlah pembuluh darah baru melalui peningkatan ekspresi VEGF (Li, 2011). Tannin juga memiliki sifat anti-bakteri dimana senyawa tersebut membantu mengerutkan dinding sel atau membran sel sehingga menghambat permeabilitas bakteri untuk berkembang, dengan adanya zat anti-bakteri tersebut yang dapat

menekan pertumbuhan bakteri dan mencegah infeksi pada luka pasca pencabutan gigi sehingga proses neovaskularisasi segera berlangsung dan proses penyembuhan luka dapat dipercepat (Agarwal *et al.*, 2008). Tanin juga dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui mekanisme seluler yaitu pembersihan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan penutupan luka yang ditandai dengan peningkatan pembentukan pembuluh darah serta sebagai antimikroba dengan meningkatkan epitelialisasi (Khairunisa, 2018). Tanin bermanfaat sebagai astrigen dimana astrigen akan menyebabkan permeabilitas mukosa akan berkurang dan ikatan antar mukosa menjadi kuat sehingga mikroorganisme dan zat kimia iritan tidak dapat masuk ke dalam luka (Liana, 2018)

Selain flavonoid dan tannin kandungan yang terdapat pada kulit buah kopi arabika adalah asam klorogenat. Asam klorogenat yang terkandung didalamnya dapat merangsang jumlah makrofag, dengan begitu makrofag akan mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin seperti TGF- β , VEGF, FGF, PDGF yang berfungsi membantu mempercepat proses penyembuhan luka. TGF- β memiliki peran dalam neovaskularisasi, re-epitelisasi, dan regenerasi jaringan ikat (Berrientos, 2008).

Kafein memiliki mekanisme sebagai antagonis *adenosine-receptor A2* dimana dapat menginduksi penyembuhan luka melalui peningkatan angiogenesis. Kafein meningkatkan kadar *cAMP phosphodiesterase* pada sel imunitas yang akan menghasilkan perbaikan cedera jaringan selama proses inflamasi. Telah ditelaah juga pada penelitian lain bahwa penggunaan kafein secara kronik dapat meningkatkan regulasi reseptor *adenosine A2A* yang akan meningkatkan peran anti inflamasi *adenosine* pada cedera jaringan. Aktivasi reseptor *adenosine A2A* akan memicu peningkatan kadar *cAMP* dimana dapat terjadi penurunan inflamasi akut yang akan mencegah kerusakan jaringan tahap lanjut dan memperbaiki kerusakan jaringan. Secara menyeluruh, penggunaan kafein akan meningkatkan regulasi reseptor *adenosine A2A* dimana akan meningkatkan peran reseptor anti inflamasi saat teraktivasi melalui adenosine ekstraselular (Haris dkk., 2019).

2.8 Kerangka Konsep Penelitian



2.8.1 Penjelasan Kerangka Konsep

Pencabutan gigi termasuk tindakan bedah yang melibatkan jaringan keras dan jaringan lunak yang ada di dalam rongga mulut. Setelah pencabutan gigi akan dihasilkan suatu trauma atau kerusakan jaringan. Untuk menghindari komplikasi pasca pencabutan, maka diperlukan tanaman yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka, salah satunya tanaman tersebut adalah bubuk kulit buah kopi arabika. Bubuk kulit buah kopi arabika diberikan secara intragastrik setelah timbulnya trauma atau ditandai dengan adanya soket pasca pencabutan gigi.

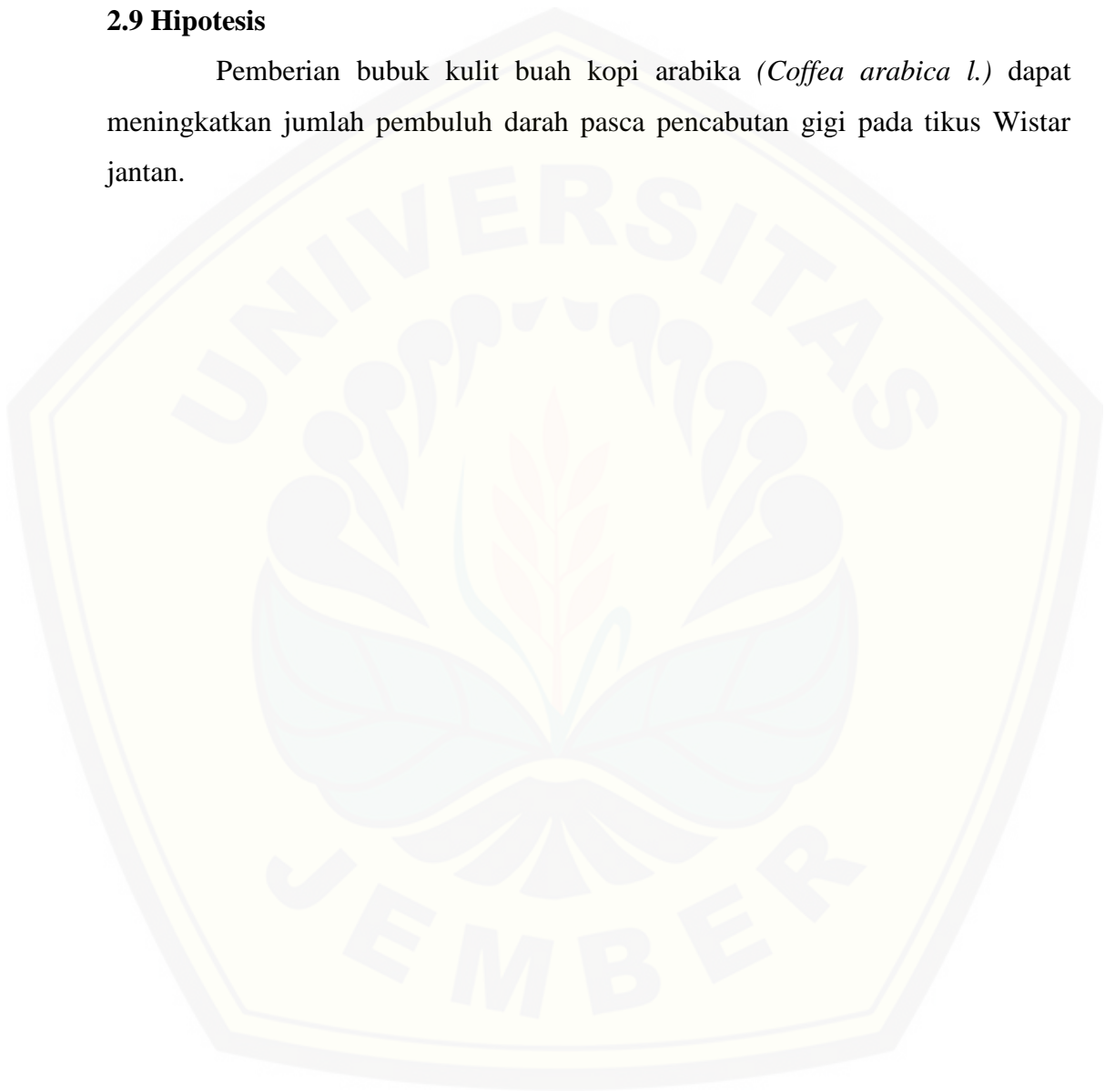
Bubuk kulit buah kopi arabika memiliki kandungan kimia yaitu tanin, flavonoid, asam klorogenat, dan kafein. Kandungan flavonoid mampu mengatur fungsi sel dengan cara merangsang produksi TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) yang dapat meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblas di daerah jejas luka dan menginduksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru. Senyawa tanin mempunyai kemampuan dalam meningkatkan ekspresi VEGF yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru. Asam klorogenat juga dapat meningkatkan jumlah makrofag yang dapat meningkatkan *growth factors* yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka.

Dengan pemberian bubuk kulit buah kopi arabika setelah terjadinya trauma dapat menyebabkan respon inflamasi yang dapat meningkatkan makrofag. Dengan adanya peningkatan makrofag maka akan terjadi peningkatan *growth factors* yang disekresikan oleh makrofag tersebut, *growth factors* yang berperan dalam peningkatan jumlah pembuluh darah yaitu TGF- β dan VEGF. Selanjutnya fase proliferasi terjadi lebih cepat, pada fase ini ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru (neovaskularisasi), sintesis kolagen, dan epitelisasi. Neovaskularisasi akan saling beranastomosis dan membentuk suatu jaringan sirkulasi darah yang padat pada jaringan luka. Pembuluh darah dapat menjaga aliran darah pada jaringan dan memberikan asupan nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi. Fase selanjutnya adalah fase remodeling yang terjadi lebih cepat dimana pada fase ini terjadi pembentukan jaringan parut.

Dengan adanya kandungan tersebut diharapkan dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah baru sehingga proses penyembuhan luka berjalan lebih cepat.

2.9 Hipotesis

Pemberian bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea arabica l.*) dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah pasca pencabutan gigi pada tikus Wistar jantan.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dipilih merupakan jenis penelitian eksperimental laboratoris. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design* yaitu melakukan pengamatan atau pengukuran setelah perlakuan dan hasilnya dibandingkan dengan kontrol (Notoatmodjo, 2010).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di beberapa tempat yaitu:

1. Politeknik Negeri Jember untuk melakukan identifikasi pada tumbuhan.
2. Laboratorium Rekayasa Proses Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember untuk melakukan pembuatan bubuk kopi.
3. Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk melakukan perlakuan terhadap hewan coba.
4. Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk melakukan pembuatan preparat dan pengamatan jaringan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2019.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Bubuk kulit kopi arabika (*Coffea arabica l.*).

3.3.2 Variabel Terikat

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

3.3.3 Variabel Terkendali

- a. Kriteria hewan coba.
- b. Berat badan tikus
- c. Usia tikus
- d. Jenis kelamin tikus
- e. Makanan dan minuman tikus
- f. Cara pemberian dan waktu pemberian bubuk kulit kopi.
- g. Dosis bubuk kulit kopi yang diberikan.
- h. Cara perhitungan pembuluh darah baru.

3.4 Definisi Operasional Penelitian

3.4.1 Bubuk kulit Kopi Arabika

Kopi arabika didapatkan dari Kawasan Ijen Bondowoso. Kulit kopi arabika yang dipilih yaitu kulit yang sudah berwarna merah. Kulit kopi lalu dilakukan pengeringan, dan kemudian dilakukan penyelepan untuk mendapatkan bubuk kulit kopi arabika.

3.4.2 Pencabutan Gigi

Pencabutan gigi dilakukan pada gigi molar satu rahang bawah kiri pada tikus wistar jantan, metode pencabutan yang dipilih yaitu metode pencabutan sederhana yang menggunakan ekskavator dan sonde setengah lingkaran sebagai alatnya. Dilakukan dengan hati-hati dengan arah dan gerakan yang tidak menimbulkan trauma berlebihan sehingga gigi dapat tercabut dengan sempurna. Sebelum dilakukan pencabutan, dilakukan anastesi terlebih dahulu menggunakan ketamin.

3.4.3 Neovaskularisasi

Neovaskularisasi diartikan sebagai terbentuknya pembuluh dara baru yang terlihat pada sediaan preparat soket gigi dari tiap sampel yang dilihat. Neovaskularisasi berupa gambaran vaskularisasi dengan lumen berbentuk bulat/lonjong yang dibatasi oleh dinding sel yang terdiri dari sel-sel endotel yang tersusun teratur. 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 *optilab* yang telah tersambung dengan mikroskop.

3.5 Sampel, Besar Sampel, dan Kriteria Sampel Penelitian

3.5.1 Jenis Sampel

Sampel dalam penelitian ini menggunakan tikus Wistar yang berjenis kelamin jantan.

3.5.2 Besar Sampel

Penentuan besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah berdasarkan rumus Daniel (2005):

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

Keterangan:

n: besar sampel minimal

σ : standart deviasi sample

d: kesalahan yang dapat ditoleransi, diasumsikan $d=\sigma$

Z: konstanta pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha=0.05$ maka $Z=1,96$

Berdasarkan rumus di atas, maka besar sampel minimal adalah 4 ekor tikus. Total sampel yang digunakan sebanyak 32 ekor yang dibagi dalam 2 kelompok. Masing-masing kelompok 16 ekor tikus. Tiap kelompok dibagi menjadi 4 subkelompok yang terdiri dari 4 ekor tikus. (Lampiran A).

3.5.3 Kriteria Sampel

Beberapa kriteria sampel yang harus terpenuhi dalam penelitian ini adalah:

- Tikus Wistar berjenis kelamin jantan
- Memiliki usia 2-3 bulan
- Berat badan 200 gram-250 gram
- Hewan coba dalam keadaan sehat

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat Penelitian

- Timbangan hewan

- b. Blender
- c. Kandang tikus yang terbuat dari bak plastik berukuran 60x65x80 cm dan di atasnya diberi penutup berupa jaring-jaring yang terbuat dari kawat serta diberi alas sekam
- d. Tempat makan dan minum tikus wistar
- e. Sarung tangan/*handscone*
- f. Masker
- g. *Disposable syringe*
- h. Pinset
- i. Sonde setengah lingkaran
- j. Ekskavator kecil
- k. Arteri clam kecil
- l. Papan bedah
- m. Gunting bedah
- n. *Object glass*
- o. *Deck glass*
- p. Mikroskop Binokuler
- q. Kamera Optilab
- r. Rak pengecatan

3.6.2 Bahan

- a. Makanan tikus
- b. Aquadest
- c. Bubuk kulit kopi arabika
- d. Tikus wistar jantan
- e. Ketalar
- f. *Eter Chloride*
- g. Minyak emersi
- h. Paraffin
- i. Alkohol 70%, 80%, 95%, dan 100%
- j. Formalin 10%

- k. Asam fomat 10%
- l. Gliserin
- m. *Meyer egg albumin*
- n. Cat haematoxilin-Eosin
- o. *Xylol*

3.7 Konversi Penghitungan Dosis

3.7.1 Dosis Bubuk Kulit Kopi Arabika menurut Masruri (2019):

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis bubuk kopi} &= 6,5 \text{ g}/70 \text{ kg BB} \\
 &= 6500 \times 0,018 / 200 \text{ gr BB tikus} \\
 &= 117 \text{ mg} / 200 \text{ gr BB tikus (Lampiran B)}
 \end{aligned}$$

3.7.2 Dosis Ketamin

Menurut Kusumawati (2004), dosis anestesi ketamin yang digunakan pada hewan coba tikus yaitu 20 – 40 mg/ kg berat badan. (Lampiran C)

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

Ketamin yang digunakan dalam penelitian ini memiliki konsentrasi 100 mg/ 1 ml. Dosis ketamin yang dibutuhkan adalah :

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

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Identifikasi Tanaman dan Pembuatan Kode Etik

Identifikasi tanaman digunakan untuk menentukan klasifikasi dari tanaman. Identifikasi tanaman dilakukan di Laboratorium Tanaman Politeknik

Negeri Jember. Sedangkan pembuatan kode etik dilakukan di Komisi Etik Penelitian di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.8.2 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba diadaptasikan selama 7 hari dalam kandang tertutup di Laboratorium Biomedik bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Tikus diberi makanan standar dan air minum setiap hari, tindakan ini bertujuan untuk memperoleh keseragaman sebelum dilakukan penelitian untuk mengontrol hewan coba.

3.8.3 Pembuatan Bubuk Kulit Kopi Arabika

Kulit buah kopi arabika didapatkan dari petani di Kawasan Ijen Bondowoso. Kemudian, dilakukan pengeringan dengan cara diangin-anginkan sampai kering selama kurang lebih seminggu. Kemudian dioven dengan suhu 44 derajat Celcius. Setelah itu dihaluskan menggunakan selep dan diayak menggunakan ayakan 100 mesh untuk mendapatkan ukuran yang homogen. Setelah itu, didapatkan hasil bubuk kulit kopi arabika yang kemudian dicampur dengan air sampai mendapatkan konsistensi yang sesuai (Masruri, 2019).

3.8.4 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 dianastesi 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 (K3) : Pada hari ke 4, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.
- Sub kelompok 3 (K5) : Pada hari ke 6, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.
- Sub kelompok 4 (K7) : 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 kopi arabika 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 (P3) : Pada hari ke 4, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.
- Sub kelompok 3 (P5) : Pada hari ke 6, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.
- Sub kelompok 4 (P7) : Pada hari ke 8, 4 ekor hewan coba dikorbankan, kemudian diambil rahang bawahnya dan dilanjutkan pembuatan sediaan jaringan.

3.8.5 Tahap Pembuatan Sediaan

Tahap pembuatan sediaan sebagai berikut:

1. Pengambilan sampel sediaan

Pemotongan rahang bawah tikus dilakukan dari bagian mesial molar pertama sampai molar ketiga. Pemotongan dilakukan dengan arah bukolingual. Kemudian, dilakukan fiksasi menggunakan larutan formalin 10% selama 12-18 jam. Tujuan fiksasi adalah mencegah terjadinya autolisis, mempertahankan morfologi, dan mencegah pertumbuhan jamur dan bakteri.

2. Dekalsifikasi

Dekalsifikasi dilakukan dengan menggunakan larutan asam formiat 10% selama 7 hari. Tujuannya adalah untuk melepaskan bahan anorganik dalam tulang tanpa merusak protein yang sudah ada.

3. Pemrosesan Jaringan

Pemrosesan jaringan dilakukan untuk mempersiapkan jaringan sebelum dilakukan penyayatan menggunakan mikrotom. Berikut tahapan pemrosesan jaringan:

- a. Dehidrasi

Dehidrasi merupakan penarikan air dari dalam jaringan menggunakan alkohol yang konsentrasinya dari rendah ke tinggi. Dimulai dengan konsentrasi alkohol 70% selama 15 menit, 80% selama 1 jam, 95% selama 2 jam, dan 100% selama 3 jam.

- b. *Clearing*

Clearing menggunakan bahan *xylol* sebanyak 3 kali masing-masing selama 1 jam, 2 jam, 2 jam.

- c. Impregnasi

Tahap ini menggunakan paraffin cair bersuhu 56-60 derajat Celsius sebanyak 3 kali masing-masing 2 jam. Impregnasi adalah proses infiltrasi bahan *embedding* dalam jaringan

- d. *Embedding*

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

1. Mempersiapkan alat cetak blok paraffin (*base mould*). Alat cetak tersebut terbuat dari logam berbentuk siku-siku disusun di atas

permukaan kaca. Alat cetak diolesi gliserin untuk mempermudah pemisahan alat cetak dengan blok paraffin.

2. Paraffin cair dituangkan ke dalam *base mould*, kemudian masukkan jaringan yang telah diimpregnasi menggunakan pinset sehingga didapatkan penampang jaringan dengan arah pemotong secara koronal.
3. Paraffin blok siap dipotong setelah dilepas dari alat cetakan.

e. Penyayatan

1. Penyayatan menggunakan mikrotom, sebelumnya dibersihkan pisau mikrotom dengan kasa atau kertas saring yang dibasahi dengan *xylol* arah tegak lurus.
2. Mengatur ketebalan sayatan mikrotom setebal 5 μm .
3. Mengambil sayatan yang telah diperoleh dengan kuas lalu letakkan di atas permukaan air *waterbath* dengan temperature tetap 56-58 derajat Celsius hingga sayatan mekar.
4. Mengambil sayatan yang sudah mekar dengan *object glass* yang diolesi dengan *meyer egg albumin*, dikeringkan dengan suhu 30-35 derajat Celsius minimal selama 12 jam.

f. Pewarnaan Preparat Jaringan

Tahap pewarnaan menggunakan *Haematoksin-Eosin* sebagai berikut:

1. Preparat yang telah dibuat dimasukkan ke dalam *xylol* selama 2-3 menit kemudian dilakukan pengulangan dengan memasukkan kembali ke dalam wadah yang berbeda selama 2-3 menit.
2. Rehidrasi menggunakan larutan alkohol absolut 95%, dilakukan 2 kali masing-masing 2-3 menit dengan wadah yang berbeda.
3. Dilakukan pembilasan preparat 10-13 menit dengan air mengalir, mula-mula dengan aliran yang lambat kemudian lebih kuat dengan tujuan menghilangkan kelebihan alkohol.
4. Kemudian dilakukan pewarnaan dengan cat *Mayer's Haematoksin* selama 10 menit.
5. Bilas dengan air mengalir selama 20 menit.

6. Rendam preparat dengan *eosin* selama selama 15 detik sampai 2 menit.
7. Dehidrasi kembali dengan konsentrasi meningkat 95% dan absolute masing-masing 2-3 menit sebanyak 2 kali dengan wadah yang berbeda.
8. Preparat dimasukkan ke dalam *xylol* tiga kali masing-masing 3 menit dengan wadah yang berbeda.
9. *Mounting* menggunakan cairan *entellan* lalu ditutup *deck glass*. (Syafriadi dkk., 2007).

3.8.6 Tahap 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 soket gigi pasca pencabutan. Kemudian, hasil perhitungan tersebut dilakukan tabulasi dan diambil rata-ratanya.

3.8.7 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan uji normalitas yaitu uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* dengan nilai signifikan 95% ($p \geq 0.05$). Jika data berdistribusi normal dan homogen, tahap selanjutnya menggunakan uji statistik parametrik, yaitu uji *One-way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%. Kemudian dilanjutkan menggunakan uji *post hoc Least Significant Difference* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara signifikan.

3.9 Alur Penelitian



BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian bubuk kulit buah kopi arabika (*Coffea Arabica L.*) berpotensi meningkatkan jumlah pembuluh darah soket gigi pasca pencabutan pada tikus wistar jantan.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian tersebut, penulis menyarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai zat aktif bubuk kulit buah kopi arabika yang berpotensi meningkatkan jumlah pembuluh darah yang nantinya dapat mempercepat proses penyembuhan luka.
2. Perlu penggunaan pewarnaan histokimia untuk dapat melihat lebih jelas gambaran pembuluh darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Adair dan Montani. 2012. *Angiogenesis*. San Rafel: Morgan Clay Pool Life Science. Hal 2
- Agarwal P. K., Singh, A., Gaurav, K., Goel, S., Khanna, H. D., Goel R. K. 2008. Evaluation of Wound Healing Activity of Extracts of Plantain Banana. (*Musa sapientum* var. *paradisiaca*) in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 2009; 47: 322- 40.
- Amanda, Elok. 2016. Pengaruh Ekstrak Daun Kelor Terhadap Peningkatan Angiogenesis Paska Pencabutan Gigi Pada Tikus Wistar Jantan. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
- Archivio M., Filesi C., Di Benedetto R., Gargiulo R., Giovannini C., Masella R. 2007. *Polyphenols, Dietary Sources and Bioavailability*. Istituto Superiore di Sanità: Rome
- Ariadi, Harri Prasetyo. 2015. Ekstraksi Senyawa Anioksidan. Jember: Berkala Ilmiah Pertanian
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Jakarta. 2013.
- Barcelos RP, Souza M, Amaral GP, Stefanello ST. Caffeine intake may modulate inflammation markers in trained rats. *Nutrients*. 2014;6: 1678 - 90.
- Barrientos S., Olievera S., Golinko MS., Brem H., Tomic Canie M. 2008. Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. *J Wound Repair and Regeneration*;16: 585-601.
- Bisono. 2003. *Petunjuk Praktis Operasi Kecil*. Jakarta: penerbit buku kedokteran EGC. Hal. 15-17.
- Chandra HM. *Buku Petunjuk Praktis Pencabutan Gigi* (1st ed). Makassar: Sagung Seto, 2014.
- Datarkar, A. N. 2007. *Exodontia Practice*. Jaypee. New Delhi
- Daniel, W. W. 2005. *Biostatic: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. Eight Edition*. Georgia Wiley.

- David, L., Dnn, MD. 2004. *Wound Closure Manual*. Ethicon Inc : Sommerville
- Disaera. 2019. Pengaruh Bubuk Kulit Kopi Arabika terhadap Pertumbuhan *Streptococcus Mutans*. Fakultas Kedokteran Gigi: Universitas Jember
- Dixit LP., Gurung CK., Gurung N., Joshi N. Reasons Underlying The Extraction of Permanent Teeth in Patients Attending Peoples Dental College and Hospital, Original Article Nepal Med Coll J 2010; 12(4): 203-206.
- Elisavet K. Tiaka, MD, 2012. Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update. Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy 24(1)
- Esquivel, P., Jimenez, V.M., 2012. Functional Properties of Coffee and Coffee by Products. *Food Res. Int.* 46, 488–495.
- Eroschenko. 2010. Atlas Histologi di Fiodredengan Korelasi Fungsional. Edisi 9. Alih bahasa oleh Jan Tambayong. Jakarta: EGC
- Fitri, Sastya. 2018. Efektivitas Getah Pohon Pisang Pada Penyembuhan Luka Soket Gigi Pasca Pencabutan. Surakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muhamadiyah Surakarta.
- Frisca, Sardjono C.T., Sandra F. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. JKM. 2009; Vol. 8 (2): 174-187.
- Gutner, GC., (2007). Wound Healing, Normal and Abnormal. In Grabb and Smith's Plastic Surgery 6th edition (pp. 15-22). Philadelphia: Elseviers.
- Harper, Daniel. 2014. The Phisiology of Wound Healing. Scarborough, UK: Anaesthetics at Scarborough Hospital, volume 32 issue 9, 445-450.
- Hariani, L. (2017). Pola Proses Penyembuhan Luka sekitar melalui analisis ekspresi EGF, VEGF, TGF-beta, kolagen, MMP-1 dan pembuluh kapiler yang diinduksi adiposed derived mesenchymal stem cells pada luka primer. Surabaya: Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.
- Haris, Wahyu., Najatullah., Awal Prasetyo., Neni Susilaningsih. 2019. Efek Caffeine Terhadap Jumlah Sel Inflamasi pada Penyembuhan Luka Skin Graft pada Tikus Sprague Dawley. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

- Kalangi, S.J.R., 2011, Peran Integrin pada Angiogenesis Penyembuhan Luka, *Cermin Dunia Kedokteran*, 38(3): 177-181.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Khusna, Raziqa. 2019. Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Peningkatan Jumlah Pembuluh Darah Pasca Pencabutan Gigi Pada Tikus Wistar Jantan. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
- Landén, N. X., Li, D., & Stähle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sci.*, 73(20), p.3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Laurence, L.B., Keith, L.P., Donald, K.B., and Iaint, O.B., 2008, Goodman and Gilman's, *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, The Mc Graw-Hill Company, Amerika
- Lawler, et al. *Buku Ajar Pintar Patologi Untuk Kedokteran Gigi*. Alih bahasa drg. Agus Djaja. 2002. Jakarta: EGC.
- Liana, Yunita. 2018. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Betadine Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jarak Tepi Luka Pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih. Palembang: Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Husada
- Li, J., Chen, J., Kirsner, R. 2007. Pathophysiology of Acute Wound Healing. *J. Dermatology*. vol 25. no 1, pp 9-18.
- Li K., Diao Y., Zhang H., Wang S., Zhang Z., Yu B., Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11:86.
- Masruri, Ahmad. 2019. Potensi Kulit Buah Kopi Arabika terhadap Peningkatan Sel Fibroblas Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar Jantan. Fakultas Kedokteran Gigi: Universitas Jember
- Miloro M. 2004. Peterson Principles of Oral and Maxillofacial Surgery 2nd Ed.
- Muchtadi, T R dan Sugiyono. 2010. Ilmu Pengetahuan Bahan Pangan. Alfabeta: Bandung
- Murthy, P.S., Naidu, M.M., 2012. Recovery of Phenolic Antioxidants and Functional Compounds from Coffee Industry By-Products. *Food Bioprocess*

- Technol.* 5, 897–903.
- Naba'atin, Isnadia. 2014. Penambahan Ekstark Kulit Buah Kakao Pada Periodontal Dressing Terhadap Kepadatan Kolagen Luka Gingiva Kelinci: BMKGI. 3(2): 28-38
- Notoatmodjo, S. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan Edisi Revisi*. Jakarta : Rineka Cipta
- Nuria, Maulita Cut, Faizaitun, Arvin, Sumantri, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus Atcc 25923*, *Escherichia Coli Atcc 25922*, Dan *Salmonella Typhi Atcc 1408*, *Mediagro*.2009;5(2):26–37.
- Oliviera Gonzales Ana Cristina., Tila Fortuna Costa., Zilton Andrade. 2016. Wound Healing-Literatur Review. Publication Of The Brazilian Society of Dermatology 2016 Sep-Oct; 91(5): 614–620.
- Puspongoro AD, 2005. Luka Dalam: Buku Ajar Ilmu Bedah 2nd. Jakarta: EGC. Pp 66-88.
- Priana.E. *Prevalensi Komplikasi Pencabutan Gigi di RSGMP Drg. Halimah, dg Sikati FKG Unhas*. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2013.
- Primadina, Nova., Basori, Achmad., Perdanakusuma, David. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Seluler dan Molekuler. Surabaya: Qanun Medika Vol. 3 No.1 Hal 31-43
- Rahardjo, Pudji. 2012. *Kopi*. Jakarta: Penebar Swadaya
- Rahardjo, Pudji. 2017. *Berkebun Kopi*. Jakarta: Penebar Swadaya
- Ramanaviciene., Almira., Mostovojus., Voktoras., Bachmatova., Iriana. 2003. Anti-bacterial Effect on Caffeine on *Escherichia coli* and *Pseudomonas florescens*. *Journak Acta Medica Lituania*. 10 (4): 185-188
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012; 49: 35 – 43.
- Redich, C. 2009. Histology Cylculatory System and Blood. <http://bcrc.bio.umass.edu/histology/?q=node/684> (27 agustus 2014)
- Rilly Sylvester Ngangi, Ni Wayan Mariati, Bernat S.P. Hutagalung. 2012. Gambaran Pencabutan Gigi Di Balai Pengobatan Rumah Sakit Gigi Dan

- Mulut Universitas Sam Ratulangi Tahun 2012. Manado: Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
- Rochmat, Agus. 2015. Karakteristik Senyawa Flavonoid Ekstrak Sambiloto Yang Mempunyai Aktivitas Inhibisi Terhadap Enzim Siklooksigenase-2 Secara *In Vitro*. Banten: Teknik Kimia Universitas Sultan Ageng Tirtayasa.
- Schreml, S., Szeimies, R., Prantl, L., Landthaler, M., Babilas, P. Wound Healing in the 21st Century. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(5): 866-881.
- Shintcovsk RL., Knop L., Tanaka OM., Maruo H., 2014. Nicotine Effect On Bone Remodelling During Orthodontic Tooth Movement: Histological Study In Rats, *Dental Press J Orthod*. 96-107.
- Suharti C. Ilmu penyakit dalam Jilid II. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. h. 37-9.
- Susetya, Darma. 2013. Khasiat dan Manfaat Daun Ajaib Binahong Ed 1. Yogyakarta, Pustaka Baru Press.
- Syafriadi, M, Kusumawardani, B. Setyorini, D, dan Joelianto, R. 2007. *Petunjuk Praktikum Patologi Anatomi: Degenerasi dan Radang*. Tidak Diterbitkan. Buku Petunjuk Praktikum. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Tarigan, Rosina dan Uke Pemila. 2007. Moist Wound Healing. *Mata Ajar Trend dan Issue dalam Keperawatan*. 6(1): 1-23
- Tenri, Anindya. 2016. Pengaruh Ekstrak Ikan Gabus Terhadap Peningkatan Angiogenesis Pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi Tikus Wistar Galur Jantan. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
- Topazian RG, Goldberg MH. 2002. Oral an Maxillo Infection. Eds 4
- William W. Li, MD, and Vincent W. Li, MD. 2003. Angiogenesis in Wound Healing: A Supplement to Contemporary surgery. November 2003
- Wonodirekso, S. 2010. Penuntun Praktikum Histologi. Jakarta: Dian Rakyat
- Zakia Fachriani, Cut Fera Novita, Sunnati. 2016. Distribusi Frekuensi Faktor Penyebab Ekstraksi Gigi Pasien Di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin

Banda Aceh Periode Mei - Juli 2016. Banda Aceh: Program Studi
Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Syiah Kuala



Lampiran A. Perhitungan Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan rumus sebagai berikut (Daniel, 2005).

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

Keterangan:

n = besar sampel tiap kelompok

Z = nilai pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha = 0,05$ maka nilai Z = 1,96

σ = Standar deviasi sampel

d = Kesalahan yang dapat ditoleransi

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:

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

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

$$n = 3,84 = 4$$

Lampiran B. Dosis Bubuk Kulit Kopi Arabika

Menurut Masruri (2019), kebutuhan kopi manusia per hari adalah 6,5 gram/70 kg BB. Jadi untuk dosis yang diperlukan adalah

$$\begin{aligned} \text{Dosis bubuk kopi} &= 6,5 \text{ g/70 kg BB} \\ &= 6500 \times 0,018 / 200 \text{ gr BB tikus} \\ &= 117 \text{ mg} / 200 \text{ gr BB tikus} \end{aligned}$$

Lampiran C. Dosis Ketamin

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

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

Ketamin yang digunakan dalam penelitian ini memiliki konsentrasi 100 mg/ 1 ml. Dosis ketamin yang dibutuhkan adalah:

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

Lampiran D. Tabel Konversi Dosis

Tabel 3.1 Tabel Konversi Dosis (Laurence, 2008)

Dicari Diketa Hui	Men cit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelin ci 1,5 kg	Kucing 1,5 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manu sia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,23	27,80	29,7	64,10	124,20	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,20	9,20	17,80	56,0
Marmu 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,40	5,20	10,20	31,50
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,40	4,50	14,20
Kucing 1,5 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,20	4,10	13,0
Kera 4 kg	0,01 6	0,11	0,19	0,42	0,43	0,1	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,00 8	0,06	0,10	0,22	1,24	0,52	1,0	3,10
Manusia 70 kg	0,00 26	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Lampiran E. Surat Identifikasi Tanaman

Kode Dokumen : FR-AUK-064
Revisi : 0

KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
POLITEKNIK NEGERI JEMBER
LABORATORIUM TANAMAN

Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax. (0331) 333531
E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : <http://www.Polije.ac.id>

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TANAMAN

No: 43/PL17.3.1.02/LL/2019

Menindaklanjuti surat dari Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember No: 6865/UN25.8.TL/2019 perihal Permohonan Identifikasi Tanaman dan berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke Laboratorium Tanaman, Jurusan Produksi Pertanian, Politeknik Negeri Jember oleh:

Nama : Diska Fitri Amalia Astriza
NIM : 161610101036
Jur/Fak/PT : Fakultas Kedokteran Gigi/ Universitas Jember

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah:
Kingdom: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub Devisio: Magnoliophyta; Kelas: Magnoliopsida; Sub Kelas: Asteridae; Ordo: Rubiales; Famili: Rubiaceae; Genus: Coffea; Spesies: Coffea arabica, L

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 8 Nopember 2019

Kaa, Laboratorium Tanaman

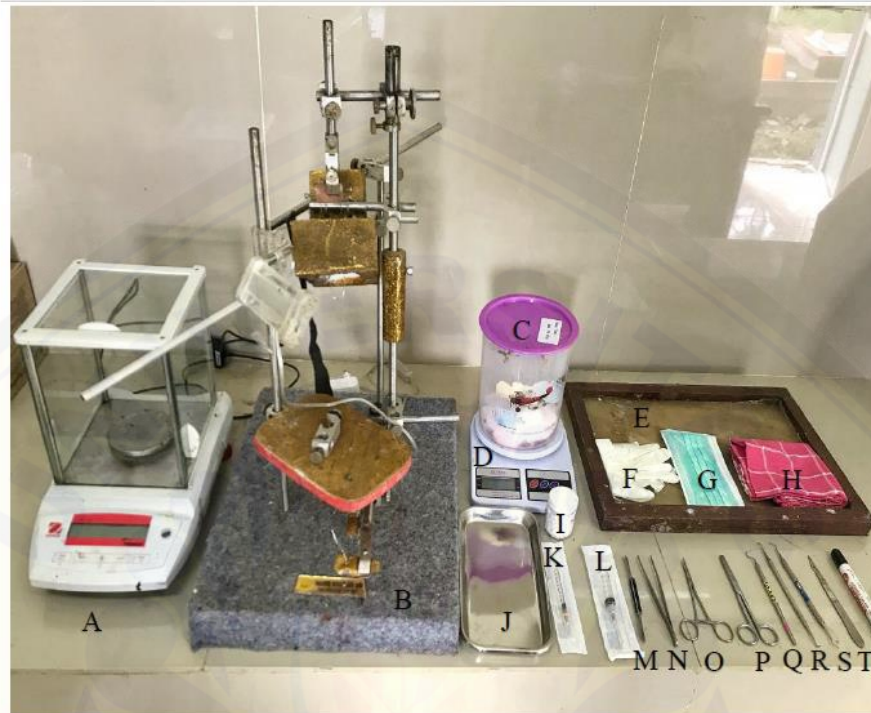
Etik Mastuti, MP
NIP. 195808201987032001

Lampiran F. Kode Etik

	<p>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER <i>(THE ETHICAL COMMITTEE OF MEDICAL RESEARCH FACULTY OF DENTISTRY UNIVERSITAS JEMBER)</i></p>
ETHIC COMMITTEE APPROVAL	
<u>No.686/UN25.8/KEPK/DL/2019</u>	
Title of research protocol	: "Potential of Coffea Arabica Rind Againsts the Number of Blood Vessels after Tooth Extraction in Male Wistar Rats"
Document Approved	: Research Protocol
Principal investigator	: Diska Fitri Amalia Astriza
Member of research	: -
Responsible Physician	: Diska Fitri Amalia Astriza
Date of approval	: Oktober 2019-Selesai
Place of research	: 1. Lab Farmakologi Ruang Hewan FKG UNEJ 2. Lab. Histologi FKG UNEJ
<p>The Research Ethic Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember States That the above protocol meets the ethical principle outlined and therefore can be carried out.</p>	
Jember, December 02 nd 2019	
 Dean of Faculty of Dentistry Universitas Jember (drg. R. Rahardyan P. M. Kes, Sp. Pros.)	 Chairperson of Research Ethics Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember (Dewa Ayu Ratna Dewanti, M.Si.)

Lampiran G. Alat dan Bahan

Lampiran G1. 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. <i>Handscoon</i> | R. Eskavator kecil |
| G. Masker | S. Eskavator besar |
| H. Kain lap | T. Blade dan scalpel |
| I. <i>Cotton roll</i> | U. Spidol |
| J. Baki stainless steel | |
| K. <i>Disossible syringe</i> 1 ml | |
| L. <i>Disossible syringe</i> 5 ml | |



Tissue-Tek



slider warmer



Mikroskop



Mikrotom



Blender



Optilab



waterbath



Filling cabinet



Oven



Ayakan

Lampiran G2. 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 | |

Lampiran H. Gambar Pembuatan Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika dan Perlakuan Hewan Coba



Kulit Buah Kopi Arabika



Pengeringan Kulit Kopi Arabika



Pengayakan



Bubuk Kulit Buah Kopi Arabika



Adaptasi hewan coba



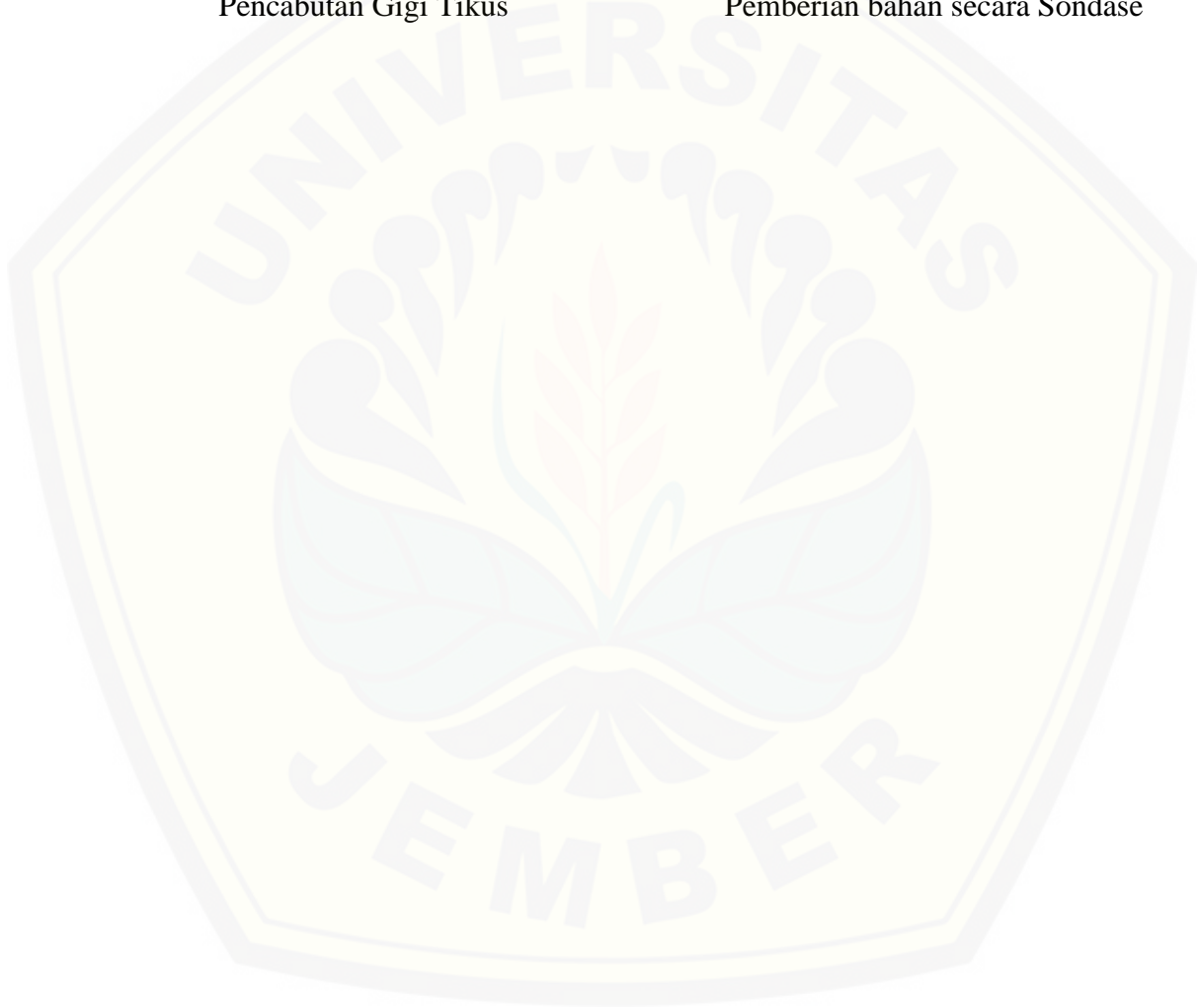
Injeksi Ketamin



Pencabutan Gigi Tikus

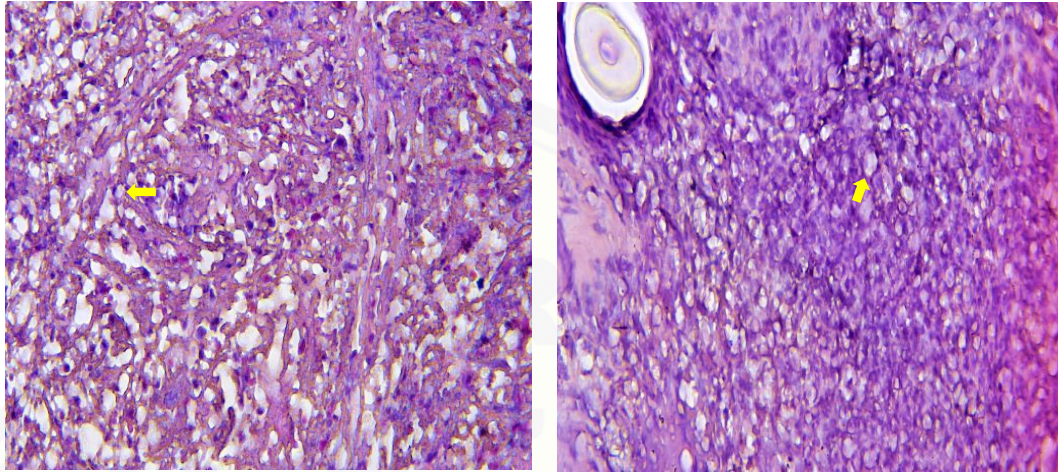


Pemberian bahan secara Sondase



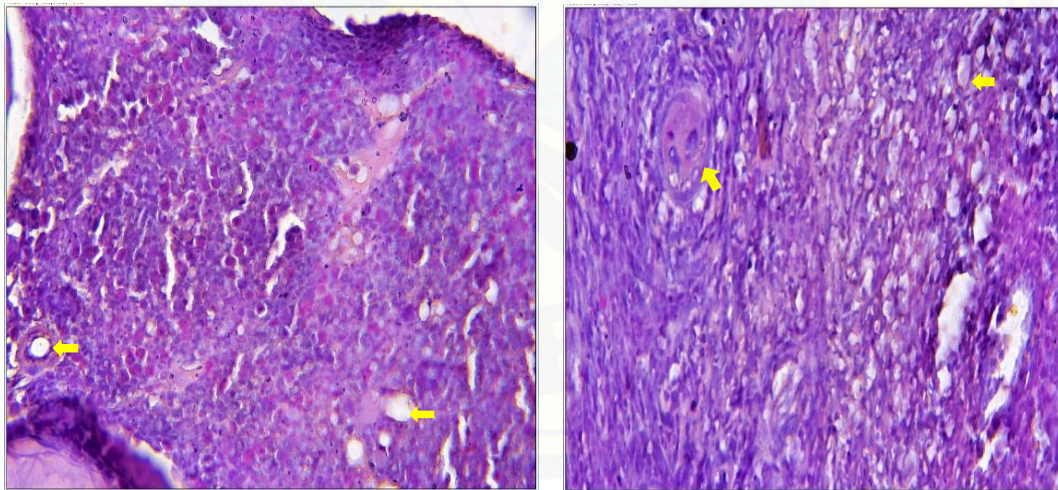
Lampiran I. Gambaran Histologi

Kontrol Hari Ke-1

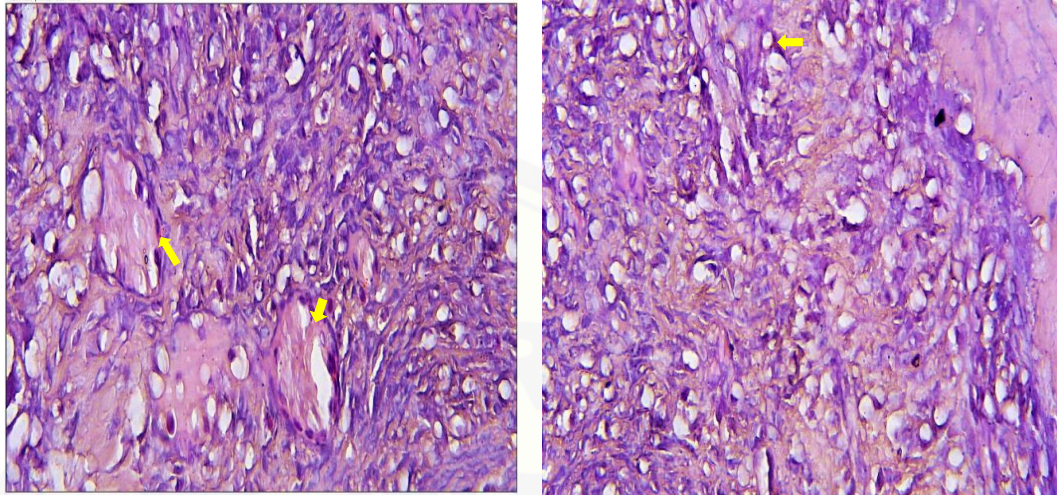


Gambar I1. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok kontrol hari ke-1 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

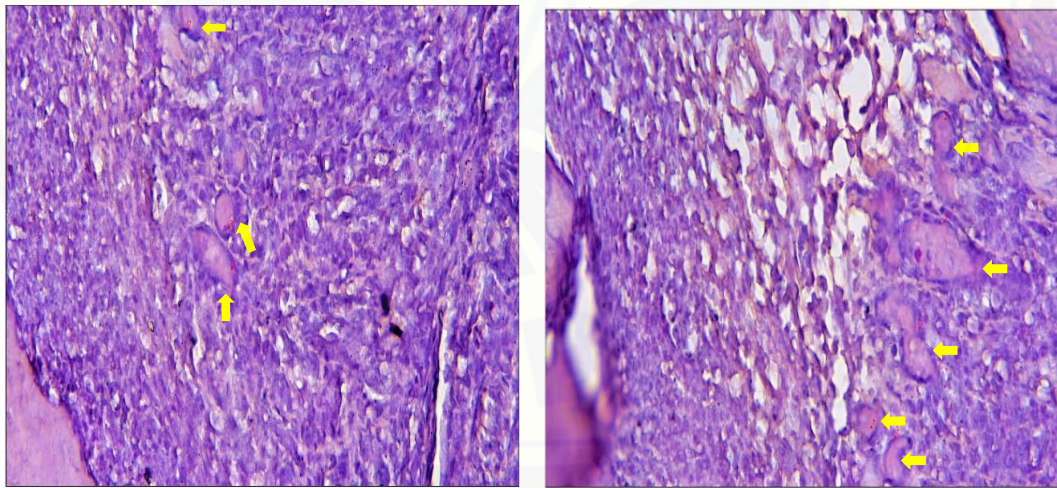
Kontrol Hari Ke-3



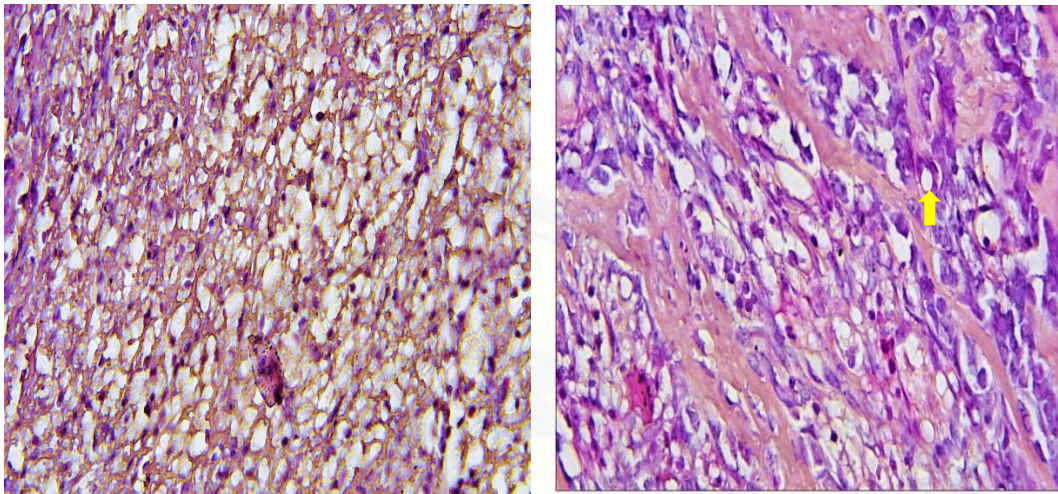
Gambar I2. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok kontrol hari ke-3 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Kontrol Hari Ke-5

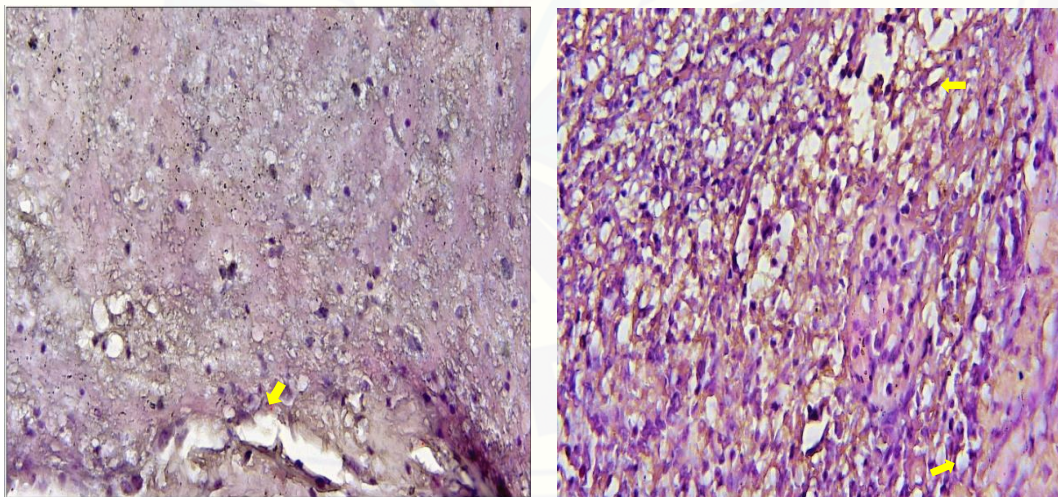
Gambar I3. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok kontrol hari ke-5 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Kontrol Hari Ke-7

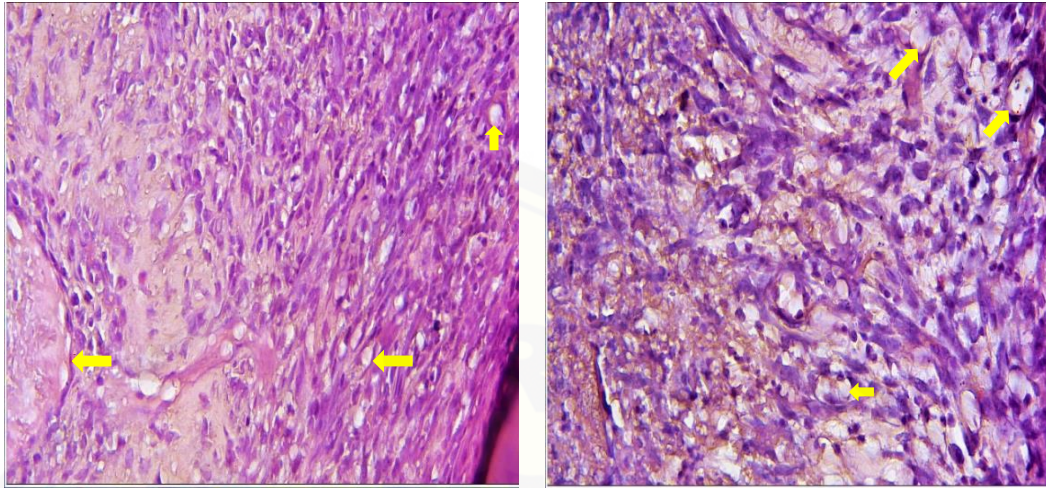
Gambar I4. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok kontrol hari ke-7 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Perlakuan Hari Ke-1

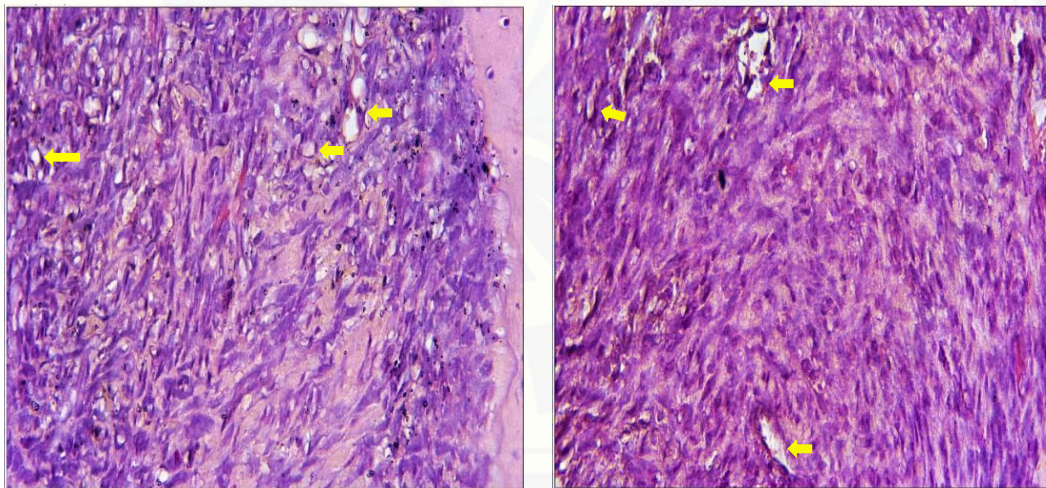
Gambar I5. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok perlakuan hari ke-1 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Perlakuan Hari Ke-3

Gambar I6. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok perlakuan hari ke-3 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Perlakuan Hari Ke-5

Gambar I7. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok perlakuan hari ke-5 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Perlakuan Hari Ke-7

Gambar I8. Gambaran histologi pembuluh darah (panah kuning) kelompok perlakuan hari ke-7 pada soket pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan dengan pewarnaan Haematoxylin Eosin dan dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop binokuler.

Lampiran J. Hasil Perhitungan Pembuluh Darah

SAMPSEL	LAPANG PANDANG 1			LAPANG PANDANG 2			LAPANG PANDANG 3			TOTAL	RATA-RATA	RATA-RATA KELOMPOK
	PENGAMAT			PENGAMAT			PENGAMAT					
	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Kontrol Hari Ke-1 (I)	1	0	2	0	1	1	1	1	0	7	0,77	0,81
Kontrol Hari Ke-1 (II)	2	1	1	1	2	1	1	2	0	11	1,23	
Kontrol Hari Ke-1 (III)	0	2	0	0	0	0	0	1	1	4	0,44	
Kontrol Hari Ke-1 (IV)	0	1	0	1	1	3	0	1	0	7	0,78	
Perlakuan Hari Ke-1 (I)	4	3	3	3	2	2	3	3	4	27	3,00	2,47
Perlakuan Hari Ke-1 (II)	3	2	2	4	4	2	3	3	2	25	2,78	
Perlakuan Hari Ke-1 (III)	3	1	1	3	1	0	2	2	2	15	1,67	
Perlakuan Hari Ke-1 (IV)	3	2	1	5	3	2	3	2	1	22	2,44	
Kontrol Hari Ke-3 (I)	3	2	2	4	3	1	5	3	4	27	3,00	2,86
Kontrol Hari Ke-3 (II)	4	3	1	6	5	3	4	2	3	31	3,44	
Kontrol Hari Ke-3 (III)	2	1	1	1	2	3	0	1	2	13	1,44	
Kontrol Hari Ke-3 (IV)	5	2	3	4	2	3	4	5	4	32	3,56	
Perlakuan Hari Ke-3 (I)	5	4	5	5	6	7	7	6	5	50	5,56	4,47
Perlakuan Hari Ke-3 (II)	6	5	6	2	3	4	3	3	3	35	3,89	
Perlakuan Hari Ke-3 (III)	4	5	4	2	5	3	4	2	3	32	3,56	
Perlakuan Hari Ke-3 (IV)	6	5	4	7	3	4	6	4	5	44	4,89	
Kontrol Hari Ke-5 (I)	8	4	5	5	4	4	7	6	7	50	5,56	5,58
Kontrol Hari Ke-5 (II)	8	5	7	7	7	6	8	4	7	59	6,56	
Kontrol Hari Ke-5 (III)	7	4	7	4	3	4	5	4	4	42	4,67	

Kontrol Hari Ke-5 (IV)	8	5	4	8	5	5	6	5	4	50	5,56	
Perlakuan Hari Ke-5 (I)	10	7	9	9	8	9	9	8	9	78	8,67	7,67
Perlakuan Hari Ke-5 (II)	9	8	7	8	7	8	9	8	8	72	8,00	
Perlakuan Hari Ke-5 (III)	8	7	7	8	7	5	8	5	6	61	6,78	
Perlakuan Hari Ke-5 (IV)	8	9	8	7	6	5	9	6	7	65	7,22	
Kontrol Hari Ke-7 (I)	9	7	6	10	7	6	8	7	7	67	7,44	7,50
Kontrol Hari Ke-7 (II)	9	5	4	5	7	5	9	6	7	57	6,33	
Kontrol Hari Ke-7 (III)	9	9	9	8	7	5	8	5	9	69	7,67	
Kontrol Hari Ke-7 (IV)	10	9	6	8	9	9	9	8	9	77	8,56	
Perlakuan Hari Ke-7 (I)	8	9	6	9	9	8	10	9	9	77	8,56	8,83
Perlakuan Hari Ke-7 (II)	13	9	8	11	8	9	12	8	9	87	9,67	
Perlakuan Hari Ke-7 (III)	9	8	6	7	7	6	7	9	9	68	7,56	
Perlakuan Hari Ke-7 (IV)	10	9	9	11	9	8	11	9	10	86	9,56	

Lampiran J. Analisis Data

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statisti c	df	Sig.	Statisti c	df	Sig.
Pembuluh Darah	K1	.250	4	.	.945	4	.683
	P1	.283	4	.	.863	4	.272
	K3	.329	4	.	.895	4	.406
	P3	.283	4	.	.863	4	.272
	K5	.250	4	.	.945	4	.683
	P5	.283	4	.	.863	4	.272
	K7	.151	4	.	.993	4	.972
	P7	.283	4	.	.863	4	.272

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Pembuluh Darah	Based on Mean	.413	7	24	.885
	Based on Median	.282	7	24	.955
	Based on Median and with adjusted df	.282	7	17.927	.953
	Based on trimmed mean	.398	7	24	.894

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	234.719	7	33.531	32.515	.000
Within Groups	24.750	24	1.031		

Total	259.469	31			
-------	---------	----	--	--	--

Multiple Comparisons

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K1	P1	-1.750*	.718	.023	-3.23	-.27
	K3	-1.750*	.718	.023	-3.23	-.27
	P3	-3.750*	.718	.000	-5.23	-2.27
	K5	-5.000*	.718	.000	-6.48	-3.52
	P5	-6.750*	.718	.000	-8.23	-5.27
	K7	-6.500*	.718	.000	-7.98	-5.02
	P7	-8.250*	.718	.000	-9.73	-6.77
P1	K1	1.750*	.718	.023	.27	3.23
	K3	.000	.718	1.000	-1.48	1.48
	P3	-2.000*	.718	.010	-3.48	-.52
	K5	-3.250*	.718	.000	-4.73	-1.77
	P5	-5.000*	.718	.000	-6.48	-3.52
	K7	-4.750*	.718	.000	-6.23	-3.27
	P7	-6.500*	.718	.000	-7.98	-5.02
K3	K1	1.750*	.718	.023	.27	3.23
	P1	.000	.718	1.000	-1.48	1.48
	P3	-2.000*	.718	.010	-3.48	-.52
	K5	-3.250*	.718	.000	-4.73	-1.77
	P5	-5.000*	.718	.000	-6.48	-3.52
	K7	-4.750*	.718	.000	-6.23	-3.27
	P7	-6.500*	.718	.000	-7.98	-5.02
P3	K1	3.750*	.718	.000	2.27	5.23
	P1	2.000*	.718	.010	.52	3.48

	K3	2.000*	.718	.010	.52	3.48
	K5	-1.250	.718	.095	-2.73	.23
	P5	-3.000*	.718	.000	-4.48	-1.52
	K7	-2.750*	.718	.001	-4.23	-1.27
	P7	-4.500*	.718	.000	-5.98	-3.02
K5	K1	5.000*	.718	.000	3.52	6.48
	P1	3.250*	.718	.000	1.77	4.73
	K3	3.250*	.718	.000	1.77	4.73
	P3	1.250	.718	.095	-.23	2.73
	P5	-1.750*	.718	.023	-3.23	-.27
	K7	-1.500*	.718	.047	-2.98	-.02
	P7	-3.250*	.718	.000	-4.73	-1.77
P5	K1	6.750*	.718	.000	5.27	8.23
	P1	5.000*	.718	.000	3.52	6.48
	K3	5.000*	.718	.000	3.52	6.48
	P3	3.000*	.718	.000	1.52	4.48
	K5	1.750*	.718	.023	.27	3.23
	K7	.250	.718	.731	-1.23	1.73
	P7	-1.500*	.718	.047	-2.98	-.02
K7	K1	6.500*	.718	.000	5.02	7.98
	P1	4.750*	.718	.000	3.27	6.23
	K3	4.750*	.718	.000	3.27	6.23
	P3	2.750*	.718	.001	1.27	4.23
	K5	1.500*	.718	.047	.02	2.98
	P5	-.250	.718	.731	-1.73	1.23
	P7	-1.750*	.718	.023	-3.23	-.27
P7	K1	8.250*	.718	.000	6.77	9.73
	P1	6.500*	.718	.000	5.02	7.98
	K3	6.500*	.718	.000	5.02	7.98

	P3	4.500*	.718	.000	3.02	5.98
	K5	3.250*	.718	.000	1.77	4.73
	P5	1.500*	.718	.047	.02	2.98
	K7	1.750*	.718	.023	.27	3.23

