

**PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL PROPOLIS 10% DAN
FOTOTERAPI *NEAR INFRARED* PADA PENYEMBUHAN LUKA
PASCA KURETASE**

**Studi terhadap Tikus *Sprague dawley*
Ditinjau dari Jumlah Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis)**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi



Diajukan oleh
Endah Kusumaningrum
31101700028

Kepada
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2021



KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL PROPOLIS 10% DAN
FOTOTERAPI *NEAR INFRARED* PADA PENYEMBUHAN LUKA
PASCA KURETASE**

Studi terhadap Tikus *Sprague dawley*

Ditinjau dari Jumlah Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Endah Kusumaningrum

31101700028

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada Tanggal 21 Juni 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Ketua Tim Penguji

dr. Islamiy Rahma Hutami, Ph.D

Anggota Tim Penguji I

dr. Suryono, S.H., M.M., Ph.D

Anggota Tim Penguji II

dr. Erwid Fatchur Rahman, Sp. BMM

Semarang, 09 AUG 2021

Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



dr. Suryono, S.H., M.M., Ph.D
NIK. 231014025

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Endah Kusumaningrum

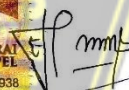
NIM : 31101700028

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% Dan Fototerapi *Near Infrared* Pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase. Studi Terhadap Tikus *Sprague dawley* Ditinjau Dari Jumlah Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 13 Agustus 2021


METERAI TEMPEL
5CFAJX344544938
(Endah Kusumaningrum)



MOTTO

“Never say never”

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Allah lah hendaknya kamu berharap.”

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

PERSEMBAHAN

Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan kepada:

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

Dosen pembimbing dan dosen penguji

Kedua orang tua, Kakak, Saudara, dan Sahabat

Teman – teman FKG UNISSULA Angkatan 2017

Semua Pihak yang Membantu dalam Pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillahirabbilalamin, segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya tulis ilmiah. Shalawat dan salam senantiasa kita haturkan kepada junjungan nabi kita Nabi Muhammad SAW yang nantinya kita nantikan syafaatnya di hari akhir.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah dengan judul “Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% Dan Fototerapi *Near Infrared* Pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase, Studi terhadap Tikus *Sprague dawley* Ditinjau dari Jumlah Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis)” ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Penulis juga merasa bahwa dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan dan penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu sehingga tugas karya tulis ilmiah penulis dapat terselesaikan. Sebagai rasa syukur dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. drg. Sryono, S.H., M.M., Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Agung Semarang dan selaku dosen pembimbing I yang telah membimbing, mengarahkan, serta meluangkan waktu dan pikiran untuk menyumbangkan gagasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
2. drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp. BMM, selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing, mengarahkan, serta meluangkan waktu dan pikiran untuk menyumbangkan gagasan dalam penyusunan karya tulis ilmiah dengan sabar dan penuh pengertian sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.

3. drg. Islamy Rahma Hutami, Ph.D, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji, mengarahkan, menasehati, memberi masukan, motivasi dan saran yang membangun dalam penulisan karya tulis ilmiah sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
4. Seluruh dosen dan staf karyawan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang membimbing, mendidik selama menuntut ilmu di dalam pendidikan sarjana kedokteran gigi.
5. Kedua orang tua yang selalu di hati saya: Bapak Sutanto dan Ibu Budi Ekowati yang telah memberikan banyak pengorbanan, dukungan moril, spiritual, materiil, semangat dan selalu memberikandoa sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
6. Kakak – kakak saya yang tercinta: Nawang Wulan dan Dimas Mahardika Ilmi yang telah memberikan banyak pengorbanan, dukungan moril, spiritual, materiil, semangat dan selalu memberikandoa sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
7. Teman sebangkuan saya Millania Murtikasari dan Indah Setia Ningrum yang selalu dan memberi semangat, serta teman diskusi dan membantu dalam penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
8. Sahabat – sahabat saya Farah Amara Dirgayusa, Feny Nursyaputri, Galuh Eka Sasanti, Rizky Fitriani, Qori Setya, Visq Delica, Krisna Mega, Rasyid Panji, dan Ridho Wisnu yang selalu membantu saya dan menjadi tempat bercerita, serta menjadi pendorong yang memberikan semangat dan penghibur dalam penulisan karya tulis ilmiah ini sampai terselesaikan.
9. Semua teman – teman Fakultas Kedokteran Gigi Unissula Angkatan 2017 (Xalvadenta) atas segala motivasi dan semangat yang diberikan.
10. Semua pihak yang tidak dapat peneliti sebutkan yang telah membantu dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Semoga bantuan semua pihak yang tertulis di atas menjadi amal ibadah dan mendapatkan balasan yang setimpal dari Allah SWT. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan baik isi maupun susunannya. Untuk itu saran dan kritik yang bersifat membangun dari berbagai pihak sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat tidak hanya bagi penulis juga bagi perkembangan kemajuan pengetahuan khususnya di bidang kedokteran gigi.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 13 Agustus 2021

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
MOTTO	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
ABSTRAK.....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
1.5 Orisinalitas Penelitian	5
BAB II.....	8
TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan Pustaka.....	8
2.1.1 Periodontitis	8
2.1.2 Kuretase Gingiva.....	11
2.1.3 Penyembuhan Luka.....	15
2.1.4 Propolis	19
2.1.5 Low – level laser therapy (LLLT).....	24
2.2 Kerangka Teori	33
2.3 Kerangka Konsep.....	34
2.4 Hipotesis	34
BAB III	35

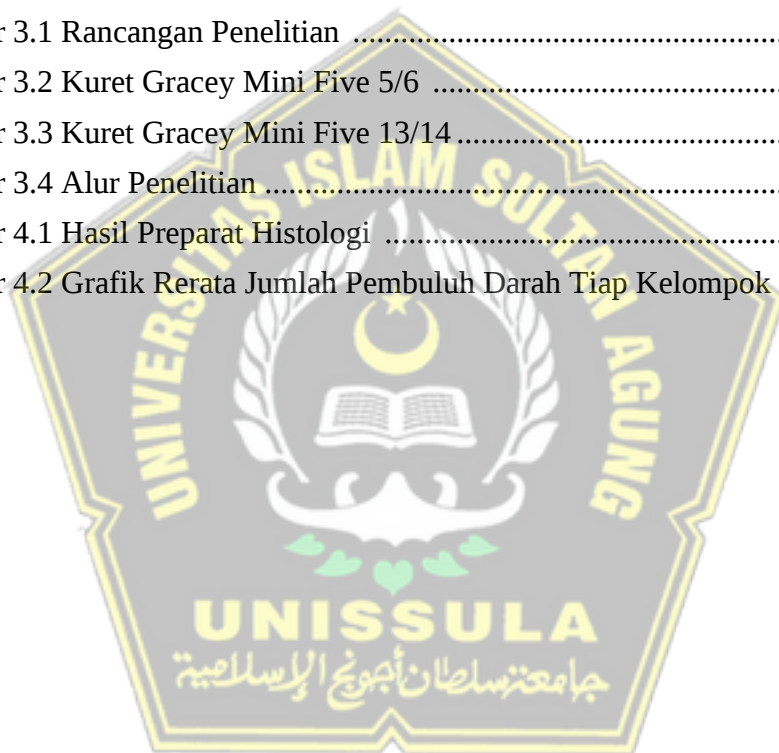
METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Jenis Penelitian.....	35
3.2 Rancangan Penelitian.....	35
3.3 Variabel.....	36
3.3.1 Variabel Bebas.....	36
3.3.2 Variabel Terikat.....	36
3.3.3 Variabel Terkendali.....	36
3.3.4 Variabel Tidak Terkendali.....	36
3.4 Definisi Operasional.....	37
3.4.1 Topikal Gel Propolis 10%.....	37
3.4.2 <i>Near Infrared</i>	37
3.4.3 Penyembuhan pasca kuretase.....	37
3.5 Populasi Penelitian.....	37
3.6 Sampel Penelitian.....	37
3.7 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out.....	39
3.7.1 Kriteria Inklusi.....	39
3.7.2 Kriteria Eksklusi.....	40
3.7.3 Drop out.....	40
3.8 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	40
3.8.1 Instrumen Penelitian.....	40
3.8.2 Bahan Penelitian.....	41
3.9 Cara Penelitian.....	42
3.9.1 Ethical Clearance.....	42
3.9.2 Pembuatan <i>base gel</i>	42
3.9.3 Pembuatan gel propolis dengan konsentrasi 10%.....	42
3.9.4 Tahap Persiapan.....	43
3.9.5 Tahap Perlakuan.....	43
3.9.6 Prosedur Pembuatan Preparat.....	45
3.10 Tempat dan Waktu Penelitian.....	46
3.10.1 Tempat Penelitian.....	46
3.10.2 Waktu Penelitian.....	47
3.11 Analisis Hasil.....	47
BAB IV.....	49
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	49
4.1 Hasil Penelitian.....	49

4.1 Pembahasan.....	58
BAB V	63
KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lumen Pembuluh Darah pada Preparat <i>HE</i>	18
Gambar 2.2 Panjang Gelombang Cahaya	27
Gambar 2.3 Respon Spektrum pada Hemoglobin, Melanin, dan Air	28
Gambar 2.4 Fotorespon terhadap Cahaya	30
Gambar 2.5 Proses Mekanisme Penyembuhan Luka oleh <i>LLLT</i>	31
Gambar 2.6 Kerangka Teori	33
Gambar 2.7 Kerangka Konsep	34
Gambar 3.1 Rancangan Penelitian	35
Gambar 3.2 Kuret Gracey Mini Five 5/6	41
Gambar 3.3 Kuret Gracey Mini Five 13/14	41
Gambar 3.4 Alur Penelitian	48
Gambar 4.1 Hasil Preparat Histologi	49
Gambar 4.2 Grafik Rerata Jumlah Pembuluh Darah Tiap Kelompok	52

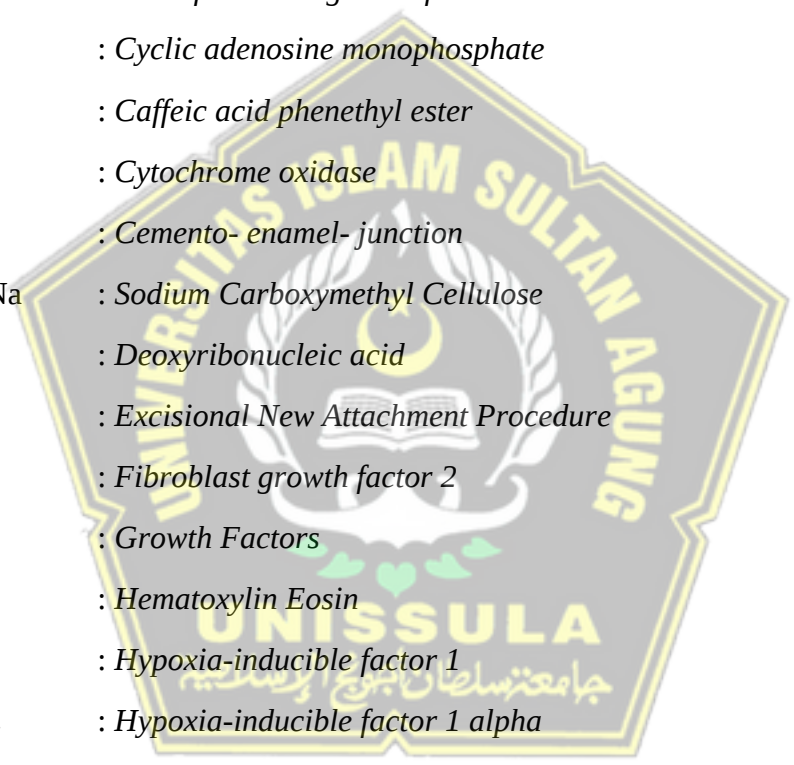


DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian	6
Tabel 4.1 Rerata dan Standar Deviasi	51
Tabel 4.2 Uji Normalitas dan Homogenitas	53
Tabel 4.3 Uji Kruskall-Wallis	54
Tabel 4.4 Uji Mann-Whitney	55



DAFTAR SINGKATAN



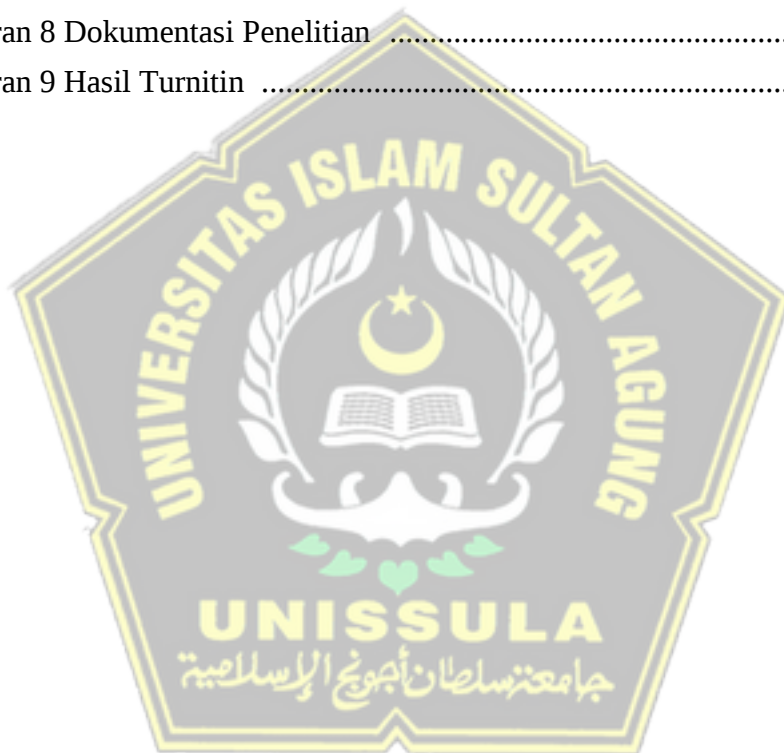
AAP	: <i>American Academy of Periodontology</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
Ang-1	: <i>Angiopoietin 1</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
ATP _{sy}	: <i>Adenosine triphosphate synthase</i>
bFGF	: <i>Basic fibroblast growth factor</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CAPE	: <i>Caffeic acid phenethyl ester</i>
CCO	: <i>Cytochrome oxidase</i>
CEJ	: <i>Cemento- enamel- junction</i>
CMC Na	: <i>Sodium Carboxymethyl Cellulose</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ENAP	: <i>Excisional New Attachment Procedure</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast growth factor 2</i>
GFs	: <i>Growth Factors</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia-inducible factor 1</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-inducible factor 1 alpha</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
IL- β	: <i>Interleukin beta</i>
IR	: <i>Infrared</i>
LASER	: <i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LED	: <i>Light Emitting Diode</i>
LLL _T	: <i>Low – level laser therapy</i>
MMP-2	: <i>Matrix metalloproteinase 2</i>

NAD	: <i>Nico-tinamide adenine dinucleotide</i>
NIR	: <i>Near Infrared</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OD	: <i>Optical density</i>
PBM	: <i>Photobiomodulation</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
Pi	: <i>Inorganic phosphate</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
TEA	: <i>Trietanolamin</i>
TGF- α	: <i>Transforming growth factor alpha</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Ethical Clereance	70
Lampiran 2 Surat Ijin Penelitian Laboratorium Hewan Coba UNISSULA.....	71
Lampiran 3 Surat Ijin Penelitian Laboratorium Farmasi UNISSULA	72
Lampiran 4 Surat Ijin Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi RSISA	73
Lampiran 5 Surat Telah Melakukan Penelitian di Laboratorium UNISSULA	74
Lampiran 6 Surat Telah Melakukan Penelitian di Laboratorium PA RSISA	75
Lampiran 7 Hasil dan Analisis Data	76
Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian	115
Lampiran 9 Hasil Turnitin	120



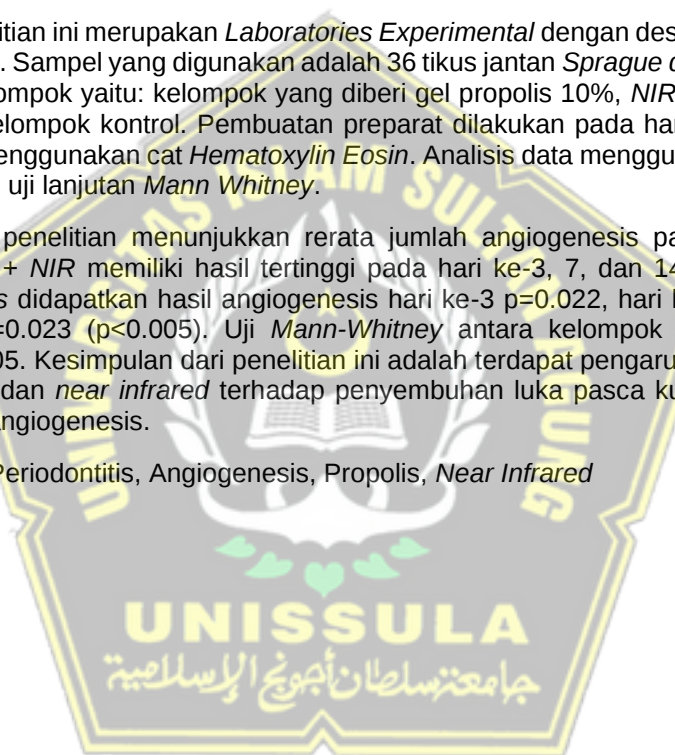
ABSTRAK

Periodontitis adalah inflamasi kronis pada jaringan periodontal yang didahului oleh gingivitis dan mengakibatkan kerusakan permanen jaringan pendukung gigi. Salah satu terapi penyembuhan periodontitis adalah kuretase gingiva. Proses penyembuhan periodontitis terjadi 2-7 hari pasca kuretase gingiva. Angiogenesis merupakan salah satu tolak ukur dalam penyembuhan luka. Propolis mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi dan pro-angiogenesis sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka. *Near infrared (NIR)* menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah, sehingga oksigen dan nutrisi ke jaringan luka lebih banyak, mengakibatkan penyembuhan luka cepat terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* pada penyembuhan luka pasca kuretase ditinjau dari angiogenesis.

Penelitian ini merupakan *Laboratories Experimental* dengan desain *Post Test Only Control Group*. Sampel yang digunakan adalah 36 tikus jantan *Sprague dawley* yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu: kelompok yang diberi gel propolis 10%, *NIR*, gel propolis 10% + *NIR*, dan kelompok kontrol. Pembuatan preparat dilakukan pada hari ke-3, 7, 14, dan pewarnaan menggunakan cat *Hematoxylin Eosin*. Analisis data menggunakan uji *Kruskall-Wallis* dengan uji lanjutan *Mann Whitney*.

Hasil penelitian menunjukkan rerata jumlah angiogenesis pada kelompok gel propolis 10% + *NIR* memiliki hasil tertinggi pada hari ke-3, 7, dan 14. Berdasarkan uji *Kruskall-Wallis* didapatkan hasil angiogenesis hari ke-3 $p=0.022$, hari ke-7 $p=0.021$, dan hari ke-14 $p=0.023$ ($p<0.005$). Uji *Mann-Whitney* antara kelompok propolis dan *NIR* memiliki $p>0.05$. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh penggunaan gel propolis 10% dan *near infrared* terhadap penyembuhan luka pasca kuretase dilihat dari peningkatan angiogenesis.

Kata Kunci: Periodontitis, Angiogenesis, Propolis, *Near Infrared*



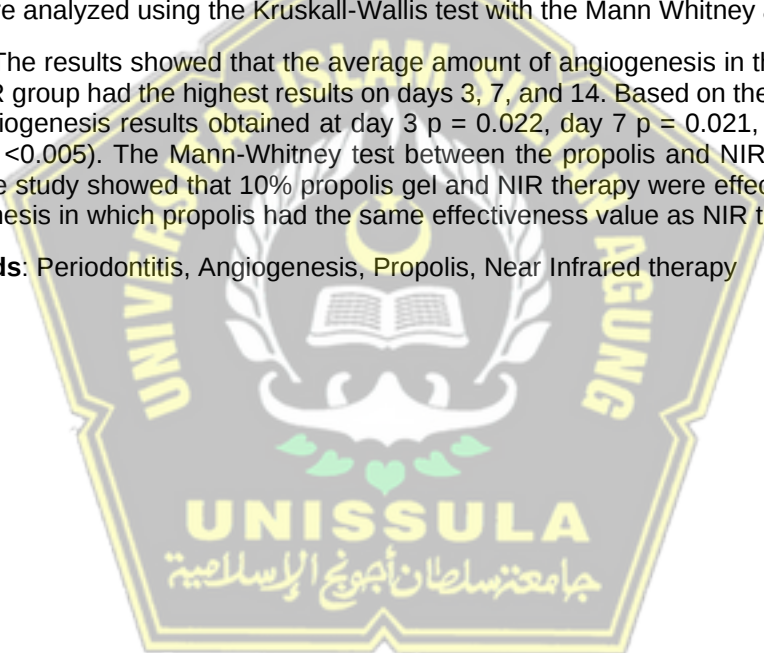
ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammation of the periodontal tissues recognized by gingivitis resulted in permanent damage on the teeth-supporting tissues. One of the healing therapies for periodontitis is gingival curettage. The healing process for periodontitis occurs 2-7 days after gingival curettage. Angiogenesis is one of the benchmarks in wound healing. Propolis contains flavonoids as anti-inflammatory and pro-angiogenesis to accelerate wound healing. Near Infrared (NIR) therapy stimulates the vasodilation of blood vessels, supplying more oxygen and nutrients to the wound tissue to promote wound healing speed. This study aims to determine the effect of 10% propolis topical gel and NIR therapy on post-curettage wound healing in terms of angiogenesis.

This research is an experimental laboratories with a post test only control group design. The samples used were 36 male Sprague dawley rats divided into 4 groups: a group given 10% propolis gel, NIR, 10% propolis gel + NIR, and a control group. Preparations were made on the 3rd, 7th, 14th day, and stained using Hematoxylin Eosin. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test with the Mann Whitney advanced test.

The results showed that the average amount of angiogenesis in the 10% propolis gel + NIR group had the highest results on days 3, 7, and 14. Based on the Kruskal-Wallis test, angiogenesis results obtained at day 3 $p = 0.022$, day 7 $p = 0.021$, and day 14 $p = 0.023$ ($p < 0.005$). The Mann-Whitney test between the propolis and NIR groups had $p > 0.05$. The study showed that 10% propolis gel and NIR therapy were effective to increase angiogenesis in which propolis had the same effectiveness value as NIR therapy.

Keywords: Periodontitis, Angiogenesis, Propolis, Near Infrared therapy



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia masih cukup tinggi, dengan prevalensi 96,58% (Dinyati and Adam, 2016). Salah satu penyakit gigi dan mulut yang banyak dijumpai adalah penyakit periodontal. Penyakit periodontal terdiri dari gingivitis dan periodontitis. Periodontitis merupakan penyakit periodontal yang sering terjadi pada masyarakat. Hasil dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit periodontitis di Indonesia sebesar 74,1% (Riskesdas, 2018)

Tanda adanya periodontitis adalah terbentuknya poket periodontal yang dalam dan hilangnya perlekatan gingiva (Nabiela *et al.*, 2017). Periodontitis yang tidak diobati akan menimbulkan kerusakan pada jaringan periodontal dan mengakibatkan kehilangan gigi. Dampak yang ditimbulkan akibat kehilangan gigi yaitu berkurangnya fungsi mastikasi dan mengganggu estetika pada penderitanya (Ferreira *et al.*, 2017).

Lesi periodontal dapat dihilangkan dengan kuretase tertutup dan flap kuretase. Kuretase berfungsi untuk membersihkan dinding poket dari jaringan granulasi yang terinflamasi sehingga diharapkan akan terbentuk perlekatan baru (Nabiela *et al.*, 2017). Penyembuhan luka akan segera terjadi pada epitel poket setelah dilakukan kuretase. Penyembuhan ini berlangsung pada hari ke 5-12 pasca kuretase (Dinyati and Adam, 2016).

Proses penyembuhan luka secara umum terdiri dari fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Angiogenesis, yang termasuk dalam fase proliferasi, memerankan peran penting selama proses penyembuhan luka, yaitu pembentukan pembuluh kapiler baru (Primadina *et al.*, 2019). Pembuluh kapiler yang telah berproliferasi akan membawa oksigen dan mikro nutrient untuk menumbuhkan jaringan baru (Honnegowda *et al.*, 2015).

Salah satu masalah pada proses penyembuhan luka adalah rasa tidak nyaman saat terjadinya proses inflamasi. Ketidaknyamanan ini berupa adanya nyeri karena pelepasan mediator inflamasi, bengkak, kemerahan, panas akibat vasodilatasi pembuluh darah, dan fungsi yang terganggu pada daerah luka. Maka dari itu diperlukan obat anti-inflamasi untuk mengatasi masalah tersebut (Thalib *et al.*, 2018). Penggunaan zat tambahan seperti anti inflamasi juga berfungsi untuk mencegah terhambatnya penyembuhan luka seperti infeksi (Yunanda and Rinanda, 2017).

Obat anti inflamasi berbahan alami saat ini banyak dikembangkan karena dinilai lebih aman. Bahan alami yang diaplikasikan secara topikal lebih efektif dalam proses penyembuhan luka karena senyawa obat lebih banyak terakumulasi di daerah luka (Yunanda and Rinanda, 2017). Salah satu bahan alami yang dapat digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka adalah propolis. Propolis sudah dikenal sebagai obat sejak zaman dahulu. Penggunaan propolis lebih aman karena penggunaan propolis dalam jangka waktu panjang tidak menyebabkan adanya kelainan pada darah, hati, maupun ginjal (Iswanto *et al.*, 2016). Propolis mudah ditemukan karena ketersediannya cukup banyak di hutan Indonesia. Produksi

propolis kini juga bertambah banyak seiring dengan berkembangnya budidaya lebah penghasil propolis di Indonesia (Yanto *et al.*, 2016).

Propolis memiliki kandungan flavonoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi dan pro-angiogenesis sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Flavonoid dapat menstimulasi makrofag dan PMN. Makrofag mengeluarkan *VEGF* dan *FGF-2* yang akan menginduksi angiogenesis. Stimulasi dari angiogenesis akan menyebabkan migrasi, proliferasi, dan diferensiasi dari sel endotel (Ernawati and Puspa, 2018). Flavonoid juga dapat merangsang angiogenesis dengan meningkatkan *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* melalui aktivasi dari *Hipoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)* sehingga proses angiogenesis dapat cepat terjadi (Nugroho *et al.*, 2016).

Propolis 10% dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui efek antiinflamasi yaitu pengurangan neutrofil pada saat inflamasi. Kandungan flavonoid yang terkandung pada propolis juga terbukti dapat meningkatkan jumlah fibroblast pada saat fase proliferasi (Suryono *et al.*, 2017). Propolis 10% juga dapat mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi, sehingga proses penyembuhan luka cepat terjadi (Iswanto *et al.*, 2016).

Terapi menggunakan laser juga menjadi tren pada saat ini selain pengobatan dengan bahan alami. Salah satu terapi laser yang sering digunakan adalah dengan *Near Infrared (NIR)*. Keuntungan dari penggunaan laser sebagai pengobatan adalah meminimalkan efek samping seperti pada obat – obatan kimiawi, aman, dan mudah dalam pengaplikasian. Terapi laser juga dapat meminimalkan terjadinya infeksi bakteri sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Lau *et al.*, 2014).

Terapi laser juga memberikan hasil yang baik pada luka berupa profilaksis dari terbentuknya jaringan parut (Calderhead and Tanaka, 2017).

Near Infrared dapat meningkatkan ekspresi *HIF-1 α* yang akan berikatan dengan *DNA* sehingga akan meregulasi ekspresi *VEGF* dan mengakibatkan stimulasi angiogenesis (Keshri *et al.*, 2016). *Near Infrared* juga akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga pasokan oksigen dan nutrisi menuju daerah luka meningkat. Hal ini akan mempercepat proses penyembuhan luka (Stübinger, 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin membuktikan pengaruh penggunaan gel berbahan aktif ekstrak propolis 10% dan *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared* dapat berpengaruh terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

- a. Melakukan analisis efek gel berbahan aktif propolis 10% terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.

- b. Melakukan analisis efek gel berbahan aktif propolis 10% dan penambahan *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.
- c. Melakukan analisis efek *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.
- d. Melakukan analisis perbandingan antara efek gel berbahan aktif propolis 10% dengan atau tanpa penambahan *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan serta pengembangan ilmu pengetahuan ilmu di bidang Kedokteran Gigi tentang pengaruh gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared* terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan bahwa masyarakat dapat menjadikan propolis dan *near infrared* sebagai alternatif untuk penyembuhan luka pasca kuretase.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Orisinalitas penelitian berfungsi untuk memastikan bahwa penelitian yang akan dilakukan orisinal atau berasal dari pemikiran peneliti itu sendiri. Tabel di bawah ini merupakan tabel orisinalitas penelitian pengaruh pemberian topikal gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* pada penyembuhan luka pasca kuretase,

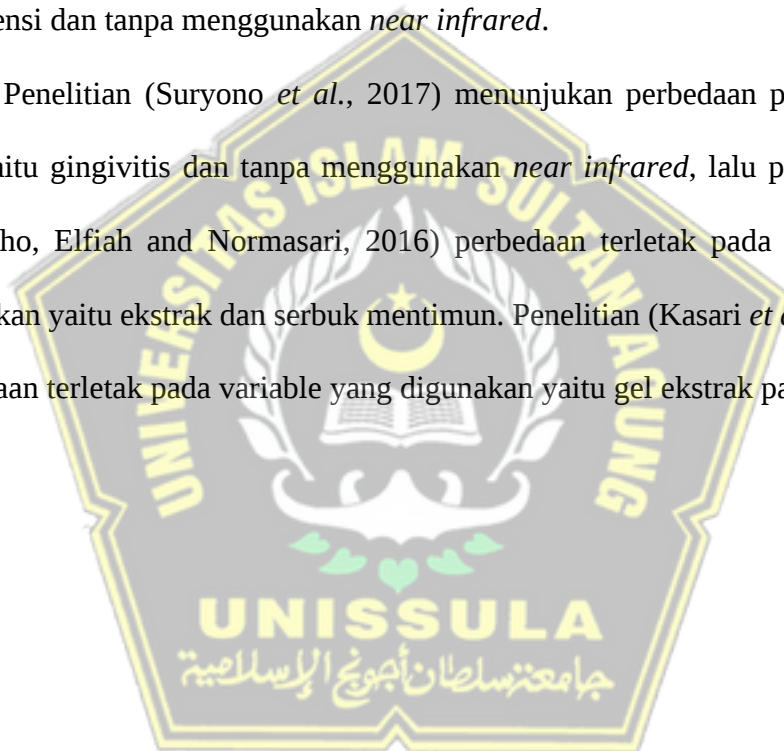
yang berisi penelitian terdahulu dan perbedaan yang akan dilakukan pada penelitian saat ini.

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi *Near Infrared* pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

Peneliti	Judul Penelitian	Perbedaan
(Ivanaga <i>et al.</i> , 2019)	Photodiagnosis and Photodynamic Therapy Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with curcumin and LED , as an enhancement to scaling and root planing in the treatment of residual pockets in diabetic patients : A randomized and controlled split-mouth clinical trial	Penelitian ini menggunakan ekstrak kurkumin dan sinar LED pada residual poket pasien Diabetes Melitus tipe 2
(Iswanto <i>et al.</i> , 2016)	Pengaruh Aplikasi Topikal Propolis 10% Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Desidui Persistensi (Kajian Pada Anak Usia 6-10 Tahun)	Penelitian ini meneeliti penyembuhan luka pasca pencabutan gigi persistensi
(Suryono <i>et al.</i> , 2017)	Propolis 10% as a Topical Drug Candidate on Gingivitis	Pada penelitian ini meneliti proses penyembuhan luka pada gingivitis
(Nugroho <i>et al.</i> , 2016)	Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (Cucumis sativus) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar	Penelitian ini melihat angiogenesis pada penyembuhan luka bakar dengan menggunakan ekstrak dan serbuk mentimun
(Kasari <i>et al.</i> , 2016)	Efek aplikasi topikal gel ekstrak pandan wangi terhadap penyembuhan luka gingiva	Penelitian ini melihat angiogenesis pada penyembuhan luka gingiva dengan menggunakan topical gel ekstrak pandan wangi

Terdapat perbedaan mengenai penelitian terdahulu dan penelitian pengaruh pemberian topikal gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* pada penyembuhan luka pasca kuretase. Perbedaan pada penelitian (Ivanaga *et al.*, 2019) adalah pada penelitian ini menggunakan ekstrak kurkumin dan sinar LED pada residual poket pasien Diabetes Melitus tipe 2. Sedangkan pada penelitian (Iswanto *et al.*, 2016) perbedaan terletak pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi persistensi dan tanpa menggunakan *near infrared*.

Penelitian (Suryono *et al.*, 2017) menunjukkan perbedaan pada penyebab luka yaitu gingivitis dan tanpa menggunakan *near infrared*, lalu pada penelitian (Nugroho, Elfiah and Normasari, 2016) perbedaan terletak pada variabel yang digunakan yaitu ekstrak dan serbuk mentimun. Penelitian (Kasari *et al.*, 2016) juga perbedaan terletak pada variable yang digunakan yaitu gel ekstrak pandan wangi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Periodontitis

Istilah penyakit periodontal meliputi berbagai inflamasi kronik yang terjadi pada gingiva, tulang alveolar, dan ligamen periodontal yang merupakan jaringan pendukung gigi. Penyakit periodontal berawal dari gingivitis, yaitu lokal inflamasi yang terjadi pada gingiva dan disebabkan karena adanya akumulasi plak. Periodontitis kronis bersal dari gingivitis yang tidak ditangani, kemudian mengakibatkan hilangnya gingiva, tulang alveolar, dan ligamen periodontal. Hal ini berakibat pada terbentuknya poket periodontal (Kinane *et al.*, 2017).

Untuk mendiagnosis suatu penyakit, maka perlu mengetahui keadaan normal dari suatu jaringan. Pada keadaan normal, gingiva berwarna pink, bergeligi, berada pada *cemento- enamel- junction (CEJ)* dengan kedalaman celah gingiva 1-3 mm, serta tidak terdapat perdarahan saat dilakukan probing. Gingiva cekat memanjang dari gingiva bebas ke mucogingival junction dan menempel erat pada tulang dibawahnya, serta tahan terhadap injuri. Periodontitis terjadi saat inflamasi telah mencapai ligament periodontal dan tulang alveolar, serta mengakibatkan kerusakan yang tidak dapat kembali mengakibatkan hilangnya gigi (Shah, 2017). Gambaran klinis yang membedakan antara periodontitis dan gingivitis adalah adanya kehilangan perlekatan gigi atau *attachment loss*. Hal ini ditandai dengan terbentuknya poket periodontal dan berubahnya densitas dan

ketinggian dari tulang alveolar. Tanda dari inflamasi dalam hal ini yaitu berubahnya warna, kontur, dan konsistensi yang menyebabkan adanya perdarahan saat probing (Takei and Carranza, 2015).

Menurut American Academy of Periodontology (AAP), periodontitis kronis merupakan penyakit infeksi yang menyebabkan inflamasi pada jaringan pendukung gigi, kehilangan perlekatan secara progresif dan kehilangan tulang. Penyakit ini disebabkan oleh adanya akumulasi plak yang merupakan agen yang menginisiasi terjadinya gingivitis dan periodontitis kronis. Hilangnya perlekatan dan tulang dihubungkan dengan meningkatnya jumlah bakteri gram negatif pada biofilm subgingiva, dengan lebih spesifiknya yaitu meningkatnya organisme seperti *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola*, yang lebih dikenal dengan “red complex” (Sistla *et al.*, 2018). Periodontitis kronis merupakan jenis periodontitis yang paling sering terjadi dan dikarakteristikan dengan inflamasi yang lambat dan progresif. Bertambah parahnya periodontitis ini dapat dikarenakan beberapa factor diantaranya factor lokal (anatomi gigi, restorasi, fraktur akar, dan resorpsi servikal akar), penyakit sistemik (diabetes melitus, HIV), serta faktor lingkungan (rokok, stress) (Takei and Carranza, 2015).

Periodontitis kronis dapat digolongkan sebagai periodontitis kronis lokal dan general. Dikatakan periodontitis lokal apabila terdapat kehilangan perlekatan dan tulang yang jumlahnya kurang dari 30%. Sedangkan periodontitis kronis general apabila kehilangan perlekatan dan tulang yang jumlahnya 30% atau lebih. Keparahan penyakit periodontal dibagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- a. Periodontitis kronis ringan : apabila kehilangan perlekatan dan tulang

kurang dari 1-2 mm

- b. Periodontitis kronis sedang : apabila kehilangan perlekatan dan tulang mencapai 3-4 mm
- c. Periodontitis kronis parah : apabila kehilangan perlekatan dan tulang lebih dari 5 mm (Takei and Carranza, 2015).

Poket adalah sulkus gingiva yang bertambah dalam yang dikarenakan adanya perubahan epitel menuju jaringan periodontal yang rusak yang kemudian disertai pergerakan epitel ke arah akar gigi. Berdasarkan klasifikasinya, poket dibagi menjadi 2 macam yaitu poket gingiva dan poket periodontal.

a. Poket gingiva

Poket gingiva adalah poket yang terjadi karena gingiva yang membesar tetapi jaringan periodontal tidak terjadi kerusakan. Poket ini disebut juga sebagai *pseudo pocket*. Epitel cekat tetap dan tidak bergeser ke arah apikal sedangkan margin gingiva bergeser ke arah incisal. Pembesaran gingiva dapat disebabkan karena konsumsi obat tertentu seperti *nifedipine*, *cyclosporine*, dan *dilantin*.

b. Poket periodontal

Poket periodontal adalah rusaknya jaringan periodontal yang mengakibatkan sulkus gingiva bertambah dalam. Poket ini juga sering disebut dengan *true pocket*. Terdapat pergeseran epitel cekat ke arah apical yang selanjutnya menyebabkan tulang alveolar rusak. Poket periodontal dibagi menjadi 2 yaitu:

- Poket supraboni : tulang alveolar bagian koronal merupakan dasar dari poket periodontal ini

- Poket infraboni : tulang alveolar bagian apical merupakan dasar poket (Suryono, 2014)

2.1.2 Kuretase Gingiva

Poket periodontal dapat dikurangi dengan prosedur bedah namun hanya terbatas pada jaringan gingiva, tanpa melibatkan struktur tulang yang mendasarinya dan tidak menggunakan bedah flap, dapat digolongkan menjadi kuretase dan gingivektomi (Takei and Carranza, 2015). Kuretase adalah tindakan untuk menghilangkan rasa sakit dengan cara melakukan scrap pada dinding gingiva dari poket periodontal. Tujuan dilakukannya kuretase adalah untuk menciptakan perlekatan baru dengan cara menghilangkan jaringan granulasi dan peradangan sehingga mengurangi kedalaman poket dan akhirnya terbentuk perlekatan baru (Dinyati and Adam, 2016).

Perawatan awal yang dilakukan untuk penyakit periodontal adalah *scaling* dan *root planning*, dan diharapkan akan terjadi pengurangan atau hilangnya inflamasi pada gingiva. Perawatan lanjutan dilakukan apabila masih terdapat inflamasi setelah dilakukannya perawatan awal (Nabiela *et al.* , 2017). Menurut (Takei and Carranza, 2015), indikasi kuretase sangat terbatas dan dilakukan setelah dilakukan *scaling* dan *root planning* dengan alasan sebagai berikut:

- a. Kuretase dapat dilakukan untuk mendapatkan perlekatan baru pada poket infraboni yang lokasinya dapat diakses, dengan indikasi bedah tertutup nonflap.

- b. Kuretase digunakan untuk mengurangi inflamasi saat Teknik bedah agresif (contohnya flap) merupakan kontraindikasi pada pasien karena faktor usia, penyakit sistemik, penyakit psikologis, atau faktor yang lain.
- c. Kuretase juga dilakukan pada kunjungan berulang sebagai metode perawatan pemeliharaan pada area dengan inflamasi berulang terutama pada pasca bedah untuk mengurangi kedalaman poket.

Kontra indikasi dilakukannya kuretase dapat berupa berlikunya bentuk poket, sulit dijangkaunya poket terutama pada gigi molar, dinding poket fibrotic, dan terlalu dalamnya poket. Terdapat beberapa teknik kuretase diantaranya:

- a. Teknik Dasar

Prosedur dari teknik dasar yaitu anastesi local kemudian dilakukan pengerokan jaringan lunak. Pengerokan dilakukan dengan cara memasukan instrument pada dinding poket secara horizontal. Kemudian lakukan gerakan menyendok dengan tekanan jari yang lembut untuk mengeluarkan jaringan yang terinflamasi diantara bawah poket dan puncak alveolar. Kemudian dilakukan irigasi agar kotoran hilang.

- b. *ENAP (Excisional New Attachment Procedure)*

Teknik ini memiliki keunggulan dibanding teknik konvensional yaitu eksisi bersih dari epithelial junction, meminimalkan trauma pada gingiva, serta keratin gingiva tidak hilang. Indikasi dari teknik ini adalah memadainya jaringan keratin dan tidak digunakan pada kasus yang memerlukan estetik yang baik. Sedangkan kontra indikasinya yaitu jaringan keratin kurang, jaringan mengalami edema, poket melebihi *junction mucogingival*, dan

probing dengan kedalaman 3 mm atau kurang. Teknik yang dilakukan yaitu anastesi lokal, kemudian dilakukan pengecekan apakah sesuai indikasi untuk dilakukan teknik *ENAP*, lalu irigasi dengan saline, kemudian dilakukan penjahitan pada interproksimal, dan yang terakhir penempatan balutan periodontal pada interproksimal.

c. Kuretase secara Kimia

Prosedur kuretase secara kimia yaitu:

- Anastesi lokal
- Isolasi dengan cotton roll
- Poket diberi natrium hipoklorit selama 1 menit
- Netralkan natrium hipoklorit dengan memberikan poket asam sitrat 5% selama 1 menit
- Jaringan diambil dengan kuret
- Bilas menggunakan saline

d. Ultrasonic Kuret

Teknik ultrasonic kuret menggunakan *Ultrasonography (USG)* dan *Morse Scaler*. Prosedur ini dapat mengurangi peradangan namun tidak seefektif alat manual.

e. Kuretase Menggunakan Laser

Alat yang digunakan dalam teknik ini berupa diode laser. Alat ini dapat meningkatkan regenerasi dan mencegah epitel menginvasi daerah luka (Dinyati and Adam, 2016).

Terdapat tanda – tanda setelah dilakukannya kuretase yaitu gumpalan darah akan segera mengisi area poket, yang terdapat atau tanpa adanya lapisan epitel. Tanda lainnya yaitu terdapat pendarahan dengan ditandai adanya dilatasi kapiler pada jaringan dan adanya leukosit morfonuklear yang berada pada permukaan luka. Hal ini diikuti dengan proliferasi jaringan granulasi dengan penurunan jumlah pembuluh darah kecil pada jaringan. Restorasi dan epitelisasi sulkus membutuhkan waktu 2-7 hari, dan restorasi dari epithelial junction terjadi 5 hari setelah perawatan (Takei and Carranza, 2015). Menurut (Dinyati and Adam, 2016), terjadinya epitelisasi dan restorasi pada 2-3 hari setelah kuretase dan akan berakhir setelah pengobatan pada hari ke 7-10.

Gambaran klinis setelah dilakukan scaling dan kuretase adalah terlihatnya gingiva yang berdarah dan berwarna merah terang. Terdapat pengurangan tinggi gingiva sebagai hasil dari pergeseran margin gingiva pada apikal setelah 1 minggu pasca kuretase. Gingiva juga terlihat lebih merah gelap dari keadaan normal, namun tidak lebih merah dari hari sebelumnya. Warna, konsistensi, tekstur permukaan, kontur gingiva kembali normal, serta margin gingiva kembali menempel pada gigi. Hal ini terjadi setelah 2 minggu pasca kuretase (Takei and Carranza, 2015). Kontrol plak serta pengamatan terhadap penyembuhan luka perlu dilakukan setelah dilakukannya kuretase. Hal ini dilakukan pada minggu ke 3 setelah dilakukan intervensi (Dinyati and Adam, 2016).

2.1.3 Penyembuhan Luka

2.1.3.1 Definisi

Proses penyembuhan luka diawali dengan fase inflamasi dan diakhiri dengan fase remodeling. Remodeling terdiri dari penggantian struktur khusus oleh deposisi kolagen, dan regenerasi yang berhubungan dengan proses proliferasi sel dan diferensiasi (Gonzalez *et al.*, 2016). Prinsip penyembuhan luka pada jaringan di rongga mulut sama dengan penyembuhan luka di bagian lain yaitu: inflamasi, proliferasi, deposisi matrik, dan remodeling (Destri *et al.*, 2017).

Terdapat perbedaan penyembuhan luka di mukosa oral dan kulit. Pada mukosa oral penyembuhan luka akan mengurangi pembentukan bekas luka, reepitelisasi yang lebih cepat, tingkat peradangan yang lebih rendah, dan tingkat angiogenesis yang lebih rendah dibandingkan dengan penyembuhan luka di kulit. Kematian sel dan mekanisme eliminasi sel merupakan hal penting pada pembentukan bekas luka, melalui persinyalan *paracrine* atau modulasi imun. Apoptosis sel akan mensekresikan faktor – faktor yang dapat memodulasi fenotip sel imun untuk mempengaruhi diferensiasi myofibroblast, proliferasi fibroblast, dan resistensi apoptosis, yang berperan dalam pembentukan jaringan parut dan fibrosis (Johnson *et al.*, 2014).

2.1.3.2 Tahap Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka secara umum dibagi menjadi 3 fase utama yaitu: fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling.

a. Fase inflamasi

➤ Fase inflamasi awal (fase hemostasis)

Perdarahan yang diakibatkan oleh putusnya pembuluh darah akan mengaktifkan factor koagulasi yang akan membentuk *clot*. Kolagen dan matriks ekstraseluler akan berkontak dengan darah yang keluar dan menyebabkan platelet menempel dan membentuk *clotting* kemudian mengisi cekungan luka sebagai *scaffold* untuk migrasi sel radang lain yang mengakibatkan inflamasi.

➤ Fase inflamasi akhir (*lag phase*)

Debris dan bakteri pada daerah radang akan dihilangkan oleh sel radang akut dan neutrophil, yang nantinya akan muncul tanda – tanda peradangan berupa: *tumor*, *kalor*, *rubor*, *dolor*, dan *functio lesa*, yang disebut dengan *cardinal symptom*. Sitokin pro inflamasi seperti *TNF- α* , *IL- β* , dan *IL-6* akan disekresi oleh neutrofil untuk menghilangkan matriks seluler yang tersisa. Setelah selesai, neutrophil akan mati atau difagosit oleh makrofag (Primadina *et al.*, 2019).

b. Fase proliferasi

Terdapat 3 proses utama pada fase proliferasi yaitu:

➤ Neoangiogenesis

Angiogenesis adalah proses pembentukan darah baru dan berfungsi untuk mempertahankan kelangsungan jaringan yang terkena (Primadina *et al.*, 2019). Terdapat 5 tahap angiogenesis yaitu:

- *Angiogenesis initiation*

Reseptor seluler *vascular endothelial growth factor (VEGF)* diregulasi oleh thrombin pada bagian luka. Sel endothel yang terkena thrombin akan melepaskan *gelatinase A (MMP-2)* yang akan menghilangkan membran basement. Platelet akan mengeluarkan *VEGF*, *platelet derived growth factor (PDGF)*, *TGF- α* , *TGF- β* , *bFGF*, *Ang-1* yang nantinya akan merangsang pembentukan dan migrasi endotel.

- *Angiogenesis amplification*

Makrofag dan monosit melepaskan factor angiogenik termasuk *PDGF*, *VEGF*, *Ang-1*, *TGF- α* , *bFGF*, *IL-8* dan *TNF- α* kedalam luka yang memperkuat angiogenesis. Pembelahan enzim fibrin menjadi fragmen fibrin E akan menstimulasi angiogenesis dan meningkatkan efek *VEGF* dan *bFGF*.

- *Vascular proliferation*

VEGF berada pada jaringan yang terluka dan eksudat. Hipoksia akan mengakibatkan produksi dari *Nitric Oxide (NO)*. *NO* akan meningkatkan vasodilatasi dan angiogenesis sehingga meningkatkan aliran darah lokal

- *Vascular stabilization*

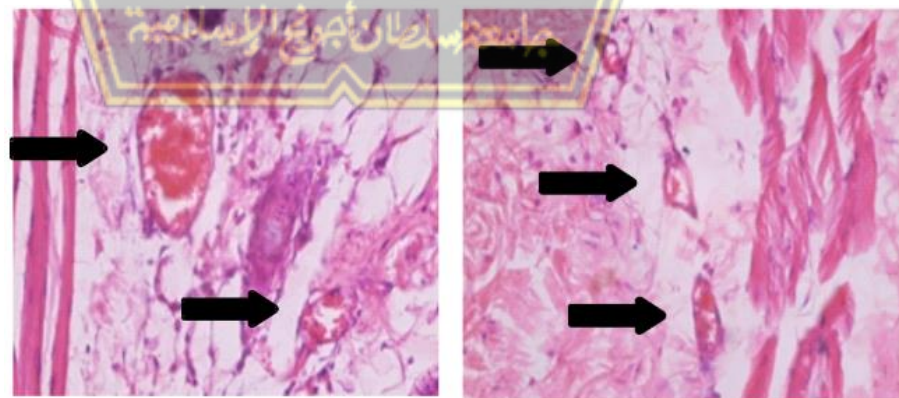
Stabilisasi pembuluh darah diatur oleh *Ang-1*, *tyrosine kinase* dengan *immunoglobulin-like* dan *EGF-like domain 2 (Tie-2)*, sel otot polos, dan *pericyte*. Produksi *PDGF*, sel otot polos, dan *pericytes* ke

pembuluh darah baru dengan mengikat *Ang-1* ke reseptornya *Tie-2*. Kekurangan *PDGF* menyebabkan pembuluh darah yang terbentuk imatur.

- *Vascular suppression*

Pericytes akan mengeluarkan *TGF- β* yang menghambat proliferasi vascular. Produk pembelahan kolagen XVIII dan endostatin juga akan berada di sekitar membrane basal vascular yang menyebabkan vaskularisasi luka terhambat (Honnegowda *et al.*, 2015).

Angiogenesis dapat dilihat melalui penghitungan lumen pada preparat histologi yang diberi pewarnaan *Hematoxylin Eosin (HE)* dan dilihat menggunakan mikroskop elektrik dengan perbesaran 400 kali (Nugroho *et al.*, 2016). Gambaran histologis yang terlihat adalah adanya neokapiler dengan bentuk bulat, berbatas jelas, dengan warna ungu pada bagian tepinya. Lumen berwarna putih dengan bagian tengah terdapat bulatan yang merupakan eritrosit atau sel darah merah (Adi *et al.*, 2019).



Gambar 2.1 Lumen Pembuluh Darah pada Preparat Histologi yang Diberi Pewarnaan *Hematoxylin Eosin (HE)*
(Nugroho *et al.*, 2016)

➤ Fibroblast

Makrofag memproduksi *growth factor* seperti *PDGF*, *FGF* dan *TGF- β* yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular.

➤ Re-epitelisasi

Lapisan *single layer* sel keratinosit pada tepi luka akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka.

c. Fase maturasi (Remodeling)

Fase maturasi terjadi pada hari ke-21 hingga 1 tahun pasca trauma. Pada fase ini terjadi keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen serta matriks ekstraseluler (Primadina *et al.*, 2019).

2.1.4 Propolis

2.1.4.1 Definisi

Propolis adalah nama umum hasil produk yang dikumpulkan oleh lebah madu yang berupa resin dan dihasilkan dari tanaman, nektar, dan eksudat lain yang membentang dari daerah tropis hingga daerah Artic. Bahan utama dari propolis yaitu poplar, willow, birch, pohon elm, serta adler (Martinotti and Ranzato, 2015). Propolis digunakan lebah sebagai bahan pembangun sarang dan berfungsi melindungi dari infeksi bakteri dan jamur (Oryan *et al.*, 2017).

Komposisi propolis terdiri dari 50-60% balsam, 5-10% pollen, asam amino, vitamin A, vitamin B kompleks, bahan kimia aktif yang disebut dengan bioflavonoids (vitamin P), fenol, dan bahan aromatik. Warna dari propolis biasanya kecoklatan, tergantung dari sumber tanaman sumber dari propolis

tersebut (Deswal *et al.*, 2016). Propolis akan berbentuk lunak, lentur, dan sangat lengket pada suhu tinggi. Propolis apabila didinginkan terutama dalam keadaan beku maka akan menjadi keras dan rapuh. Warna propolis bervariasi dari hijau hingga coklat dan kemerahan tergantung dengan tumbuhan sumber propolis. Komposisi, warna, dan aroma propolis berbeda tergantung zona geografi ditemukannya propolis tersebut (Martinotti and Ranzato, 2015).

2.1.4.2 Kandungan Propolis

Komponen utama dari propolis adalah 50% resin, 30% wax, 10% minyak esensial, 5% pollen, dan 5% komponen organik dan nonorganik lainnya. Komposisi dari propolis berbeda-beda tergantung dari daerah geografi, musim, periode panen, dan factor lingkungan lainnya (Al-Waili, 2018). Perbedaan komposisi propolis juga dikarenakan karena perbedaan tanaman pada tiap daerah (Oryan *et al.*, 2017). Propolis mempunyai kandungan yang sangat kompleks, terdiri dari lebih dari 300 komponen. Komponen ini dapat diklasifikasikan sebagai:

- a. Asam aromatik bebas (*phenolic*)
- b. Ester dari *phenolic*
- c. Flavonoids termasuk flavones, flavanones, flavonols, dan dihydroflavonols
- d. Chalcones dan dihydrochalcones
- e. Terpenoids
- f. Kandungan lain seperti hydrocarbon dan ester dari alkohol, aldehyd, asam amino, hydrocarbon aromatic, ketones, sterols, dan gula.

Asam aromatik dalam propolis dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama yaitu:

- a. Turunan dari asam hidroksibenzoat seperti: asam galat, gentisic, protocatechuic, salicylic, dan vanillic
- b. Turunan dari asam hidroksikinamat: *p*-coumaric, caffeic, dan asam ferulic

Asam aromatik juga dapat berbentuk sebagai benzyl, methylbutenyl, phenylethyl, dan ester cinnamy. Kandungan terbesar diantara mereka adalah *caffeic acid phenethyl ester (CAPE)* yang memiliki manfaat luas diantaranya yaitu menghambat faktor nuklear κ -B, menghambat proliferasi sel, dan induksi sel untuk apoptosis (Ristivojević *et al.*, 2015). Asam aromatic juga berfungsi sebagai anti bakteri, anti jamur, anti virus, anti inflamasi, dan anti kanker (Oryan *et al.*, 2017).

Komponen penting lain yang terdapat dalam propolis adalah flavonoid dan phenolic. Flavonoid berasal dari eksudat poplar, metabolisme lebah, dan kontaminasi dengan madu (Oryan *et al.*, 2017). Kedua kandungan tersebut mempunyai kemampuan untuk menghilangkan radikal bebas, serta mampu untuk melindungi lipid dan vitamin C hancur pada saat proses oksidasi (Susana *et al.*, 2018).

2.1.4.3 Manfaat Propolis

Penelitian mengenai propolis telah dilakukan sejak abad ke 19 dan 20. Peneliti menemukan bahwa propolis merupakan bahan aktif yang penting dalam proses penyembuhan luka, regenerasi jaringan, perawatan luka bakar, ulcer, dan berbagai tipe dermatitis (Oryan *et al.*, 2017). Manfaat utama dari propolis adalah

antibakteri, anti virus, anti jamur, antiulcer (pada perut, kulit, bukal), anti oksidan, anti radiasi, anti tumor, antimutagenic, anti inflamasi, modulasi imun, anti diabetic, anastesi local, dan regenerasi (jaringan dan tulang kartilago, pulpa gigi) (Ristivojević *et al.*, 2015).

Propolis 10 % memiliki banyak manfaat dalam proses penyembuhan luka. Efek propolis 10% dalam penyembuhan luka diantaranya yaitu sebagai antiinflamasi yang dapat mengurangi sel-sel inflamasi seperti neutrophil. Zat yang memerankan sebagai antiinflamasi adalah *CAPE*, yang juga berperan sebagai anti oksidan (Suryono *et al.*, 2017). *Caffeic acid (CAPE)* dan flavonoid mengurangi respon inflamasi dengan menghambat produksi prostaglandin dengan menghalangi aktivasi lipoksigenase yang mengarah ke sel imun dan stimulasi fagosit dan membuat mekanisme antiinflamasi dan analgesik yang mirip dengan aspirin namun dengan efek samping yang lebih rendah (Takzaree *et al.*, 2016).

Propolis 10% juga dapat meningkatkan produksi fibroblast sehingga proses penyembuhan luka cepat terjadi. Flavonoid yang terkandung dalam propolis dapat meningkatkan ekspresi *TGF-β* sehingga menyebabkan kemotaksis dan proliferasi fibroblast pada jaringan yang luka juga meningkat. Semakin banyak fibroblast yang ada pada daerah yang luka maka semakin banyak pula kolagen yang akan disintesis sehingga proses penyembuhan luka lebih cepat terjadi. Kandungan flavonoid juga berfungsi sebagai pro-angiogenesis karena dapat meningkatkan ekspresi *VEGF* yang menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru (Suryono *et al.*, 2017). Sel inflamasi diatur oleh flavonoid untuk memproduksi *TGF-β* untuk stimulasi makrofag dan *bFGF* (Kasari *et al.*, 2016).

Makrofag mengeluarkan *VEGF* dan *FGF-2* yang akan menginduksi angiogenesis. Stimulasi dari angiogenesis akan menyebabkan migrasi, proliferasi, dan diferensiasi dari sel endotel (Ernawati and Puspa, 2018). Flavonoid juga dapat merangsang angiogenesis dengan teraktivasi *Hipoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)* yang nantinya akan merangsang *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* sehingga proses angiogenesis dapat cepat terjadi (Nugroho *et al.*, 2016). Flavonoid dalam propolis juga dapat mencegah kenaikan gula darah dalam serum dan dapat melindungi penderita diabetes dari komplikasi gangguan metabolisme dari peningkatan gula darah (Martinotti and Ranzato, 2015).

Efek lain dari propolis 10% dalam penyembuhan luka adalah mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan epitelisasi. Hal ini dibuktikan dengan rerata luas luka berkurang setelah diaplikasikan propolis 10%. Aplikasi propolis 10% juga dapat menurunkan peroksidasi lipid melalui mekanisme flavonoid. Peroksidasi lipid yang dihambat dapat menyebabkan fisibilitas serabut kolagen meningkat. Hal ini dibuktikan dengan adanya degradasi warna luka setelah dioleskan topical propolis 10% (Iswanto *et al.*, 2016).

Kandungan lain dalam propolis adalah bioflavonoid yang dapat menghentikan mediator inflamasi dari sel mast dan dengan demikian menghambat peradangan dan reaksi alergi. Fase proliferasi dimulai setelah fase inflamasi dan fibroblast diaktifkan di area luka. Propolis meningkatkan angiogenesis sehingga membuat nutrisi dan oksigen tersedia untuk fibroblast, dan pH asamnya melepaskan oksigen dari hemoglobin dan menyebabkan peningkatan aktivitas fibroblast dan pembentukan kolagen (Takzaree *et al.*, 2016).

Sel mast mempromosikan fiproliferasi dan angiogenesis selama fase proliferasi. Sel mast juga memfasilitasi kontraksi dan penutupan luka dengan menstimulasi konversi fibroblast menjadi fenotip myofibroblast. Dengan melepaskan mediator inflamasi seperti tryptase, sel mast merangsang diferensiasi fibroblast menjadi myofibroblast. Myofibroblast berperan dalam pembentukan jaringan parut. Blokade aktivasi sel mast dapat mengurangi pembentukan bekas luka dan peradangan tanpa mempengaruhi sifat biomekanik dari luka yang disembuhkan. Aplikasi propolis secara topical dapat menurunkan jumlah sel mast sehingga mempercepat proses penyembuhan dan memiliki potensi tinggi dalam penyembuhan luka (Oryan *et al.*, 2017).

Efek antijamur pada propolis mampu melawan *Candida albicans* (*C. albicans*) dan efek antivirus dapat melawan virus *avian influenza*. Propolis juga mempunyai efek antiinflamasi dengan menghambat produksi prostaglandin melalui menghambat enzim lipxygenase. Sifat antiinflamasi dan analgesiknya mirip dengan aspirin tetapi dengan efek samping yang lebih sedikit. Propolis juga dapat meningkatkan produksi interferon dan antibodi (Amir *et al.*, 2018).

2.1.5 Low – level laser therapy (LLLT)

2.1.5.1 Definisi

Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER) ditemukan oleh Theodore Maiman pada April 1960 (Calderhead, 2017). Penemuan ini berdasarkan teori Albert Einstein pada tahun 1917. Komponen laser pada saat awal kemunculan menggunakan gas (*helium-neon*) atau kristal (*ruby*, *alexandrite*), kemudian digantikan dengan laser berbasis semikonduktor yang

lebih kompak dan ekonomis (*gallium-aluminum-arsenide, aluminum gallium indium phosphide, indium gallium arsenide, and gallium-arsenide*). *Light Emitting Diode (LED)* diperkenalkan pada tahun 1990 sebagai revolusi dari industri cahaya, termasuk cahaya biomedis (Mosca *et al.*, 2019).

Terapi laser diperkenalkan pertama kali oleh Endre Mester pada tahun 1967. Terapi laser menerapkan laser daya rendah yang diiradiasi pada luka untuk menstimulasi proses penyembuhan luka. Mekanisme penting dalam terapi laser adalah *photobiostimulation*, yaitu teknik yang menyebabkan sel terstimulasi untuk mengabsorpsi foton (Mosca *et al.*, 2019). Terapi *Photobiomodulation (PBM)* adalah terapi cahaya yang memanfaatkan cahaya nonionisasi, termasuk laser, LED, dan cahaya broadband dalam spektrum yang terlihat dan *infrared*. Proses ini menghasilkan hasil terapi yang bermanfaat, termasuk pengurangan rasa sakit atau peradangan, imunomodulasi, mempercepat penyembuhan luka, dan regenerasi jaringan (Tsai *et al.*, 2018).

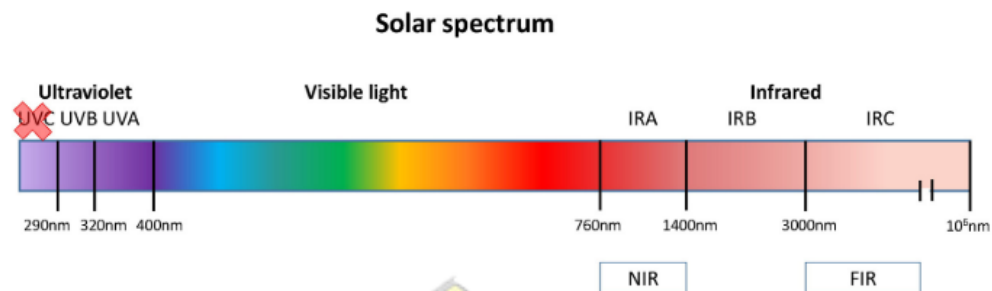
Laser akan diabsorpsi oleh mitokondria, hemoglobin, dan melanin. Setelah jaringan mengabsorpsi cahaya, elektron pada orbit terluar akan menghasilkan energi internal. Komunikasi inter seluler dipacu oleh reaksi biologi dan mengembalikan fungsi normal sel. Terapi laser mengurangi reaksi inflamasi, meningkatkan penumpukan kolagen, dan meningkatkan proses proliferasi. Efek yang dihasilkan dari laser tergantung dari kekuatan densitas dan waktu paparan. Hasil yang mungkin terjadi adalah menstimulasi atau menghambat proses penyembuhan luka. *LLLT* tidak mempunyai cukup tenaga untuk merusak jaringan,

sehingga tidak ada efek samping berupa panas yang akan merusak kulit (Lau *et al.*, 2014).

Kekuatan radiasi elektromagnetik tergantung pada energi tiap partikel atau gelombang yang ada. Radiasi elektromagnetik dapat diklasifikasikan sesuai spektrum atau panjang gelombang. Spektrum memiliki 2 kelompok utama yaitu radiasi non-pengion dan radiasi pengion. Radiasi yang tidak memiliki cukup energi untuk menghilangkan elektron dari atom dan molekul disebut radiasi non-pengion. Contoh dari cahaya ini adalah cahaya tampak, *infrared (IR)*, gelombang mikro, dan gelombang radio. Radiasi pengion adalah radiasi yang memiliki cukup energi untuk menghilangkan elektron yang terikat erat pada atom, sehingga menghasilkan ion bermuatan. Jenis radiasi ini termasuk sinar-X dan sinar gamma (Barolet *et al.*, 2016).

2.1.5.2 Panjang gelombang

Spektrum radiasi matahari yang mencapai bumi berkisar dari 290 sampai lebih dari 1.000.000 nm dan dibagi sebagai menjadi: 6,8% UV, 38,9% cahaya terlihat, dan 54,3% radiasi *near infrared (NIR)*. *Infrared* memiliki Panjang gelombang 760 nm – 1 mm, dan merupakan 40% dari radiasi matahari tanah di permukaan laut. *Infrared* dibagi menjadi 3 bagian yaitu: IR-A (760-1400 nm), IR-B (1400-3000 nm), dan IR-C (3000 nm – 1 mm). Radiasi *infrared* dapat menembus epidermis, dermis, dan jaringan subkutan tergantung panjang gelombang (Barolet *et al.*, 2016).



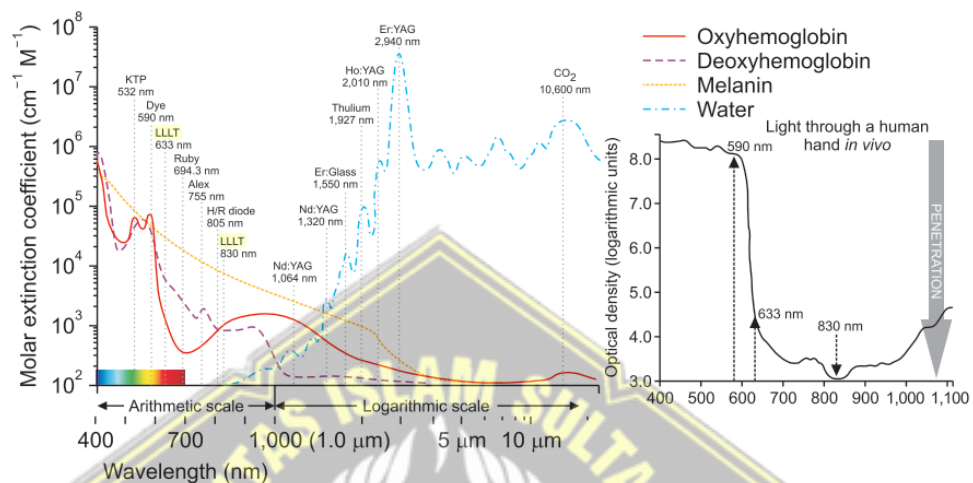
Gambar 2.2 Panjang Gelombang Cahaya

(Barolet *et al.*, 2016)

Spektrum cahaya yang dapat dilihat (400-700 nm) dan near infrared (700-1010 nm). Panjang gelombang ditunjukkan pada sumbu X dalam nanometer (nm), dan kerapatan optic atau *optical density* (OD) berada pada sumbu Y dan berkisar dari 3 - 8.5. semakin tinggi OD, maka semakin dalam jaringan yang dapat ditembus cahaya. Cahaya tampak dengan panjang gelombang yang pendek seperti biru (415 nm), hijau (532 nm) dan kuning (590 nm) menyebabkan penetrasi yang buruk ke kulit secara *in vivo*. Penetrasi paling dalam sekitar 830 nm oleh *near infrared*. Secara umum apabila Panjang gelombang meningkat maka penetrasi juga meningkat (Calderhead and Tanaka, 2017).

Panjang gelombang pendek dari cahaya tampak sangat diserap dalam melanin di epidermis dan darah dalam dermis, karena nilai OD yang tinggi sekitar 8 pada cahaya biru hingga kuning/ oranye, sehingga penetrasi buruk. Cahaya merah dengan panjang gelombang 633 nm, yang hanya 43 nm lebih panjang dari cahaya kuning yaitu 590 nm, kurang diserap dalam melanin dan jauh lebih sedikit terserap dalam oksihemoglobin, menyebabkan penetrasi lebih dalam dari cahaya

kuning. Panjang gelombang 830 nm berada dibawah kurva penyerapan air, dan kurang terserap dalam darah dan melanin sehingga penetrasi optimal (Calderhead, 2017).



Gambar 2.3 Respon Spektrum pada Hemoglobin, Melanin, dan Air
(Calderhead, 2017)

Efektivitas penetrasi cahaya pada kulit manusia tergantung pada absorpsi spektrum di 3 kromofor biologis utama yaitu: melanin di epidermis, hemoglobin (oksihemoglobin dan deoksihemoglobin) dalam darah dan dermis, serta air di seluruh jaringan. Cahaya biru dengan panjang gelombang (435-500 nm) diserap oleh melanin, darah, dan porfirin. Panjang gelombang (620-750 nm) dapat menembus lebih dalam karena kurang terserap dalam darah dan melanin. *PBM* yang paling populer untuk digunakan adalah cahaya merah dan *near infrared*, walaupun cahaya biru lebih dulu digunakan. Cahaya merah dan biru dimana penetrasi rendah dan tinggi absorpsi, digunakan untuk menangani jaringan yang superfisial, sedangkan *NIR* yang memiliki daya serap rendah dan penetrasi tinggi, digunakan untuk menangani jaringan yang lebih dalam (Mosca *et al.*, 2019).

Terapi laser biasanya menggunakan *near infrared* dengan panjang gelombang 830 nm dengan kekuatan 10-40 mW. Proses penyembuhan luka menunjukkan efek stimulasi saat digunakan dengan kepadatan energi rendah tidak lebih dari 5 J cm^{-2} dan akan cenderung menghambat apabila melebihi 20 J cm^{-2} (Suan *et al.*, 2014).

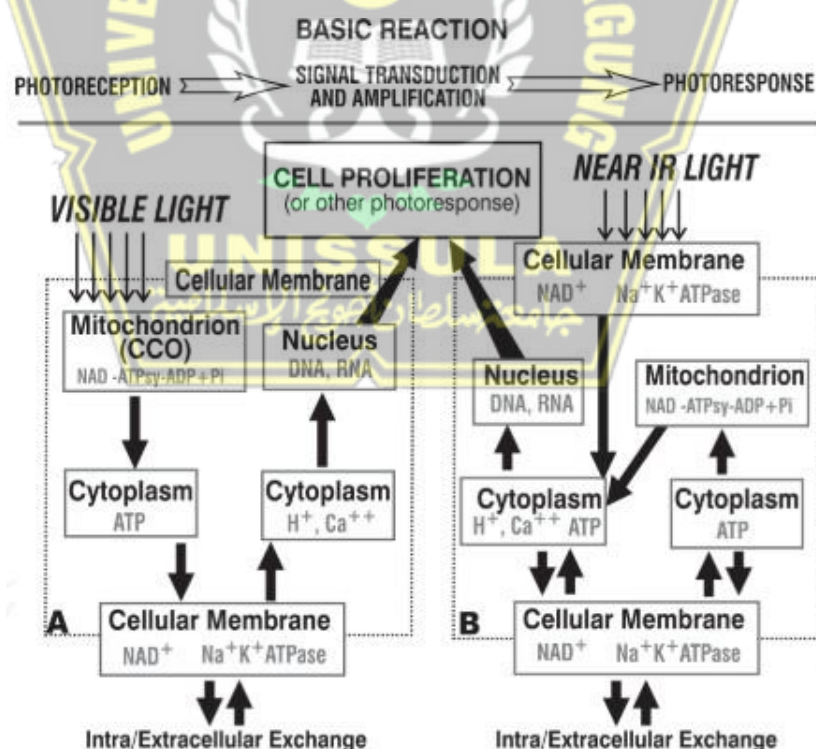
2.1.5.3 Efek *Near Infrared* pada Penyembuhan Luka

Cahaya tampak dan *near infrared* memiliki perbedaan dalam respon primer pada jaringan. Secara umum terdapat 3 tahap reaksi jaringan terhadap *LLLT* yaitu:

- Absorpsi (*photoreception*) yang akan mengarahkan pada respon primer
- Transduksi dan amplifikasi sinyal
- Fotorespon atau fotobiomodulasi

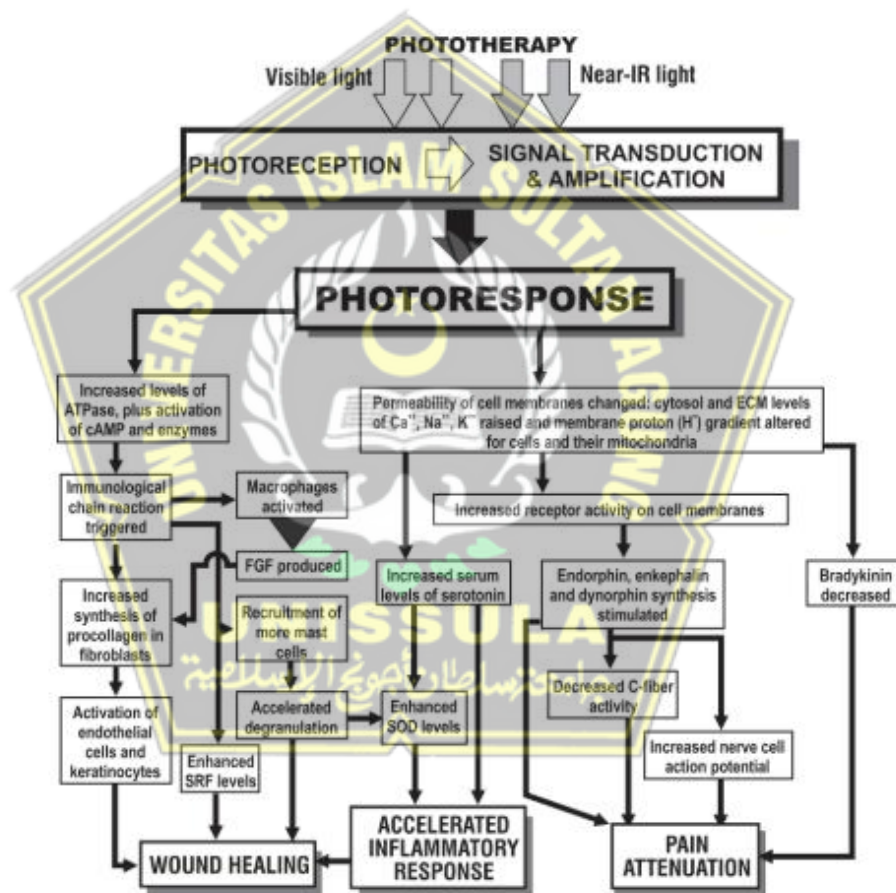
Cahaya tampak yang direspon oleh mitokondria adalah cahaya kuning-merah dengan panjang gelombang (580-700 nm). Energi yang dilepaskan ditangkap oleh *cytochrome oxidase* (CCO) yang akan memulai kaskade fotokimia dengan pembentukan ATP, melalui *ATP synthase* (ATP_{sy}) dengan koenzim *nico-tinamide adenine dinucleotide* (NAD) yang merangsang penggabungan *inorganic phosphate* (Pi) dan *adenosin difosfat* (ADP). Kemudian akan melepaskan sebagian kecil *nitrit oksida* (NO), ion kalsium (Ca^{2+}), dan proton (H^+) kedalam sitosol sebagai persinyalan. Ketika kadar senyawa persinyalan ini meningkat dalam sitosol, mekanisme transportasi membrane khususnya pompa natrium-kalium ($\text{Na}^+ \text{ K}^+ - \text{ATPase}$) distimulasi dan terjadi pertukaran antara cairan intraseluler dan ekstraseluler. Pada saat yang sama, pesan mencapai nukleus, dan terjadi proliferasi sel (Calderhead and Tanaka, 2017).

Energi *near infrared* yang mencapai 830 nm menginduksi respon primer yang berbeda dengan cahaya tampak. Perubahan vibrasi dalam electron atom, yang mengakibatkan mekanisme transportasi membran dan pertukaran antara intra dan ekstraseluler terjadi lebih cepat pada *near infrared*. Kebutuhan energi seluler untuk hal ini sangat tinggi, sehingga mengaktifkan mitokondria untuk menghasilkan *ATP* sekunder dengan cepat. Pada *near infrared*, hal ini menjadi respon sekunder yaitu transduksi dan amplifikasi sinyal, tidak seperti cahaya tampak yang menjadikan ini sebagai respon primer, namun hasil keduanya sama yaitu sel yang teraktivasi oleh cahaya. Kemudian menghasilkan 3 kemungkinan hasil yaitu perbaikan, peningkatan fungsional, atau rekrutmen sel (Calderhead and Tanaka, 2017).



Gambar 2.4 Fotorespon terhadap Cahaya
(Calderhead and Tanaka, 2017)

Setelah terjadi fotorespon maka akan terjadi interaksi kompleks yang mengarah pada penyembuhan luka, bersama dengan respon antiinflamasi. ATPase akan meningkat dan mengaktifkan *cAMP* dan enzim yang nantinya akan memicu reaksi imun sehingga meningkatkan sintesis prokolagen pada fibroblast. Kemudian mengaktifasi sel endotelial dan keratinosit yang akan memicu terjadinya penyembuhan luka (Calderhead and Tanaka, 2017).



Gambar 2.5 Proses Mekanisme Penyembuhan Luka oleh LLLT

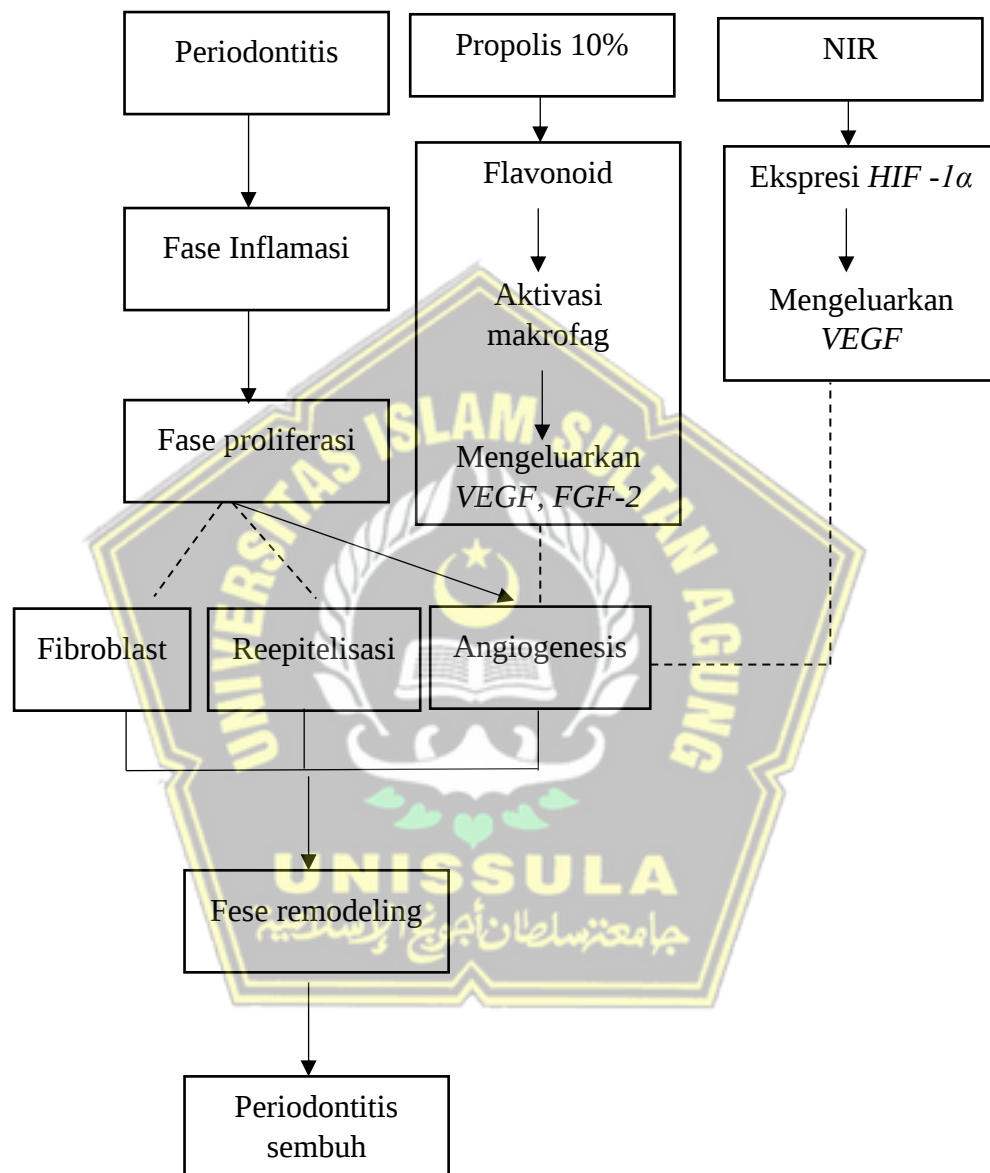
(Calderhead and Tanaka, 2017)

Near Infrared dapat meningkatkan ekspresi *HIF-1α* yang akan berikatan dengan *DNA* yang akan meregulasi ekspresi *VEGF* sehingga menstimulasi angiogenesis (Keshri *et al.*, 2016). *Near Infrared* juga akan menyebabkan

vasodilatasi pembuluh darah sehingga pasokan oksigen dan nutrisi menuju daerah luka meningkat. Hal ini akan mempercepat proses penyembuhan luka (Stübinger, 2020).

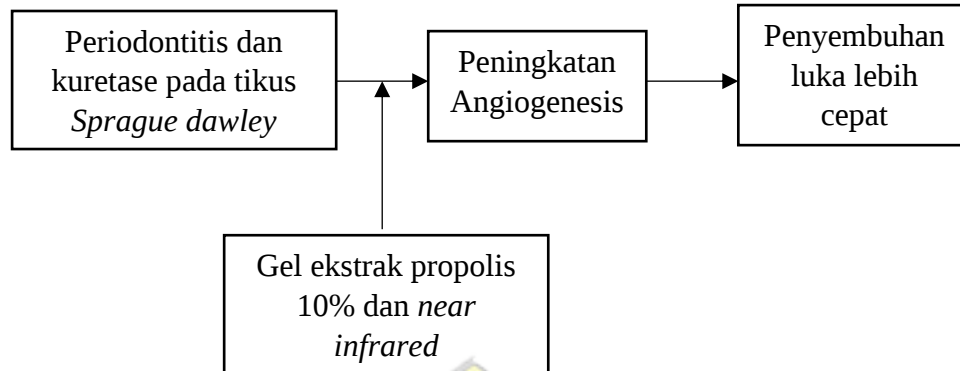


2.2 Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi Near Infrared pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi *Near Infrared* pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

2.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh penggunaan gel berbahan aktif ekstrak propolis 10% dan *near infrared* terhadap penyembuhan pasca kuretase dilihat dari peningkatan angiogenesis.

BAB III

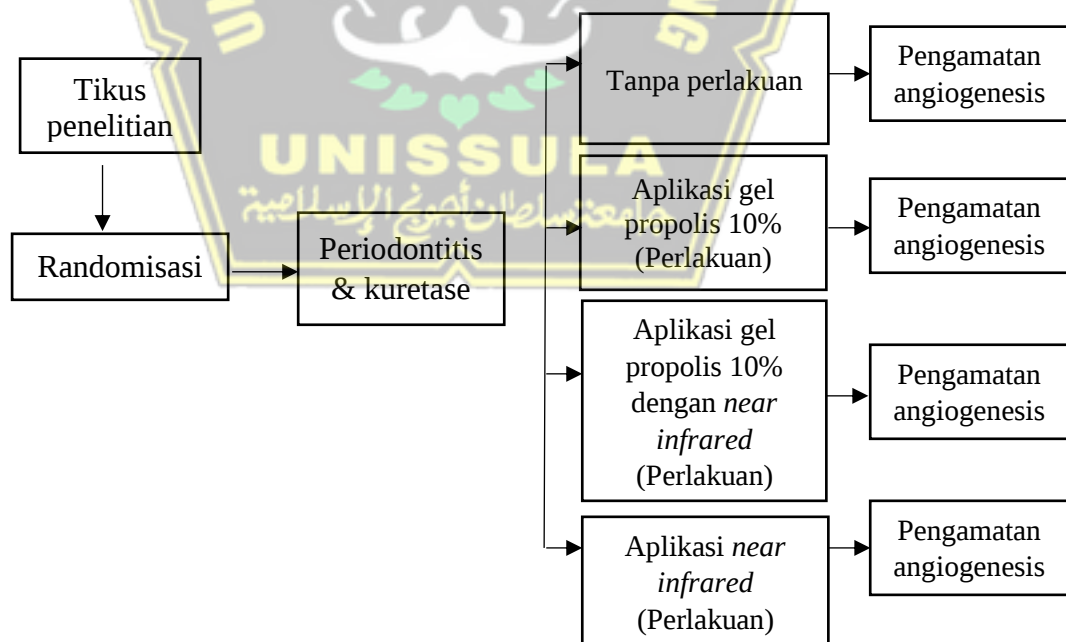
METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian analitik. Penelitian dilakukan untuk mengetahui angiogenesis pada penyembuhan luka pasca kuretase setelah diberi gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared*.

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental laboratories post test only*, dengan tikus *Sprague dawley* sebagai objek penelitian. Pada penelitian ini terdapat satu kelompok kontrol negatif, dan tiga kelompok perlakuan yang masing – masing diberi gel berbahan aktif propolis 10%, gel propolis 10% + *near infrared*, dan pemberian *near infrared*.



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi *Near Infrared* pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

3.3 Variabel

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared*.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terkait dalam penelitian ini adalah penyembuhan luka pasca kuretase diamati dari jumlah vaskularisasi (angiogenesis).

3.3.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah:

- a. Metode pembuatan gel berbahan aktif propolis 10%
- b. Intensitas dan waktu aplikasi *near infrared*
- c. Jenis hewan coba (tikus putih jantan ras *Sprague dawley*)
- d. Berat badan hewan coba 175-200 gram
- e. Jenis makanan dan minuman tikus
- f. Bentuk perlakuan, yaitu membuat tikus menjadi periodontitis dengan mengikatkan silk ligature pada gingiva insisivus
- g. Frekuensi pengolesan gel propolis dan penyinaran *near infrared*, diberikan selama 2 kali sehari pada pagi dan siang hari

3.3.4 Variabel Tidak Terkendali

Variabel tidak terkontrol dalam penelitian ini adalah:

- a. Besar tekanan yang diberikan saat prosedur kuretase
- b. Mikroorganisme yang ada di dalam rongga mulut tikus

3.4 Definisi Operasional

3.4.1 Topikal Gel Propolis 10%

Ekstrak propolis 10% adalah ekstrak yang dibuat dari propolis *Trigona sp* dengan konsentrasi propolis sebanyak 10% dan sisanya sebesar 90% merupakan bahan basis gel yaitu CMC Na.

3.4.2 Near Infrared

Near infrared merupakan cahaya yang memiliki panjang gelombang 760-1400 nm (Barolet, Christiaens and Hamblin, 2016).

3.4.3 Penyembuhan pasca kuretase

Merupakan penyembuhan pasca kuretase yang dilihat dari angiogenesis pada hari ke-3, 7, dan 14 pada jaringan gingiva yang telah dibuat dalam bentuk preparat dan diberi pewarnaan dengan *Hematoxylin Eosin (HE)*.

3.5 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih *Sprague dawley* dengan jenis kelamin jantan.

3.6 Sampel Penelitian

Teknik pengambilan sampel adalah *simple random sampling* dan penghitungan jumlah sampel menggunakan rumus Federer (Irmawatini and Nurhaedah, 2017)

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

Keterangan:

t: jumlah kelompok perlakuan

n: jumlah subjek tiap kelompok

Dengan perhitungan sebagai berikut:

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

$$(12 - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$11 (n - 1) \geq 15$$

$$11n - 11 \geq 15$$

$$11n \geq 15 + 11$$

$$11n \geq 26$$

$$n \geq 2.36$$

Berdasarkan perhitungan besar sampel didapatkan hasil 2.36 yang dibulatkan menjadi 3 ekor hewan coba untuk setiap kelompok. Kelompok perlakuan sebanyak 4 kelompok. Waktu pengambilan jaringan dibagi menjadi hari ke-3, 7, dan 14, sehingga didapatkan 12 sub kelompok. Jadi setiap sub kelompok mendapatkan 3 ekor tikus. Untuk mengantisipasi apabila terdapat tikus yang termasuk kriteria eksklusi atau drop out maka ditambahkan 1 ekor tikus di setiap sub kelompok. Sehingga total sampel yang dibutuhkan adalah 48 ekor tikus.

Kelompok penelitian terdiri dari

a. Kelompok I : Kelompok perlakuan dengan gel ekstrak propolis

10%

- IA : Kelompok I yang diamati pada hari ke-3
- IB : Kelompok I yang diamati pada hari ke-7
- IC : Kelompok I yang diamati pada hari ke-14
- b. Kelompok II : Kelompok perlakuan dengan gel ekstrak propolis
10% + *near infrared*
 - IIA : Kelompok II yang diamati pada hari ke-3
 - IIB : Kelompok II yang diamati pada hari ke-7
 - IIC : Kelompok II yang diamati pada hari ke-14
- c. Kelompok III : Kelompok perlakuan dengan gel ekstrak *near infrared*
 - IIIA : Kelompok I yang diamati pada hari ke-3
 - IIIB : Kelompok I yang diamati pada hari ke-7
 - IIIC : Kelompok I yang diamati pada hari ke-14
- d. Kelompok IV : Kelompok control negatif yang hanya dilakukan kuretase
 - IVA : Kelompok IV yang diamati pada hari ke-3
 - IVB : Kelompok IV yang diamati pada hari ke-7
 - IVC : Kelompok IV yang diamati pada hari ke-14

3.7 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out

Sampel penelitian ini adalah tikus putih *Sprague dawley* yang lolos kriteria inklusi dan eksklusi.

3.7.1 Kriteria Inklusi

- a. Jenis hewan coba : tikus putih *Sprague dawley*

- b. Jenis Kelamin : Jantan
- c. Berat tikus : 175-200 gram
- d. Usia : 2-3 bulan
- e. Kondisi fisik : dalam keadaan baik ditandai dengan mata jernih, gerak aktif, feses tidak lembek, dan mau makan.

3.7.2 Kriteria Ekslusi

- a. Tikus yang sebelumnya pernah digunakan untuk penelitian
- b. Tikus tidak mau makan dan minum

3.7.3 Drop out

Tikus yang mati saat penelitian

3.8 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.8.1 Instrumen Penelitian

- a. Timbangan digital merek falgid tipe DS-671
- b. Alumunium foil
- c. Mortardan pastel
- d. Mikser merek oxone
- e. Gelas ukur
- f. Beaker glass
- g. Cawan porselen
- h. Mikroskop elektrik
- i. Scalpel
- j. *Alat near infrared*

- k. Silk ligature 3-0 merek Gea medical
- l. Resin komposit
- m. Kuret Gracey Mini Five 5/6 (Vanucci *et al.*, 2016) atau Gracey Mini Five 13/14 (Fernandes *et al.*, 2010).



Gambar 3.2 Kuret Gracey Mini Five 5/6
(Sumber: net32.com)



Gambar 3.3 Kuret Gracey Mini Five 13/14
(Sumber: net32.com)

3.8.2 Bahan Penelitian

- a. CMC-NA 4 gram
- b. Trietanolamin 4 gram
- c. Aquadest
- d. Niphagin 2 gram
- e. Propylene glycol 4 gram
- f. Ekstrak propolis 10%
- g. PBS (*Phosphate Buffer Saline*)

3.9 Cara Penelitian

3.9.1 Ethical Clearance

Pengajuan permohonan uji penelitian kepada Komite Tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.9.2 Pembuatan *base gel*

- a. Pembuatan base gel dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (UNISSULA).
- b. Siapkan bahan *Trietanolamin (TEA)* 2 gram, propylene glycol 2 gram, dan nipagin 1 gram.
- c. Bahan – bahan tersebut dimasukkan ke dalam *beaker glass*.
- d. Lalu dilakukan pengadukan hingga homogen dan selanjutnya akuades steril ditambahkan hingga volume 150 ml lalu dipanaskan.
- e. Masukkan *CMC NA* 2 gram sedikit demi sedikit diambil diaduk secara terus menerus hingga membentuk masa gel, tunggu hingga dingin.
- f. Base gel ini dibuat tanpa pemberian ekstrak propolis 10%

3.9.3 Pembuatan gel propolis dengan konsentrasi 10%

- a. Gel propolis dalam bentuk sediaan yang telah jadi, akan dilakukan pengenceran hingga terbentuk konsentrasi 10%. Pengenceran gel propolis ini dilakukan di Laboratorium Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (UNISSULA).

- b. Siapkan bahan *Trietanolamin (TEA)* 2 gram, propylene glycol 2 gram, dan nipagin 1 gram, dimasukkan ke dalam *beaker glass* lalu diaduk hingga homogen dan selanjutnya akuades steril ditambahkan hingga volume 150 ml lalu dipanaskan.
- c. Masukkan *CMC NA* 2 gram sedikit demi sedikit sambil diaduk secara terus menerus hingga membentuk massa gel, tunggu hingga dingin.
- d. Masukkan propolis 15 ml, aduk hingga homogen.

3.9.4 Tahap Persiapan

- a. Hewan coba tikus *Sprague Dawey* diadaptasikan di Laboratorium Hewan Coba IBL FK UNISSULA
- b. Tikus diberi makan standar dan minum setiap hari secara *ad libitum* (sesukanya)
- c. Tikus ditimbang sebelum dan sesudah proses adaptasi.
- d. Tikus dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, dan 3 kelompok perlakuan.

3.9.5 Tahap Perlakuan

- a. Pemberian suntikan *Ketamine* 10 mg/KgBB untuk memberi efek sedatif.

- b. Induksi periodontitis dengan mengikatkan *silk ligature non resorbable* ukuran 3,0 pada subgingiva di servikal gigi insisivus rahang bawah membentuk pola angka 8.
- c. Penambahan resin komposit untuk memperkuat lilitan benang
- d. Ligase dilepas pada hari ke – 7
- e. Kemudian dilakukan kuretase menggunakan kuret
- f. Setelah dilakukan kuretase, tikus diberi perlakuan 2 kali sehari pagi dan siang hari sebagai berikut:
 1. Kelompok I : Kelompok perlakuan dengan gel ekstrak propolis 10%
 2. Kelompok II : Kelompok perlakuan dengan gel ekstrak propolis 10% + *near infrared*
 3. Kelompok III : Kelompok perlakuan dengan *near infrared* dengan *power density* 30 mW/cm², dosis 0,9J/cm², waktu 30 detik Dancáková *et al.*, (2014), dan jarak 3 cm (Keshri *et al.*, 2016).
 4. Kelompok IV : Kelompok kontrol negatif hanya dilakukan kuretase

Pada hari ke 3, 7, dan 14 akan dilakukan pengorbanan, dan diambil 3 ekor tikus setiap kelompok secara acak. Pengorbanan dilakukan dengan cara dekapitasi menggunakan anestesi inhalasi eter. Jaringan gingiva rahang bawah yang telah diberi perlakuan

diambil secara sagittal menggunakan scalpel dan dilakukan tahap pembuatan preparat.

3.9.6 Prosedur Pembuatan Preparat

- a. Pembuatan preparat atau spesimen gingiva rahang bawah dibuat sediaan mikroskopik, dengan cara di fiksasi dengan formaldehid 10% maksimum selama 24 jam. Setelah fiksasi, dilakukan pemotongan jaringan dengan menggunakan scalpel dan dimasukkan ke dalam automatic tissue processor, kemudian dehidrasi dengan alcohol 99% secara bertahap, untuk membersihkan sisa-sisa alcohol digunakan *clearing xylol*.
- b. Penanaman dengan menginfiltrasikan paraffin cair dengan suhu 57°C - 59°C ke dalam kotak paraffin untuk mengisi rongga dalam jaringan yang ditempati air sehingga terbentuk blok paraffin.
- c. Blok paraffin didinginkan sebentar kedalam freezer agar tidak terlalu lunak. Kemudian dilakukan pengirisan dengan mikrotom dilakukan dengan ketebalan 5 μ , dan dimasukkan ke dalam water bath pada suhu sekitar 50°C. selanjutnya di inkubasi pada hot plate suhu 40°C - 50°C selama 15 menit untuk menguapkan air pada jaringan. Irisan jaringan dilakukan deparafinisasi dengan xylol, diikuti dengan rehidrasi dengan alcohol secara bertingkat turun untuk menghilangkan xylol. Sisa alkohol dihilangkan dengan membasuh preparat di bawah air mengalir dan diambil untuk diaplikasikan dengan cat *Harris Hematoxylin Eosin* untuk

memberi warna biru pada inti sel, kemudian dibilas di bawah air mengalir untuk menghilangkan sisa cat. Setelah itu diberi eosin yang berfungsi untuk counter stain yang memberikan warna merah sebagai kontras. Preparat dicelupkan kedalam air menghilangkan sisa *HE* dari dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat untuk menghilangkan air.

- d. Dilakukan *clearing xylol* untuk memberikan warna bening pada jaringan dan mounting agar preparat awet dan menambah kejernihan
- e. Setelah semua dilakukan, maka langkah terakhir yaitu pemeriksaan histopatologis menggunakan mikroskop elektrik dengan pembesaran 400X dan masing – masing spesimen dinilai dengan melihat jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk pada tiap sediaan mikroskopis.

3.10 Tempat dan Waktu Penelitian

3.10.1 Tempat Penelitian

- a. Tempat penelitian pembuatan gel ekstrak propolis 10% dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang (UNISSULA).
- b. Tempat penelitian hewan coba di Laboratorium Hewan Coba IBL FK UNISSULA
- c. Tempat pembuatan dan pembacaan preparat di Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung

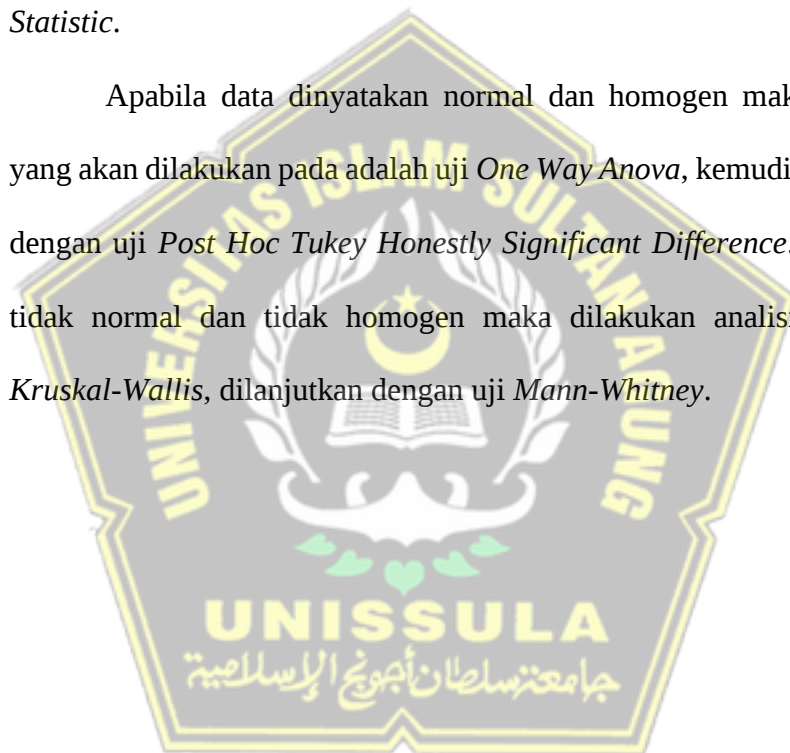
3.10.2 Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada Oktober 2020

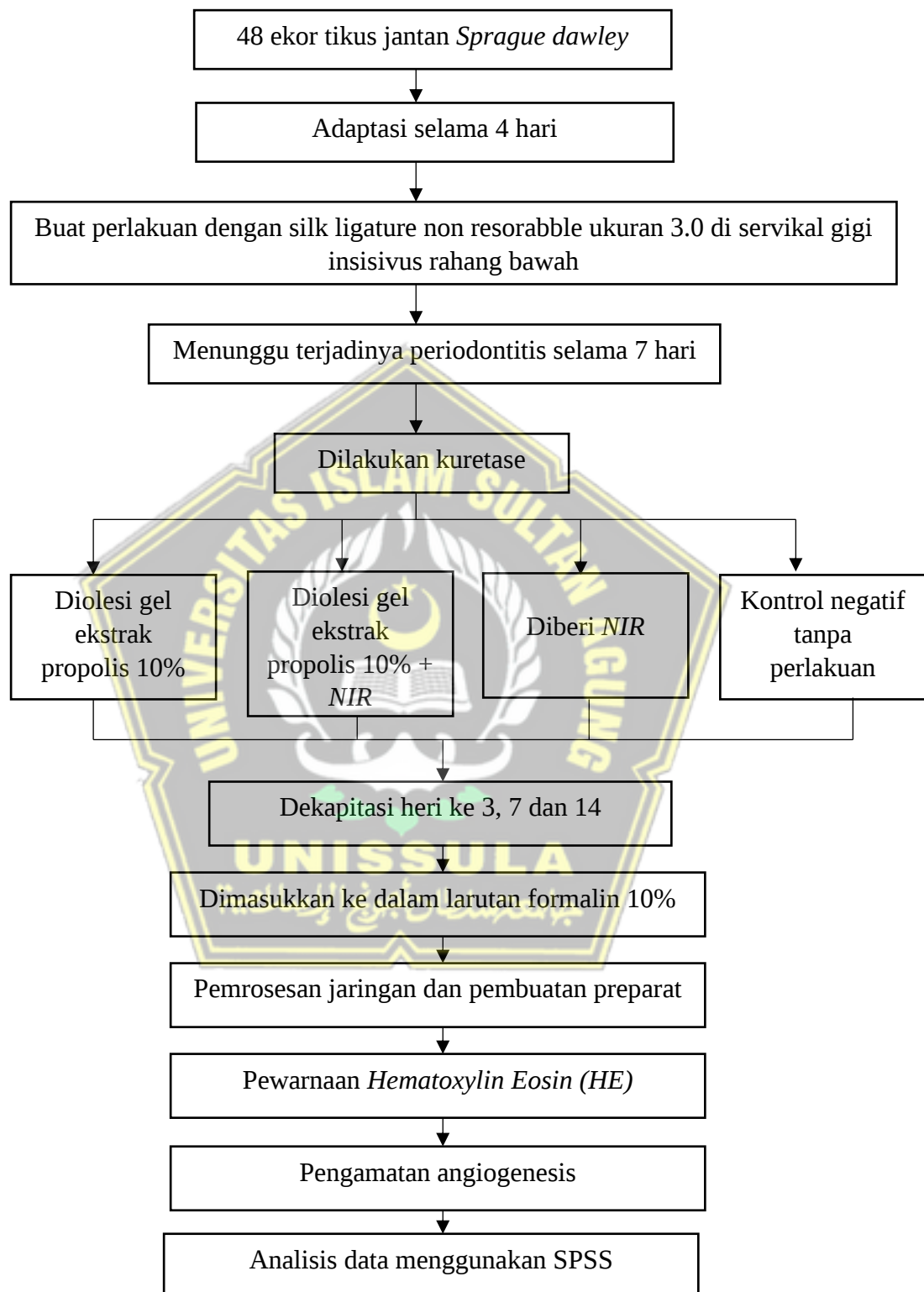
3.11 Analisis Hasil

Data yang telah di dapat dilakukan analisis untuk menguji hipotesis. Uji normalitas yang dilakukan adalah uji *Saphiro Wilk* karena jumlah sampel <50 per kelompok. Uji homogenitas menggunakan uji *Levene Statistic*.

Apabila data dinyatakan normal dan homogen maka uji statistic yang akan dilakukan pada adalah uji *One Way Anova*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey Honestly Significant Difference*. Apabila data tidak normal dan tidak homogen maka dilakukan analisis dengan uji *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.



3.12 Alur Penelitian



Gambar 3.4 Alur Penelitian Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi *Near Infrared* pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

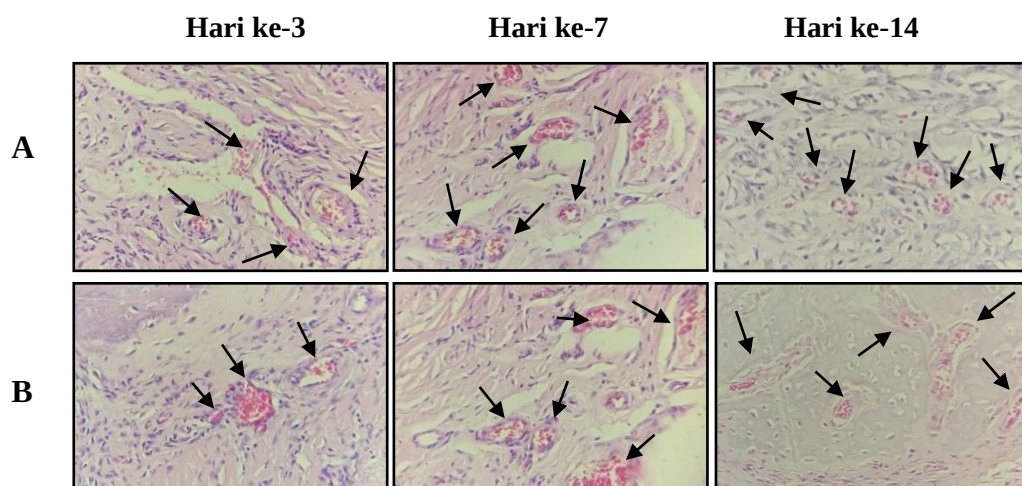
BAB IV

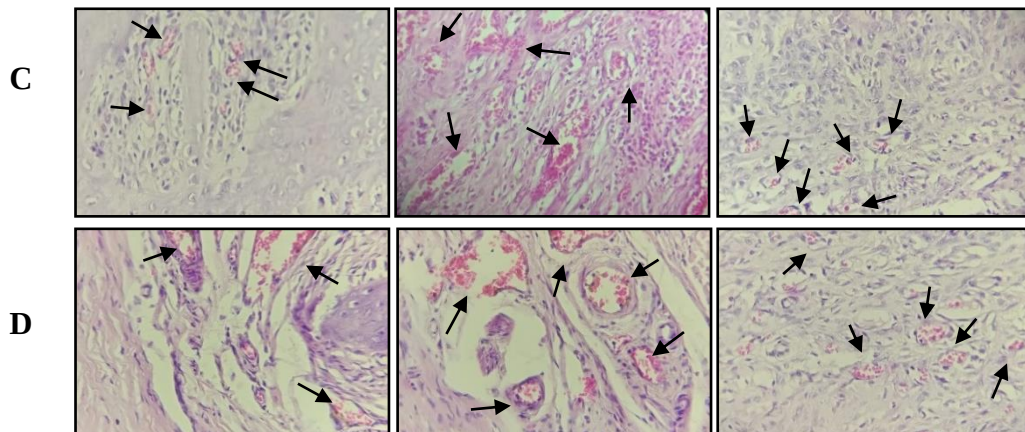
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini melihat pengaruh pemberian gel propolis 10% dan *near infrared* (NIR) terhadap penyembuhan luka pasca kuretase, ditinjau dari angiogenesis atau jumlah pembuluh darah baru. Penelitian ini menggunakan sample berupa 48 tikus *Sprague dawley* jantan yang terbagi menjadi 4 kelompok yaitu: kelompok yang diberi gel propolis 10%, near infrared, gel propolis 10% + near infrared, serta kelompok kontrol yang hanya dilakukan kuretase. Jumlah pembuluh darah baru diamati pada hari ke 3, 7, dan 14 sehingga setiap subkelompok terdiri dari 4 ekor tikus dimana 3 ekor tikus sebagai sample dan 1 ekor tikus sebagai cadangan.

Jumlah pembuluh darah baru dilihat dari gingiva tikus yang dibuat preparat histologi kemudian dilakukan pengecatan dengan *Hematoxylin Eosin* (HE). Jumlah pembuluh darah baru diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400X, dan didapatkan gambar sebagai berikut:





Gambar 4.1 Gambar Preparat histologi gingiva hari ke 3, 7, dan 14 pada kelompok gel propolis 10% (A), *near infrared* (B), gel propolis 10% + *NIR* (C), dan kelompok kontrol (D). Tanda panah hitam menunjukan gambaran pembuluh darah.

Gambar preparat di atas menunjukkan adanya perbedaan jumlah pembuluh darah antara kelompok perlakuan dan kontrol pada hari ke 3, 7, dan 14, dimana jumlah pembentukan pembuluh darah terbanyak pada hari ke 14 pada semua kelompok. Pembuluh darah baru digambarkan dengan lingkaran ungu berbatas jelas dengan bagian tengah terdapat bulatan merah yang merupakan eritrosit atau sel darah merah.

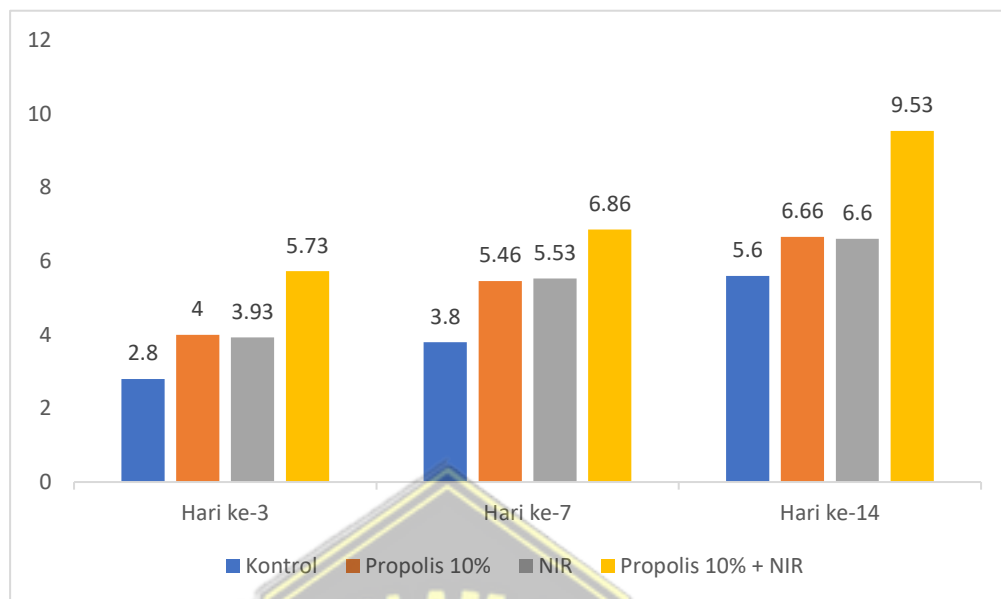
Hasil pemeriksaan terhadap preparat gingiva mandibula tikus *Sprague dawley* menunjukkan terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah. Hal ini dapat dilihat melalui jumlah rerata pembuluh darah seperti pada tabel berikut:

Tabel 4.1 Rerata dan standar deviasi jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

Kelompok	Rerata dan Standar Deviasi
Kontrol hari ke-3	2.80 ± 0.11
Kontrol hari ke-7	3.80 ± 0.11
Kontrol hari ke-14	5.60 ± 0.11
Propolis 10% hari ke-3	4.00 ± 0.11
Propolis 10% hari ke-7	5.46 ± 0.06
Propolis 10% hari ke-14	6.66 ± 0.13
<i>NIR</i> hari ke-3	3.93 ± 0.06
<i>NIR</i> hari ke-7	5.53 ± 0.13
<i>NIR</i> hari ke-14	6.60 ± 0.11
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	5.73 ± 0.06
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	6.86 ± 0.06
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	9.53 ± 0.24

Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah baru pada semua kelompok dari hari ke 3-14. Jumlah rerata pembuluh darah terendah terjadi pada kelompok kontrol hari ke-3 dan tertinggi terjadi pada kelompok Propolis 10% + *NIR* hari ke-14.

Data rerata pembuluh darah diatas dapat juga dilihat dengan diagram batang untuk mengetahui dengan jelas progress angiogenesis. Berikut gambar diagram batang data rerata pembuluh darah baru pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*:



Gambar 4.2 Rerata jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol, propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR

Gambar 4.2 di atas menunjukkan bahwa penambahan rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol hari ke 3-14 menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi propolis dan kelompok NIR. Kelompok yang diberi perlakuan propolis 10 % + NIR memiliki penambahan rerata jumlah pembuluh darah tertinggi pada hari ke 3-14.

Data yang diperoleh kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas untuk melihat apakah persebaran data normal dan homogen. Uji normalitas menggunakan uji *Saphiro Wilk* karena jumlah sampel <50. Sedangkan uji homogenitas menggunakan uji *Levene Statistic*. Berikut adalah tabel uji normalitas dan homogenitas pada penelitian tentang pengaruh pemberian topikal gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* pada penyembuhan luka pasca kuretase:

Tabel 4.2 Uji normalitas dan homogenitas pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

	Kelompok	Sig	Keterangan
Uji Normalitas	Kontrol hari ke-3	1,000	Data terdistribusi normal
	Kontrol hari ke-7	1,000	Data terdistribusi normal
	Kontrol hari ke-14	1,000	Data terdistribusi normal
	Propolis 10% hari ke-3	1,000	Data terdistribusi normal
	Propolis 10% hari ke-7	0,000	Data tidak terdistribusi normal
	Propolis 10% hari ke-14	0,000	Data tidak terdistribusi normal
	<i>NIR</i> hari ke-3	0,000	Data tidak terdistribusi normal
	<i>NIR</i> hari ke-7	0,000	Data tidak terdistribusi normal
	<i>NIR</i> hari ke-14	1,000	Data terdistribusi normal
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0,000	Data tidak terdistribusi normal
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0,000	Data tidak terdistribusi normal
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0,463	Data terdistribusi normal
Uji Homogenitas	Angiogenesis	0,322	Data homogen

Berdasarkan tabel di atas dapat disimpulkan bahwa beberapa data terdistribusi normal ($p > 0.05$) dan beberapa data tidak terdistribusi normal ($p < 0.05$). Data yang terdistribusi normal yaitu: data pada kelompok kontrol hari ke-3, kontrol hari ke-7, kontrol hari ke-14, propolis 10% hari ke-3, *NIR* hari ke-14, dan propolis 10% + *NIR* hari ke-14. Uji homogenitas didapatkan hasil 0,322 ($p > 0.05$) yang menandakan data homogen.

Uji normalitas menunjukkan beberapa data tidak terdistribusi normal ($p < 0.05$), sehingga tidak memenuhi syarat untuk melakukan uji parametrik *One Way Anova*. Uji alternatif yang dapat digunakan adalah uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* seperti pada tabel di bawah ini:

Tabel 4.3 Uji *Kruskal-Wallis* pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

Kelompok	Sig	Keterangan
Angiogenesis hari ke-3	0.022	
Angiogenesis hari ke-7	0.021	Berbeda Bermakna
Angiogenesis hari ke-14	0.023	

Tabel 4.3 di atas dapat disimpulkan *p value* angiogenesis hari ke-3 sebesar 0.022, hari ke-7 sebesar 0.021, dan hari ke-14 sebesar 0.023. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh penggunaan gel berbahan aktif propolis 10% dan *near infrared* terhadap peningkatan angiogenesis ($p < 0.05$).

Uji lanjutan yang dilakukan adalah uji *Mann-Whitney*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan masing-masing kelompok. Hasil uji *Mann-Whitney* sebagai berikut:

Tabel 4.4 Uji *Mann-Whitney* pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

	Kelompok	Sig	Keterangan
Kontrol hari ke-3	Kontrol hari ke-7	0.050	Berbeda bermakna
	Kontrol hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-3	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
Kontrol hari ke-7	Kontrol hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-3	0.261	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.346	Berbeda tidak bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna

Kontrol hari ke-14	Propolis 10% hari ke-3	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-7	0.346	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.637	Berbeda tidak bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.346	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
Propolis 10% hari ke-3	Propolis 10% hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.637	Berbeda tidak bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
Propolis 10% hari ke-7	Propolis 10% hari ke-14	0.043	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-3	0.043	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.796	Berbeda tidak bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.068	Berbeda tidak bermakna

	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
Propolis 10% hari ke-14	<i>NIR</i> hari ke-3	0.043	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-7	0.637	Berbeda tidak bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.637	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.043	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.197	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
<i>NIR</i> hari ke-3	<i>NIR</i> hari ke-7	0.043	Berbeda bermakna
	<i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.043	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
<i>NIR</i> hari ke-7	<i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.239	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
<i>NIR</i> hari ke-14	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	0.046	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.105	Berbeda tidak bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.050	Berbeda bermakna
Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-3	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	0.043	Berbeda bermakna
	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna

Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-7	Propolis 10% + <i>NIR</i> hari ke-14	0.046	Berbeda bermakna
--	---	-------	------------------

Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan perbandingan antara kelompok kontrol dengan propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR* memiliki nilai sig <0.05, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata angiogenesis antara kelompok kontrol dengan kelompok propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*. Perbandingan antara propolis 10% dengan *NIR* pada hari yang sama menunjukan tidak ada perbedaan yang bermakna, dengan nilai sig > 0.05. Hal ini menunjukkan propolis 10% dan *NIR* memiliki nilai efektivitas yang sama.

4.1 Pembahasan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian topical gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* terhadap penyembuhan luka pasca kuretase, dilihat dari angiogenesis. Pembuluh darah ditunjukan dengan gambaran bulat atau oval, dikelilingi oleh sel endothel berwarna ungu, dan terkadang ditemukan eritrosit didalam bulatan (Herawati *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil pengolahan data yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian gel propolis 10% dan *near infrared* berpengaruh terhadap penyembuhan luka pasca kuretase dilihat dari angiogenesis.

Rerata pembuluh darah pada penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah baru pada semua kelompok dari hari ke 3-14. Jumlah rerata pembuluh darah terendah terjadi pada kelompok kontrol hari

ke-3 yaitu 2.80 dan tertinggi terjadi pada kelompok Propolis 10% + *NIR* hari ke-14 yaitu 9.53.

Penambahan rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol hari ke 3-14 menunjukan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberi propolis dan kelompok *NIR*. Kelompok yang diberi perlakuan propolis 10% + *NIR* memiliki penambahan rerata jumlah pembuluh darah tertinggi pada hari ke 3-14. Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan angiogenesis pada semua kelompok dengan nilai angiogenesis hari ke-3 sebesar 0.022, hari ke-7 sebesar 0.021, dan hari ke-14 sebesar 0.023 ($p < 0.05$).

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbandingan antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR* pada hari ke 3, 7, dan 14 memiliki nilai sig < 0.05 . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah pembuluh darah yang signifikan antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*. Hasil perbandingan antara kelompok propolis 10% dan *NIR* pada hari yang sama menunjukkan nilai sig > 0.05 yang berarti bahwa propolis 10% dan *NIR* memiliki nilai efektivitas yang sama.

Hasil penelitian ini menunjukkan penambahan propolis 10% + *NIR* dapat mempercepat penyembuhan luka. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian dari Suryono *et al.*, (2017), bahwa aplikasi topikal propolis 10% dapat mempercepat penyembuhan luka dilihat dari peningkatan angiogenesis, jumlah neutrophil, dan fibroblast. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penambahan propolis pada

proses penyembuhan luka menunjukkan peningkatan dalam jumlah pembuluh darah baru, makrofag, dan kepadatan kolagen (Kresnadi *et al.*, 2020).

Penambahan *NIR* dalam penelitian ini juga terbukti dapat meningkatkan angiogenesis. Hal ini sesuai dengan penelitian Keshri *et al.*, (2016) bahwa penambahan *NIR* dalam terapi penyembuhan luka dapat meningkatkan neovaskularisasi, proliferasi seluler, dan remodeling jaringan. Penelitian lain dari Tabakoğlu *et al.*, (2016) dan Dancáková *et al.*, (2014) juga menyatakan bahwa penambahan *NIR* dapat mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan jaringan granulasi, fibroblast, neovaskularisasi, dan deposisi kolagen.

Propolis dapat mempercepat penyembuhan luka melalui efek anti-inflamasi dan pro-angiogenesis karena adanya kandungan flavonoid. Kandungan flavonoid dalam propolis dapat menstimulasi makrofag dan *PMN*. Pada fase akhir inflamasi, makrofag akan berdiferensiasi menjadi makrofag reparatif (Kresnadi *et al.*, 2020). Makrofag akan mengeluarkan *GFs* (*Growth Factor*), salah satunya adalah *FGF* yang akan berikatan dengan reseptor *FGFR-2* pada permukaan fibroblast sehingga menyebabkan meningkatnya ekspresi *FGF-2*. *FGF-2* berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan hematopoiesis (Puspasari *et al.*, 2018). Makrofag juga mengeluarkan *GFs* lain yang berperan dalam angiogenesis yaitu *VEGF*. Peran *VEGF* dalam proses angiogenesis adalah meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan migrasi dari sel endothel (Ernawati and Puspa, 2018).

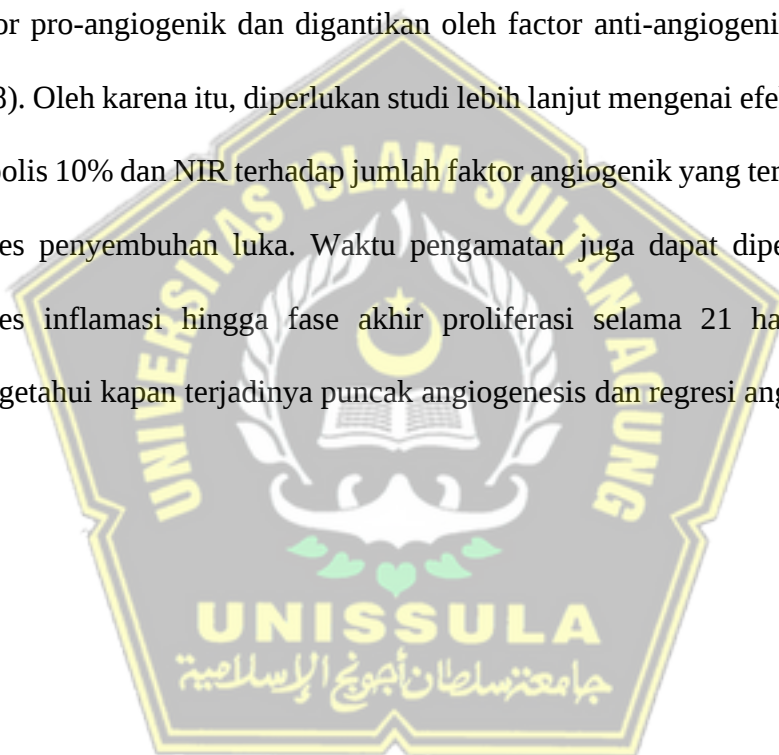
Penambahan *near Infrared (NIR)* pada terapi dapat mempercepat penyembuhan luka. Kombinasi *NIR* dengan flavonoid tidak dapat merusak kandungan flavonoid dalam sampel. *NIR Strestoscopy* digunakan untuk pemeriksaan kandungan flavonoid dan memiliki kelebihan tidak dapat merusak sampel (Wulandari *et al.*, 2016). *NIR* dapat meningkatkan *nitric oxide (NO)* pada darah dan plasma. *NO* adalah vasodilator endogen yang kuat dan dapat terlepas dari hemoglobin apabila terpapar panjang gelombang energi tertentu. *NO* terikat pada rantai beta hemoglobin sel darah merah selama lewat melalui paru – paru. Hemoglobin mengangkut oksigen dan *NO* ke seluruh tubuh. *NO* dapat membantu kinerja pembuluh darah dengan dilatasi arteri, sehingga meningkatkan oksigenasi jaringan, pengiriman nutrisi, pembuangan produk limbah metabolisme, dan mempercepat penyembuhan luka (Han, 2017).

Kondisi luka menyebabkan terjadinya hipoksia jaringan dan memicu ekspresi *HIF - 1 α* . Stabilisasi *HIF - 1 α* dalam keadaan oksigen rendah memodulasi metabolisme sel, reaksi redoks, remodeling vascular, dan inflamasi. *HIF - 1 α* akan mengikat urutan *DNA* tertentu yang mengatur ekspresi *VEGF* sehingga merangsang angiogenesis. Pemberian *NIR* dapat merangsang pembentukan *HIF - 1 α* lebih banyak sehingga ekspresi *VEGF* lebih banyak dan menyebabkan proses angiogenesis cepat terjadi (Keshri *et al.*, 2016).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak diketahui puncak terjadinya angiogenesis. Pembentukan pembuluh darah baru terjadi pada hari ke 3 setelah terjadinya trauma. Pada fase ini pembuluh darah baru terbentuk dan berfungsi sebagai penyedia oksigen dan nutrisi pada jaringan luka. Pada fase akhir (tahap

remodeling) terjadi penurunan secara signifikan jumlah pembuluh darah yang terbentuk. Matriks sementara terdegradasi dan digantikan oleh kolagen tipe I. Aktivitas metabolisme akan melambat dan sel epitel berdiferensiasi kembali menjadi keratinosit. Fase ini terjadi pada 21 hari pasca trauma (Bodnar, 2014).

Penurunan jumlah vaskular belum dapat dipahami secara baik. Asumsi umum yang mengakibatkan penurunan jumlah vaskular adalah berkurangnya faktor pro-angiogenik dan digantikan oleh factor anti-angiogenik (Sorg *et al.*, 2018). Oleh karena itu, diperlukan studi lebih lanjut mengenai efek penambahan propolis 10% dan NIR terhadap jumlah faktor angiogenik yang terbentuk selama proses penyembuhan luka. Waktu pengamatan juga dapat diperpanjang dari proses inflamasi hingga fase akhir proliferasi selama 21 hari agar dapat mengetahui kapan terjadinya puncak angiogenesis dan regresi angiogenesis.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Penambahan gel propolis 10% dan fototerapi *near infrared* dapat mempercepat penyembuhan luka, dilihat dari aspek pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis).
2. Propolis memiliki efektivitas yang sama dengan *NIR*

5.2 Saran

Saran penulis berdasarkan penelitian yang telah dilakukan yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek propolis dan *near infrared* terhadap jumlah faktor angiogenik
2. Perlu dilakukan penambahan waktu pengamatan dari fase inflamasi hingga fase akhir proliferasi pada hari ke 21 untuk mengetahui puncak angiogenesis

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, P. *et al.* (2019) 'Jumlah Fibroblas Dan Angiogenesis Setelah Pemberian Gel Getah Jarak Cina Pada Ulserasi Tikus Wistar', *E-Prodenta Journal of Dentistry*, 3(1), pp. 180–186. doi: 10.21776/ub.eprodenta.2019.003.01.1.
- Al-Waili, N. (2018) 'Mixing two different propolis samples potentiates their antimicrobial activity and wound healing property: A novel approach in wound healing and infection', *Veterinary World*, 11(8), pp. 1188–1195. doi: 10.14202/vetworld.2018.1188-1195.
- Amir, J. *et al.* (2018) 'Applications of Propolis in Dentistry : A Review', *Ethiop J Health Sci*, 28(2), pp. 505–512.
- Barolet, D., Christiaens, F. and Hamblin, M. R. (2016) 'Infrared and skin: Friend or foe', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 155, pp. 78–85. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.12.014.
- Bodnar, R. J. (2014) 'Anti-Angiogenic Drugs: Involvement in Cutaneous Side Effects and Wound-Healing Complication', *Advances in Wound Care*, 3(10), pp. 635–646. doi: 10.1089/wound.2013.0496.
- Calderhead, R. G. (2017) 'Photobiological Basics of Photomedicine: A Work of Art Still in Progress', *Medical Lasers*, 6(2), pp. 45–57. doi: 10.25289/ml.2017.6.2.45.
- Calderhead, R. G. and Tanaka, Y. (2017) 'Photobiological Basics and Clinical Indications of Phototherapy for Skin Rejuvenation', in *Photomedicine-Advances in Clinical Practice*, pp. 215–252. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68723>.
- Dancáková, L. *et al.* (2014) 'Low-level laser therapy with 810 nm wavelength improves skin wound healing in rats with streptozotocin-induced diabetes', *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(4), pp. 198–204. doi: 10.1089/pho.2013.3586.
- Destri, C., Sudiana, I. K. and Nugraha, J. (2017) 'POTENSI EKSTRAK *Jatropha multifida* TERHADAP EKSPRESI VEGF APHTHOUS ULCER Rat norvegicus', *None*, 1(2), pp. 5–12.
- Deswal, H. *et al.* (2016) 'HEALING EFFECT OF PROPOLIS IN MEDICINE AND DENTISTRY : A REVIEW', *Innovare Journal of Ayurvedic Sciences*, 4(1), pp. 3–6.
- Dinyati, M. and Adam, A. M. (2016) 'Kuretase gingiva sebagai perawatan poket periodontal', *Makassar Dent J*, 5(2), pp. 58–64.
- Ernawati, D. S. and Puspa, A. (2018) 'Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in *Apis mellifera* Lawang propolis extract gel-treated traumatic ulcers in diabetic rats', *Veterinary World*, 11(3), pp. 304–309. doi: 10.14202/vetworld.2018.304-309.

Fernandes, L. A. *et al.* (2010) 'Radiographic assessment of photodynamic therapy as an adjunctive treatment on induced periodontitis in immunosuppressed rats', *Journal of Applied Oral Science*, 18(3), pp. 237–243. doi: 10.1590/S1678-77572010000300007.

Ferreira, M. C. *et al.* (2017) 'Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review', *Journal of Periodontal Research*, 52(4), pp. 651–665. doi: 10.1111/jre.12436.

Gonzalez, A. C. de O. *et al.* (2016) 'Wound healing - A literature review', *An Bras Dermatol*, 5(91), pp. 614–620. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>.

Han, S.-K. (2017) 'Increasing Tissue Oxygenation for Diabetic Wound Healing', *Journal of Wound Management and Research*, 13(1), pp. 2–7. doi: 10.22467/jwmr.2017.00080.

Herawati, D., Anggraeni, D. and Damayanti, A. R. (2020) 'Effect of Ozonated Olive Oil in Topical Application towards Osteoblast Number and Angiogenesis of Alveolar Bone in Periodontitis Healing Process (in vivo study in Sprague dawley Rats)', *Majalah Obat Tradisional*, 25(1), p. 59. doi: 10.22146/mot.55176.

Honnegowda, T. M. *et al.* (2015) 'Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing', *Plastic and Aesthetic Research*, 2(5), pp. 243–249. doi: 10.4103/2347-9264.165438.

Irmawatini and Nurhaedah (2017) *Metodologi Penelitian*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Iswanto, H., Kuswandari, S. and Mahendra, P. K. W. (2016) 'PENGARUH APLIKASI TOPIKAL PROPOLIS 10% TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI DESIDUI PERSISTENSI (Kajian Pada Anak Usia 6-10 Tahun)', *J Ked Gi*, 7(2), pp. 80–85.

Iswanto, H., Kuswandari, S. and Mahendra, P. K. W. (2016) 'Pengaruh Aplikasi Topikal Propolis 10% Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Desidui Persistensi (Kajian Pada Anak Usia 6-10 Tahun)', *Jurnal kedokteran gigi*, 7(2), pp. 80–85.

Ivanaga, C. A. *et al.* (2019) 'Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with curcumin and LED, as an enhancement to scaling and root planing in the treatment of residual pockets in diabetic patients: A randomized and controlled split-mouth clinical trial', *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 27(July), pp. 388–395. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.07.005.

Johnson, A., Francis, M. and DiPietro, L. A. (2014) 'Differential Apoptosis in Mucosal and Dermal Wound Healing', *Advances in Wound Care*, 3(12), pp. 751–761. doi: 10.1089/wound.2012.0418.

Kasari, I. N. *et al.* (2016) 'Efek aplikasi topikal gel ekstrak pandan wangi terhadap penyembuhan luka gingiva', *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 2(2), pp. 53–59.

Keshri, G. K. *et al.* (2016) 'Photobiomodulation with pulsed and continuous wave near-infrared laser (810 nm, Al-Ga-As) augments dermal wound healing in immunosuppressed rats', *Plos One*, 11(11), pp. 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0166705.

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. and Papapanou, P. N. (2017) 'Periodontal diseases', *Disease Primers*, 3(17038), pp. 1–14. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.

Kresnadi, U. *et al.* (2020) 'Tissue repair in post extraction sockets of Cavia cobaya induced by a combination of propolis and graft', *Berkala Penelitian Hayati*, 25(2), pp. 64–70. doi: 10.23869/bphjbr.25.2.20209.

Martinotti, S. and Ranzato, E. (2015) 'Propolis: a new frontier for wound healing?', *Burns & Trauma*, 3(November), pp. 1–7. doi: 10.1186/s41038-015-0010-z.

Mosca, R. C. *et al.* (2019) 'Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photoceutical Approach', *Advances in Skin & Wound Care*, 32(4), pp. 157–167.

Nabiela, I., Asykarie, A. and Faizah, A. (2017) 'PERAWATAN KURETASE GINGIVA PADA GIGI INCISIVUS LATERAL', *Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi*, 1(1), pp. 64–70.

Nugroho, A. M., Elfiah, U. and Normasari, R. (2016) 'Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar (The Effect of Cucumber (*Cucumis sativus*) Gel Extract and Powder on Angiogenesis of the IIB Degree-Burn Wound H' , *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(3), pp. 443–448.

Oryan, A., Alemzadeh, E. and Moshiri, A. (2017) 'Potential role of propolis in wound healing : Biological properties and therapeutic activities Biomedicine & Pharmacotherapy Potential role of propolis in wound healing : Biological properties and therapeutic activities', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, pp. 469–483. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.069.

Primadina, N., Basori, A. and Perdanakusuma, D. S. (2019) 'Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler', *Qanun Medika*, 3(1), pp. 31–43. doi: 10.30651/jqm.v3i1.2198.

Puspasari, A. *et al.* (2018) 'Effects of topical application of propolis extract on fibroblast growth factor-2 and fibroblast expression in the traumatic ulcers of diabetic Rattus norvegicus', *J Oral Maxillofac Pathol*, 22(1), pp. 54–58.

Riskesdas (2018) *Laporan Nasional Riskesdas*.

Ristivojević, P. *et al.* (2015) 'Poplar-type propolis: Chemical composition, botanical origin and biological activity', *Natural Product Communications*, 10(11), pp. 1869–1876. doi: 10.1177/1934578x1501001117.

Shah, A. (2017) 'Periodontitis- A Review', *iMedPub Journals*, 3(3), pp. 1–5. doi: 10.21767/2471-299X.1000056.

Sistla, K. P. *et al.* (2018) 'Chronic versus aggressive periodontitis - A comprehensive review from parity to disparity', *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*, 5(6), pp. 183–187. doi: 10.15713/ins.jcri.240.

Sorg, H. *et al.* (2018) 'Panta Rhei: Neovascularization, angiogenesis and nutritive perfusion in wound healing', *European Surgical Research*, 59(3–4), pp. 232–241. doi: 10.1159/000492410.

Stübinger, S. (2020) *Lasers in Oral and Maxillofacial Surgery*. Springer.

Suan, L. P. *et al.* (2014) 'Light-based therapy on wound healing : A review', *Laser Physics*, 24(8). doi: 10.1088/1054-660X/24/8/083001.

Suryono (2014) *Bedah Dasar Periodonsia*. Yogyakarta: Deepublish.

Suryono *et al.* (2017) 'Propolis 10 % -Gel as a Topical Drug Candidate on Gingivitis Propolis 10 % -Gel as a Topical Drug Candidate on Gingivitis', *International Journal of Medicine and Pharmacy*, 5(1), pp. 12–17. doi: 10.15640/ijmp.v5n1a2.

Susana, M. *et al.* (2018) 'Flavonoids , phenolic content , and antioxidant activity of propolis from various areas of Guanajuato , Mexico', *Food Science and Technology*, 38(2), pp. 210–215. doi: <https://doi.org/10.1590/fst.29916>.

Tabakoğlu, H. *et al.* (2016) 'Assessment of circular wound healing in rats after exposure to 808-nm laser pulses during specific healing phases', *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(4), pp. 409–415. doi: 10.1002/lsm.22462.

Takei, N. and Carranza, K. (2015) *Carranza's Clinical Periodontology 12th Edition*.

Takzaree, N. *et al.* (2016) 'Synergistic Effect of Honey and Propolis on Cutaneous Wound Healing in Rats Synergistic Effect of Honey and Propolis on Cutaneous Wound Healing in Rats', *Acta Medica Iranica*, 54(4), pp. 233–239.

Thalib, A. *et al.* (2018) 'EKSTRAK BUAH NAGA MERAH (Hylocereus polyrhizuz) PADA LUKA AKUT TERHADAP KADAR INTERLEUKIN- 6 FASE INFLAMASI PADA WISTAR', *Jurnal Luka Indonesia*, 4(1), pp. 1–10.

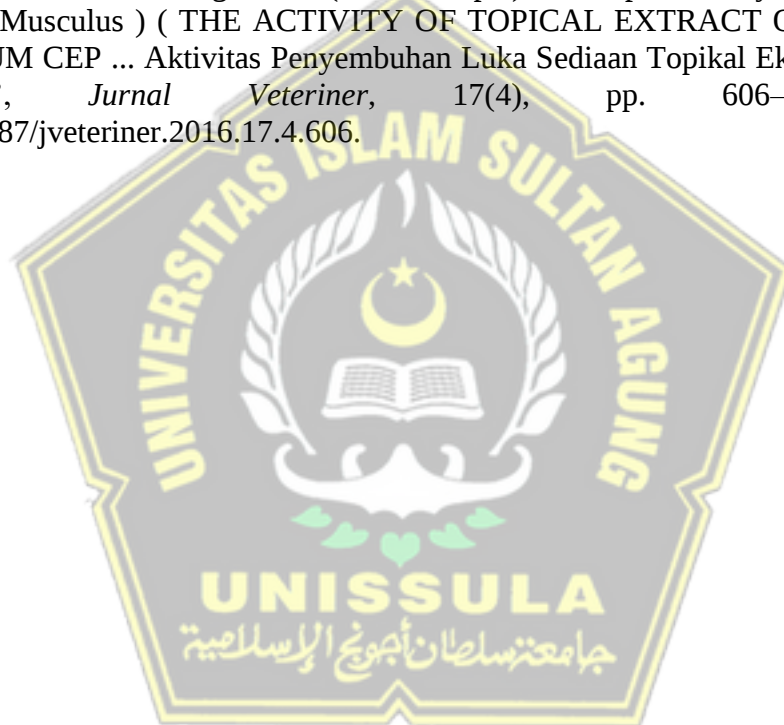
Tsai, S., Hamblin, M. R. and Hospital, M. G. (2018) 'Biological effects and medical applications of infrared radiation', *Photochem Photobiol B*, 170, pp. 197–207. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014.Biological.

Vanucci, C. *et al.* (2016) 'Effect of Subgingival Irrigation with Different Substances in the Treatment of Periodontal Disease . A Histometric Study in Rats', *Journal of the International Academy of Periodontology*, 18(1), pp. 1–5.

Wulandari, L. *et al.* (2016) 'Analysis of Flavonoid in Medicinal Plant Extract Using Infrared Spectroscopy and Chemometrics', *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2016(July). doi: 10.1155/2016/4696803.

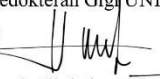
Yanto, S. H., Yoza, D. and Budiani, E. S. (2016) 'POTENSI PAKAN Trigona spp. DI HUTAN LARANGAN ADAT DESA RUMBIO KABUPATEN KAMPAR THE', *JOM Faperta UR*, 3(2), pp. 1–7.

Yunanda, V. and Rinanda, T. (2017) 'Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa*) terhadap Luka Sayat Kulit Mencit (*Mus Musculus*) (THE ACTIVITY OF TOPICAL EXTRACT OF ONIONS (*ALLIUM CEP* ... Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang Merah', *Jurnal Veteriner*, 17(4), pp. 606–614. doi: 10.19087/jveteriner.2016.17.4.606.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Etichal clerance

 KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Sekretariat: Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA Jl. Raya Kaligawe Km.04 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584, Fax 024-6594366	
KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL "ETHICAL APPROVAL" No. 225/B.1-KEPK/SA-FKG/X/2020	
Protokol penelitian yang diusulkan oleh :	
<i>The research protocol proposed by</i>	
Peneliti utama <i>Principal In Investigator</i>	: Endah Kusumaningrum
Pembimbing <i>Supervisor</i>	: 1. drg. Suryono, S.H, M.M, Ph.D 2. drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp. BMM
Nama Institusi <i>Name of the Institution</i>	: FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNISSULA
Tempat Penelitian <i>Research Place</i>	: 1. LABORATORIUM FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN UNISSULA 2. LABORATORIUM HIFWAN COBA FAKULTAS KEDOKTERAN UNISSULA 3. LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG
Dengan Judul <i>Title</i>	: PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL PROPOLIS 10% DAN FOTOTERAPI NEAR INFRARED PADA PENYEMBUHAN LUKA PASCA KURETASE
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu: 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.	
<i>Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards : 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion /</i>	
<i>Guidelines This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.</i>	
Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 1 Oktober 2020 sampai dengan tanggal 1 Oktober 2021.	
<i>This declaration of ethics applies during the period October 1, 2020 until October 1, 2021.</i>	
Mengetahui, Wakil Dekan I	Semarang, 7 Oktober 2020 Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi UNISSULA
 Dr. drg. Yayan Siti Roehmah, Sp. BM NIK. 210100058	 Dr. Drg. Sandy Christiono, Sp. KGA NIK. 21010012

Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian Laboratorium Hewan Coba UNISSULA



YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
 Jl. Raya Kaligawe Km.4 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584 (8 Sal) Fax.(024) 6582455
 email : informasi@unissula.ac.id web : www.unissula.ac.id

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

Bismillah Membangun Generasi Khaira Ummah

Nomor : 058/KTI/SA-FKG/X/2020

Semarang, 09 Oktober 2020

Hal : Ijin Penelitian

**Kepada : Kepala Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran
 Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)**
 Di –

Tempat

Assalamu 'alaikum wr wb

Dalam rangka Penelitian untuk Karya Tulis Ilmiah (KTI) Mahasiswa S1 Prodi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang :

Nama : Endah Kusumaningrum

NIM : 31101700028

Alamat : Jl. Dipadimeja No. 124B, RT 03 RW 05,
 Klampok, Kec. Purwareja Klampok, Kab.
 Banjarnegara

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis
 10% Dan Fototerapi Near Infrared Pada
 Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

Waktu : 1 Bulan

Bersama ini kami mohon kesediaan untuk dapat memberikan Ijin Penelitian di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA).

Demikian permohonan kami atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum wr wb

Mengetahui,

Ka Prodi



drg. Musri Anurwaningsih, M.Med.Ed
 NIK. 210100058

Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian Laboratorium Farmasi UNISSULA



YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
 Jl. Raya Kaligawe Km.4 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584 (8 Sal) Fax.(024) 6582455
 email : informasi@unissula.ac.id web : www.unissula.ac.id

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

Bismillah Membangun Generasi Khaira Ummah

Nomor : 058/KTI/SA-FKG/X/2020

Semarang, 09 Oktober 2020

Hal : Ijin Penelitian

Kepada : Kepala Prodi Farmasi
 Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)
 Di –
 Tempat

Assalamu 'alaikum wr wb

Dalam rangka Penelitian untuk Karya Tulis Ilmiah (KTI) Mahasiswa S1 Prodi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang :

Nama : Endah Kusumaningrum

NIM : 31101700028

Alamat : Jl. Dipadimeja No. 124B, RT 03 RW 05,
 Klampok, Kec. Purwareja Klampok, Kab.
 Banjarnegara

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis
 10% Dan Fototerapi Near Infrared Pada
 Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

Waktu : 1 Bulan

Bersama ini kami mohon kesediaan untuk dapat memberikan Ijin Penelitian di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA).

Demikian permohonan kami atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum wr wb

Mengetahui,
 Ka Prodi

drg. Musri Amurwaningsih, M.Med.Ed
 NIK. 210100058

Lampiran 4. Surat Ijin Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan

Agung



YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
 Jl. Raya Kaligawe Km.4 Semarang 50112 Telp. (024) 6583584 (8 Sal) Fax.(024) 6582455
 email : informasi@unissula.ac.id web : www.unissula.ac.id

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

Bismillah Membangun Generasi Khaira Ummah

Nomor : 058/KTI/SA-FKG/X/2020

Semarang, 12 Oktober 2020

Hal : Ijin Penelitian

Kepada : Direktur
 RSI Sultan Agung
 Di –
 Tempat

Assalamu 'alaikum wr wb

Dalam rangka Penelitian untuk Karya Tulis Ilmiah (KTI) Mahasiswa S1 Prodi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang :

Nama : Endah Kusumaningrum

NIM : 31101700028

Alamat : Jl. Dipadimeja No. 124B, RT 03 RW 05,
 Klampok, Kec. Purwareja Klampok, Kab.
 Banjarnegara

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis
 10% Dan Fototerapi Near Infrared Pada
 Penyembuhan Luka Pasca Kuretase

Waktu : 1 Bulan

Bersama ini kami mohon kesediaan untuk dapat memberikan Ijin Penelitian di RSI Sultan Agung Semarang.

Demikian permohonan kami atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum wr wb

Mengetahui,
 Ka Prodi

drg. Musri Amurwaningsih, M.Med.Ed
 NIK. 210100058

Lampiran 5. Surat Telah Melakukan Penelitian Di Laboratorium UNISSULA



UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)

INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112
Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

SURAT KETERANGAN
No. 162/IBL-FK-SA/XII/2020

Yang Bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D.
Jabatan : Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula

Menerangkan bahwa :

Nama Peneliti : Endah Kusumaningrum
NIM/NIK : 31101700028
Fakultas : Kedokteran Gigi
Universitas : Islam Sultan Agung
Judul : Pengaruh Pemberian Topikal Gel Propolis 10% dan Fototerapi *Near Infrared* pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase. Studi terhadap Tikus *Sprague Dawley* Ditinjau dari Jumlah Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis)

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, untuk menunjang penyusunan Tugas Akhir ataupun Laporan Penelitian. Adapun penelitian dilakukan pada Oktober 2020 s.d. Desember 2020.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Semarang, 14 Desember 2020
Mengetahui,
Kepala Lab. Biomedik Terintegrasi
Fakultas Kedokteran Unissula

dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D
NIK.210111136

Lampiran 5. Surat Telah Melakukan Penelitian Di Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung



**RSI SULTAN
AGUNG**
ISLAMIC TEACHING HOSPITAL

LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, Bagian Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menerangkan bahwa mahasiswa di bawah ini :

Nama : Endah Kusumaningrum

NIM : 31101700028

Fakultas/Universitas : FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS
ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG

Judul Penelitian : PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL PROPOLIS 10%
DAN FOTO TERAPI *Near infra red* PADA PENYEMBUHAN
LUKA PASCA KURETASE

Telah melakukan pembacaan preparat di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Desember 2020 dengan hasil terlampir.

Demikian surat keterangan ini kami buat untuk digunakan sebagaimana perlunya.

Semarang, 18 Mei 2021

dr. Sumarno, MEd, SpPA



Lampiran 5. Hasil dan analisis data

Descriptives				
	perlakuan hari 3		Statistic	Std. Error
angiogenesis hari 3	kontrol	Mean	2,8000	,11547
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2,3032
			Upper Bound	3,2968
		5% Trimmed Mean	.	.
		Median	2,8000	.
		Variance	,040	.
		Std. Deviation	,20000	.
		Minimum	2,60	.
		Maximum	3,00	.
		Range	,40	.
		Interquartile Range	.	.
		Skewness	,000	1,225
		Kurtosis	.	.
	propolis 10%	Mean	4,0000	,11547
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,5032
			Upper Bound	4,4968
		5% Trimmed Mean	.	.
		Median	4,0000	.
		Variance	,040	.
		Std. Deviation	,20000	.
		Minimum	3,80	.
		Maximum	4,20	.
		Range	,40	.
		Interquartile Range	.	.
		Skewness	,000	1,225
		Kurtosis	.	.
	NIR	Mean	3,9333	,06667
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,6465
			Upper Bound	4,2202
		5% Trimmed Mean	.	.
		Median	4,0000	.
		Variance	,013	.
		Std. Deviation	,11547	.

		Minimum	3,80	
		Maximum	4,00	
		Range	,20	
		Interquartile Range	.	
		Skewness	-1,732	1,225
		Kurtosis	.	.
Propolis+NIR	Mean	5,7333	,06667	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5,4465	
		Upper Bound	6,0202	
	5% Trimmed Mean	.		
	Median	5,8000		
	Variance	,013		
	Std. Deviation	,11547		
	Minimum	5,60		
	Maximum	5,80		
	Range	,20		
		Interquartile Range	.	
		Skewness	-1,732	1,225
		Kurtosis	.	.

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	perlakuan hari 3	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
angiogenesis hari 3	kontrol	,175	3	.	1,000	3	1,000
	propolis 10%	,175	3	.	1,000	3	1,000
	NIR	,385	3	.	,750	3	,000
	Propolis+NIR	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives					Statistic	Std. Error
	perlakuan hari 7					
angiogenesis hari 7	kontrol	Mean			3,8000	,11547
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		3,3032	
			Upper Bound		4,2968	
		5% Trimmed Mean			.	
		Median			3,8000	

	Variance		,040	
	Std. Deviation		,20000	
	Minimum		3,60	
	Maximum		4,00	
	Range		,40	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		,000	1,225
	Kurtosis		.	.
propolis 10%	Mean		5,4667	,06667
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5,1798	
		Upper Bound	5,7535	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		5,4000	
	Variance		,013	
	Std. Deviation		,11547	
	Minimum		5,40	
	Maximum		5,60	
	Range		,20	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		1,732	1,225
	Kurtosis		.	.
NIR	Mean		5,5333	,13333
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4,9596	
		Upper Bound	6,1070	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		5,4000	
	Variance		,053	
	Std. Deviation		,23094	
	Minimum		5,40	
	Maximum		5,80	
	Range		,40	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		1,732	1,225
	Kurtosis		.	.
Propolis+NIR	Mean		6,8667	,06667
		Lower Bound	6,5798	

95% Confidence Interval for Mean	Upper Bound	7,1535	
5% Trimmed Mean		.	
Median		6,8000	
Variance		,013	
Std. Deviation		,11547	
Minimum		6,80	
Maximum		7,00	
Range		,20	
Interquartile Range		.	
Skewness		1,732	1,225
Kurtosis		.	.

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	perlakuan hari 7	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
angiogenesis hari 7	kontrol	,175	3	.	1,000	3	1,000
	propolis 10%	,385	3	.	,750	3	,000
	NIR	,385	3	.	,750	3	,000
	Propolis+NIR	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Descriptives					Statistic	Std. Error
	perlakuan hari 14					
angiogenesis hari 14	kontrol	Mean			5,6000	,11547
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		5,1032	
			Upper Bound		6,0968	
		5% Trimmed Mean			.	
		Median			5,6000	
		Variance			,040	
		Std. Deviation			,20000	
		Minimum			5,40	
		Maximum			5,80	
		Range			,40	
		Interquartile Range			.	
		Skewness			,000	1,225

	Kurtosis		
propolis 10%	Mean	6,6667	,13333
	95% Confidence Interval for Lower Bound	6,0930	
	Mean Upper Bound	7,2404	
	5% Trimmed Mean		
	Median	6,8000	
	Variance	,053	
	Std. Deviation	,23094	
	Minimum	6,40	
	Maximum	6,80	
	Range	,40	
	Interquartile Range		
	Skewness	-1,732	1,225
	Kurtosis		
NIR	Mean	6,6000	,11547
	95% Confidence Interval for Lower Bound	6,1032	
	Mean Upper Bound	7,0968	
	5% Trimmed Mean		
	Median	6,6000	
	Variance	,040	
	Std. Deviation	,20000	
	Minimum	6,40	
	Maximum	6,80	
	Range	,40	
	Interquartile Range		
	Skewness	,000	1,225
	Kurtosis		
Propolis+NIR	Mean	9,5333	,24037
	95% Confidence Interval for Lower Bound	8,4991	
	Mean Upper Bound	10,5676	
	5% Trimmed Mean		
	Median	9,4000	
	Variance	,173	
	Std. Deviation	,41633	
	Minimum	9,20	
	Maximum	10,00	
	Range	,80	
	Interquartile Range		
	Skewness	1,293	1,225
	Kurtosis		

Tests of Normality

	perlakuan hari 14	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
angiogenesis hari 14	kontrol	,175	3	.	1,000	3	1,000
	propolis 10%	,385	3	.	,750	3	,000
	NIR	,175	3	.	1,000	3	1,000
	Propolis+NIR	,292	3	.	,923	3	,463

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
angiogenesis	Based on Mean	1,211	3	32	,322
	Based on Median	,401	3	32	,753
	Based on Median and with adjusted df	,401	3	23,590	,753
	Based on trimmed mean	1,101	3	32	,363

Kruskal-Wallis Test

		Ranks	
		N	Mean Rank
angiogenesis hari 3	kontrol	3	2,00
	propolis 10%	3	6,83
	NIR	3	6,17
	Propolis+NIR	3	11,00
	Total	12	

Test Statistics^{a,b}

	angiogenesis hari 3
Chi-Square	9,599
df	3
Asymp. Sig.	,022

	perlakuan hari 7	N	Mean Rank
angiogenesis hari 7	kontrol	3	2,00
	propolis 10%	3	6,33
	NIR	3	6,67
	Propolis+NIR	3	11,00
	Total	12	

Test Statistics^{a,b}

	angiogenesis hari 7
Chi-Square	9,733
df	3
Asymp. Sig.	,021

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: perlakuan
hari 7

Ranks

	perlakuan hari 14	N	Mean Rank
angiogenesis hari 14	kontrol	3	2,00
	propolis 10%	3	6,83
	NIR	3	6,17
	Propolis+NIR	3	11,00
	Total	12	

Test Statistics^{a,b}

	angiogenesis hari 14
Chi-Square	9,565
df	3
Asymp. Sig.	,023

a. Kruskal Wallis Test

Mann-Whitney Test

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Kontrol hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Kontrol hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	Kontrol hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.67	8.00
	Propolis 10% hari ke 3	3	4.33	13.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	8.000
Z	-1.124
Asymp. Sig. (2-tailed)	.261
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.83	8.50
	NIR hari ke 3	3	4.17	12.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	2.500
Wilcoxon W	8.500
Z	-.943
Asymp. Sig. (2-tailed)	.346
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	5.00	15.00
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	4.17	12.50
	Propolis 10% hari ke 7	3	2.83	8.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	2.500
Wilcoxon W	8.500
Z	-.943
Asymp. Sig. (2-tailed)	.346
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	5.00	15.00
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	3.83	11.50
	NIR hari ke 7	3	3.17	9.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	9.500
Z	-.471
Asymp. Sig. (2-tailed)	.637
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.700 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	2.83	8.50
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	4.17	12.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	2.500
Wilcoxon W	8.500
Z	-.943
Asymp. Sig. (2-tailed)	.346
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol hari ke 14	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	3.83	11.50
	NIR hari ke 3	3	3.17	9.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	9.500
Z	-.471
Asymp. Sig. (2-tailed)	.637
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.700 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	5.00	15.00
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	3.33	10.00
	NIR hari ke 7	3	3.67	11.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-.258
Asymp. Sig. (2-tailed)	.796
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	2.17	6.50
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	4.83	14.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	6.500
Z	-1.826
Asymp. Sig. (2-tailed)	.068
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	NIR hari ke 7	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 14	3	3.83	11.50
	NIR hari ke 14	3	3.17	9.50
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	9.500
Z	-.471
Asymp. Sig. (2-tailed)	.637
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.700 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 14	3	5.00	15.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 14	3	2.67	8.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	4.33	13.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	8.000
Z	-1.291
Asymp. Sig. (2-tailed)	.197
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Propolis 10% hari ke 14	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 7	3	2.00	6.00
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 7	3	2.67	8.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	4.33	13.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	8.000
Z	-1.179
Asymp. Sig. (2-tailed)	.239
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.400 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-2.023
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 7	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 3	3	2.00	6.00
	Total	6		

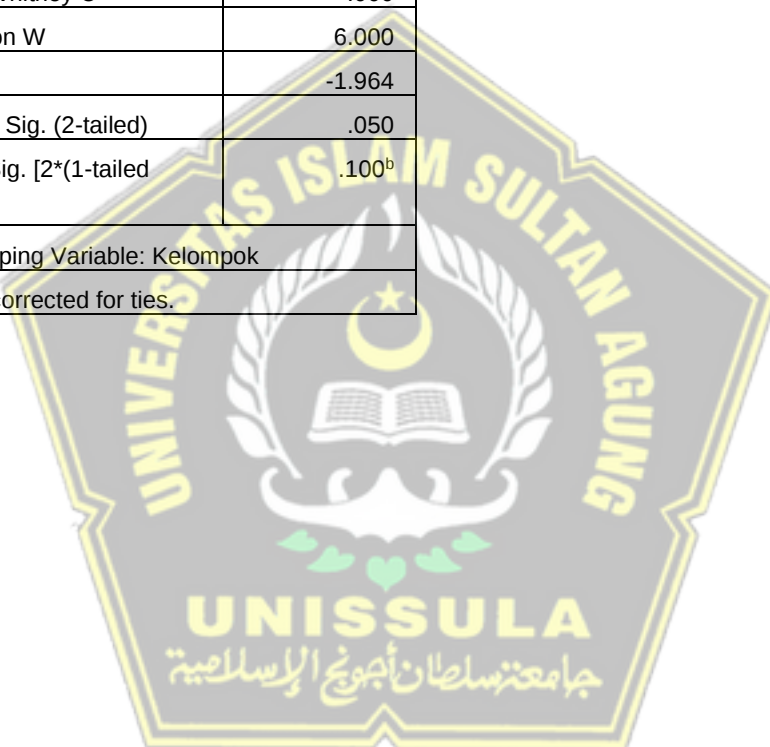
Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.993
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 14	3	2.33	7.00
	Propolis 10% + NIR ke 7	3	4.67	14.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	7.000
Z	-1.623
Asymp. Sig. (2-tailed)	.105
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	

Ranks				
Angiogenesis	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	NIR hari ke 14	3	2.00	6.00
	Propolis 10% + NIR hari ke 14	3	5.00	15.00
	Total	6		

Test Statistics ^a	
	Angiogenesis
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^b
a. Grouping Variable: Kelompok	
b. Not corrected for ties.	



Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian



Gambar 1.
Pembuatan gel propolis 10%



Gambar 2.
Proses penialian silk ligature nonresorbable
pada gigi insisivus mandibula tikus



Gambar 3.
Terbentuknya periodontitis setelah 7 hari



Gambar 4.
Kuretase gingiva mandibula tikus



Gambar 5.
Pemberian gel propolis 10%



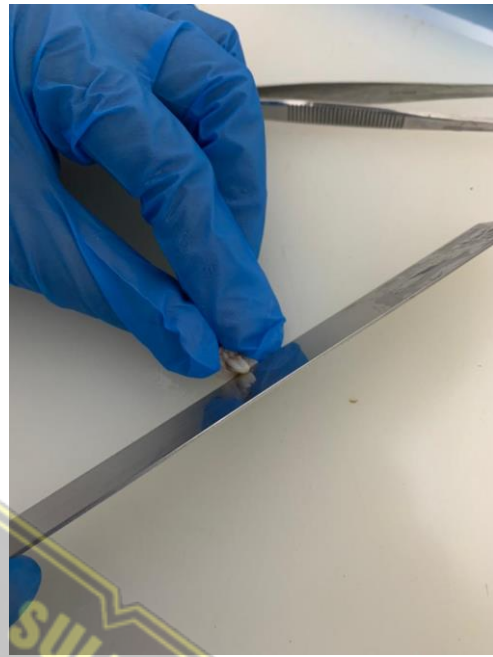
Gambar 6.
Pemberian NIR



Gambar 7.
Dekapitasi menggunakan inhalasi eter



Gambar 8.
Pengambilan sampel mandibula tikus



Gambar 9.
Pemotongan sampel gingiva insisivus mandibula



Gambar 10.
Pembuatan preparat

TIMELINE

Rincian Rancangan Waktu Penelitian

[illegible]

TURNITIN

POLIS_10_DAN_FOTOTERAPI_NEAR_INFRARED_PADA_PENYE...

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.scribd.com Internet Source	3%
2	es.scribd.com Internet Source	1%
3	docobook.com Internet Source	1%
4	majaiafkk.ub.ac.id Internet Source	1%
5	Submitted to Sultan Agung Islamic University Student Paper	1%
6	journal.fk.unpad.ac.id Internet Source	1%
7	Submitted to University of Muhammadiyah Malang Student Paper	1%
8	repository.ub.ac.id Internet Source	1%
9	jurnal.ugm.ac.id Internet Source	<1%

10	eprints.umm.ac.id Internet Source	<1 %
11	pt.scribd.com Internet Source	<1 %
12	text-id.123dok.com Internet Source	<1 %
13	repository.unmuhpnk.ac.id Internet Source	<1 %
14	Submitted to Udayana University Student Paper	<1 %
15	repository.unissula.ac.id Internet Source	<1 %
16	id.123dok.com Internet Source	<1 %
17	Submitted to Universitas Jenderal Achmad Yani Student Paper	<1 %
18	asrioktavian.wordpress.com Internet Source	<1 %
19	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1 %
20	repository.unair.ac.id Internet Source	<1 %
21	doku.pub Internet Source	

		<1 %
22	Submitted to Universitas Indonesia Student Paper	<1 %
23	id.scribd.com Internet Source	<1 %
24	nutrimasehatalami.com Internet Source	<1 %
25	qdoc.tips Internet Source	<1 %
26	journals.lww.com Internet Source	<1 %
27	digilib.unila.ac.id Internet Source	<1 %
28	repository.usd.ac.id Internet Source	<1 %
29	digilib.unhas.ac.id Internet Source	<1 %
30	repository.helvetia.ac.id Internet Source	<1 %
31	vdocuments.site Internet Source	<1 %
32	Submitted to Universitas Nasional Student Paper	<1 %

33	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	<1 %
34	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1 %
35	Submitted to Universitas Jember Student Paper	<1 %
36	Submitted to fpptijateng Student Paper	<1 %
37	Submitted to Gyeongsang National University Student Paper	<1 %
38	repository.unisba.ac.id:8080 Internet Source	<1 %
39	Patricius Geraldo Angel, Sonny Kalangi, Sunny Wangko. "GAMBARAN PROSES RADANG LUKA POSTMORTEM PADA HEWAN COBA", Jurnal e-Biomedik, 2014 Publication	<1 %
40	repository.upnvj.ac.id Internet Source	<1 %
41	scholar.unand.ac.id Internet Source	<1 %
42	jurnal.untan.ac.id Internet Source	<1 %
43	slimmingcapsule.info Internet Source	<1 %

44	www.neliti.com Internet Source	<1 %
45	fr.scribd.com Internet Source	<1 %
46	openlibrarypublications.telkomuniversity.ac.id Internet Source	<1 %
47	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	<1 %
48	Felisitas Maria Agustina, Dian Mulawarmanti, Yoifah Rizka Wedarti. "Daya Hambat Minyak Hati Ikan Hiu Terhadap Pertumbuhan Bakteri <i>Porphyromonas gingivalis</i> ", DENTA, 2015 Publication	<1 %
49	Minar N. S. Gultom, Edwin De Queljoe, Elly J. Suoth. "UJI AKTIVITAS PENURUNAN KADAR ASAM URAT EKSTRAK ETANOL BUAH PARE (<i>Momordica charantia</i> L.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (<i>Rattus norvegicus</i>) YANG DIINDUKSI KAFEIN", PHARMACON, 2020 Publication	<1 %
50	Suyani Suyani, Mochammad Anwar, Herlin Fitriana Kurniawati. "Pengaruh massage counterpressure terhadap intensitas nyeri persalinan kala I fase aktif", Jurnal Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah, 2018 Publication	<1 %

51	eprints.uny.ac.id Internet Source	<1 %
52	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1 %
53	id.cookyrecipes.com Internet Source	<1 %
54	jurnalmahasiswa.unesa.ac.id Internet Source	<1 %
55	kjif.unjani.ac.id Internet Source	<1 %
56	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
57	Bella Sagita Puspita, S Sularsih, Dian Widya Damaiyanti. "Perbedaan Pengaruh Pemberian Kitosan Berat Molekul Tinggi dan Rendah terhadap Jumlah Pembuluh Darah pada Proses Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi", DENTA, 2015 Publication	<1 %
58	anzdoc.com Internet Source	<1 %
59	biodiversitas.mipa.uns.ac.id Internet Source	<1 %
60	digilib.uns.ac.id Internet Source	<1 %

61	documents.mx Internet Source	<1 %
62	ejournal.uin-suka.ac.id Internet Source	<1 %
63	idoc.pub Internet Source	<1 %
64	repository.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
65	repository.unhas.ac.id Internet Source	<1 %
66	Supriono Supriono, Bogi Pratomo, Dedy Indra Praja. "Pengaruh Kurkumin Terhadap Kadar NF-κB dan Derajat Fibrosis Hati pada Tikus Fibrosis Hati", Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2019 Publication	<1 %
67	journal.um-surabaya.ac.id Internet Source	<1 %
Exclude quotes Off Exclude matches Off Exclude bibliography Off		