



# DENTA

JURNAL KEDOKTERAN GIGI

Vol.12 No.1 February 2018

ISSN : 1907-5987

## SUSUNAN REDAKSI

*Editor in Chief*

Widya Sri Prananingrum

*Executive Editor*

Noengki Prameswari

*Duty Editor*

Agni Febrina Pargaputri, Dian Damaiyanti, Fitria Rahmitasari,  
Widyastuti, Arya Barahmanta, Meinar Nur Ashrin,  
Anne Agustina Suwargiani, Anis Irmawati, Nunuk Purwanti

*Editorial Staff and Administrator*

Carissa Endianasari, Fitri Puji Rahayu

*Peer Review*

Udijanto Tedjosasongko, Son mee kyoung, Eha Renwi Astuti,  
Syamsulina Revianti, Rima Parwatisari, Arifzan Razak, Sarianoferni,  
Dian Mulawarmanti, Mei Syafriadi, Soetjipto

Jurnal Kedokteran Gigi diterbitkan setiap bulan Februari dan Agustus oleh  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah.

---

## ALAMAT REDAKSI

Cp. Carissa Endianasari

Fakultas Kedokteran Gigi-Universitas Hang Tuah

Jl. Arief Rahman Hakim 150 Surabaya

Telp. 031-5945864, 5945894 psw 219/220 Fax. 031-5946261

E-mail: [jurnal.denta@hangtuah.ac.id](mailto:jurnal.denta@hangtuah.ac.id) / [jurnal.denta@gmail.com](mailto:jurnal.denta@gmail.com)

<http://journal-denta.hangtuah.ac.id/>

Vol. 12 No. 1 Februari 2018

---

ISSN : 1907-5987

**DAFTAR ISI**

**Susunan Redaksi**

**Daftar Isi**

<b>Effect Of Immersion Resin Acrylic Heat Cured On Sargassum ilicifolium as a Denture Cleanser Towards To Hardness Surface</b> <i>Ajeng Erlinda Muchtar, Widamingsih, Anindita Apsari</i>	1
<b>Effectivity of Stichopus hermanii Supplementation to Prevent Oral Candidiasis on Rats</b> <i>Paramita Devi Oktaviani, Endah Wahjuningsih, Dwi Andriani</i>	9
<b>Influence Of Brand Attributes to Brand Awareness in Nala Husada Dental Hospital</b> <i>Ghita Hadi Hollandia, Aulia Dwi Maharani</i>	16
<b>Inhibition Effect Extract Stolephorus insularis as a Antimicroba in Staphylococcus aureus Bacteria</b> <i>Ayulistya Paramita Sutarto, Yulie Emilda Akhwan</i>	22
<b>Osteoblast Number in Tension Area by Giving Propolis Extract As Orthodontic Relaps Prevention</b> <i>Budi Handayani, Arya Brahmanta</i>	28
<b>The Comparison of Osteocyte in the Pressure area and Tension area on Tooth Movement Because of Hyperbaric Oxygen Therapy</b> <i>Muhammad Faizal Winaris, Arya Brahmanta, Pambudi Raharjo</i>	34
<b>The Cytotoxicity of Daruju Mangrove (Acanthus ilicifolius) Leaf Extract as Root Canal Irrigation</b> <i>Ratna Putri, Twi Agnita Cevanti, Henu Sumekar</i>	44

Vol. 12 No. 1 Februari 2018

---

ISSN : 1907-5987

**DAFTAR ISI**

<b>The Difference of Impact Strength in Acrylic Resin Self-Cured with the Addition of Zirconium Dioxide (<math>ZrO_2</math>) Nanoparticles</b> <i>Annete Juwita, Widaningsih, Puguh Bayu Prabowo</i>	<b>51</b>
<b>The Effective Difference Application of Chitosan Gel with Different Molecular Weight and Aloe vera on The Density of Collagen Fibers in Wound Healing of Traumatic Ulcer</b> <i>Michelle Suhartono, Sularsih, Nafi'ah</i>	<b>60</b>
<b>The Effect of Brown Algae <i>Sargassum</i> sp. Extract Towards The Amount of Macrophages in The Healing Process of Traumatic Ulcer</b> <i>Annisa Rahmawati, Agni Febrina Pargaputri, Isidora Karsini S</i>	<b>72</b>

**RESEARCH ARTICLE**

# **Perbedaan Pengaruh Aplikasi Gel Kombinasi Kitosan Berat Molekul Tinggi dan Rendah dengan Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera*) Terhadap Kepadatan Kolagen pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus**

*(The Effective Difference Application of Chitosan Gel with  
Different Molecular Weight and Aloe vera on The Density of  
Collagen Fibers in Wound Healing of Traumatic Ulcer)*

Michelle Suhartono\*, Sularsih\*\*, Nafi'ah\*\*\*

\*Sarjana Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

\*\*Ilmu Biomaterial Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

\*\*\*Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

## **ABSTRACT**

**Background:** Traumatic ulcer is one of the most common oral wounds. Chitosan has mucoadhesive characteristic while Aloe vera containing lignin which is able to penetrate the skin. It is expected that the combined gel of chitosan and Aloe vera will function as wound healing accelerator in traumatic ulcer. Molecular weight is one of the characteristics of chitosan quality. **Purpose:** the aim of this experiment was to know the density of collagen fibers in wound healing of traumatic ulcer using the combined gel of chitosan with different molecular weight and Aloe vera. **Materials and Methods:** 30 Male *Rattus Norvegicus* were divided into 3 groups. Group I was control group (without chitosan and Aloe vera), group II was given low molecular weight chitosan and Aloe vera, group III was given high molecular weight chitosan and Aloe vera. The groups were given traumatic ulcer making with 4 mm diameter and 2 mm depth. Rats were sacrificed by decapitation on day 3 and 7 then they were examined histopathologically to see the density of collagen fibers. **Result:** Statistical analysis with Kruskall Wallis and Mann-Whitney U test showed that there were significant difference  $p < 0,05$  between high and low molecular weight chitosan with Aloe vera group on day 3 and 7. **Conclusion:** Chitosan with high molecular weight and Aloe vera were more effective in wound healing of traumatic ulcer because they increase the density of collagen fibers.

**Keywords:** Combined gel of chitosan and Aloe vera, density of collagen fibers, wound healing.

**Correspondence:** Sularsih, Dental Biomaterial Science, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Telepon 031-5912191.

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Ulkus traumatis merupakan salah satu luka paling umum yang ditemukan pada rongga mulut. Kitosan memiliki sifat mukoadhesif sedangkan Aloe vera memiliki kandungan lignin yang mempunyai kemampuan menembus ke dalam kulit. Sehingga diharapkan gel kombinasi kitosan dan Aloe vera dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus traumatis. Berat molekul merupakan salah satu karakteristik utama penentu kualitas kitosan. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh aplikasi gel kombinasi kitosan berat molekul tinggi dan rendah dengan ekstrak lidah buaya (*Aloe Vera*) terhadap kepadatan serabut kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatis. **Bahan dan Metode:** 30 *Rattus norvegicus* jantan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok I adalah kelompok kontrol (tanpa kitosan dan *Aloe vera*), kelompok II adalah diberi kitosan berat molekul rendah dan *Aloe vera*, kelompok III diberi kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera*. Terhadap tiga kelompok tersebut dilakukan pembuatan ulkus traumatis dengan diameter 4 mm dan kedalaman 2 mm. Dilakukan pengamatan pada hari ke-3 dan ke-7. Tikus didekaputasi dan mukosa labial diambil kemudian dibuat sediaan histopatologi untuk melihat kepadatan serabut kolagen. **Hasil:** Analisa statistik Kruskall Wallis dan Mann-Whitney U dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$  menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kitosan berat molekul tinggi dan rendah pada pengamatan hari ke-3 dan ke-7. **Simpulan:** Kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera* lebih efektif terhadap peningkatan kepadatan serabut kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatis.

**Kata kunci:** Gel kombinasi kitosan dan *Aloe vera*, kepadatan serabut kolagen, penyembuhan luka

**Korespondensi:** Sularsih, Bagian Ilmu Biomaterial Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Telepon 031-5912191.

**PENDAHULUAN**

Ulkus traumatis pada umumnya disebabkan oleh trauma fisik seperti pipi dan lidah yang tergigit, iritasi basis akrilik, sikat gigi yang terlalu kuat, iritasi karena gigi yang patah, dan kesalahan penggunaan alat kedokteran gigi, trauma kimia dan trauma suhu.<sup>1</sup> Hampir setiap orang pernah mengalami insidensi ulkus traumatis pada mukosa rongga mulut (83,6%), dan tidak ada perbedaan bermakna yang terjadi baik antara pria dan wanita. Biasanya pada pria berkisar 81,4% dan pada wanita biasanya berkisar 85%.<sup>2</sup> Ulkus traumatis menyebabkan rasa nyeri dan seringkali mengakibatkan kesulitan saat berbicara, makan maupun menelan<sup>3</sup>. Terapi pada ulkus traumatis yang

dilakukan bersifat simptomatis, eliminasi faktor penyebab, dan mempercepat penyembuhan.<sup>4</sup>

Proses penyembuhan luka pada dasarnya melibatkan reaksi seluler, molekuler, dan biokimia yang kompleks, dimana kontribusi setiap sel untuk penyembuhan luka berperan dalam fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi atau *remodelling*.<sup>5</sup> Kolagen adalah komponen kunci dari faktor penyembuhan luka. Sintesis kolagen dimulai hari ke-3 setelah luka dan berlangsung cepat sekitar minggu ke 2-4.<sup>6</sup> Adanya serabut kolagen yang semakin padat menunjukkan bahwa jaringan yang mengalami luka telah sembuh.<sup>7</sup>

Kitosan merupakan biomaterial yang telah teruji dapat menunjang

proses penyembuhan luka.<sup>8</sup> Kitosan merupakan biopolimer karbohidrat alami hasil dari deasetilisasi dari chitin, komponen utama dari cangkang *Crustacea sp.* seperti kepiting, udang, dan *crawfish* yang banyak didapat dari limbah seafood.<sup>9</sup> Berat molekul merupakan salah satu faktor yang menentukan sifat mukoadhesif (perlekatan bahan dengan mukosa) suatu polimer dalam proses penyembuhan luka.<sup>10</sup> Kitosan dengan berat molekul tinggi memiliki sifat mukoadhesif yang baik dalam menutup luka.<sup>11</sup> Kitosan dengan berat molekul rendah memiliki sifat antibakteri yang baik.<sup>12</sup> Kitosan menstimulasi sel makrofag menunjukkan peningkatan *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF  $\beta$ 1), PDGF dan FGF-2.<sup>13</sup> Peran TGF  $\beta$ 1 dalam proses penyembuhan luka adalah meningkatkan matriks ekstraseluler dan meningkatkan kolagenasi.<sup>6</sup>

Lidah buaya memiliki khasiat pengobatan antara lain penyembuhan luka. Kandungan *glukomanan*, *mannose-rich polysaccharide* dan *gibberellin*, hormon pertumbuhan, berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan fibroblas, oleh karena menstimulasi aktivitas dan proliferasi fibroblas, dimana meningkatkan secara signifikan sintesis kolagen setelah pemberian topikal dan oral gel *Aloe vera*.<sup>14</sup>

Kombinasi kitosan dan *Aloe vera* dapat digunakan sebagai membran dasar untuk aplikasi biomedis pada penyembuhan luka.<sup>15</sup> Kitosan memiliki sifat mukoadhesif yang menyebabkan pelepasan dan perlekatan obat lebih lama dalam rongga mulut.<sup>16</sup> Kitosan memiliki keterbatasan yaitu sifat mukoadhesif berkurang apabila diaplikasikan pada pH netral atau lebih dari pH 6,5.<sup>17</sup> *Aloe vera* memiliki

kandungan *lignin* yang mempunyai kemampuan untuk menembus dan meresap ke dalam kulit dan menahan hilangnya cairan tubuh dari permukaan kulit sehingga kulit tidak cepat kering serta menjaga kelembaban kulit.<sup>18</sup> Sehingga diharapkan kombinasi kitosan dan *Aloe vera* yang memiliki sifat mukoadhesif dan penetrasi lebih dalam ke kulit dapat mempercepat penyembuhan luka.

Berdasarkan penjelasan penelitian di atas, maka peneliti ingin mengetahui pengaruh aplikasi gel kombinasi kitosan berat molekul tinggi dan rendah dengan ekstrak gel lidah buaya (*Aloe vera*) terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatis.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian true eksperimental design karena dalam penelitian, peneliti dapat mengontrol kemungkinan munculnya semua variabel luar yang dapat mempengaruhi proses dan hasil penelitian.<sup>19</sup> Rancangan penelitian post test only control group design untuk pengamat yang ditujukan pada 6 kelompok yang masing-masing dipilih secara random.<sup>20</sup>

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang tikus *wistar amalgam stopper*, *spiritus burner*, *handscone*, *cotton pellet*, pinset anatomi, *cotton bud*, toples tempat sampel, sarung tangan, masker, kaliper digital, dari label, kaca preparat, *cover glass*, dan mikroskop cahaya.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kitosan cangkang kepiting Sigma-Aldrich *low molecular weight*, kitosan cangkang kepiting Sigma-Aldrich *high molecular weight*,

CMC Na sebagai *gelling agent*, DMSO, asam asetat 1%, pakan tikus, NaOH 1,25%, alkohol 70% untuk sterilisasi alat, *ketamin hydrochloride* dan *xylazine hydrochloride*, lidah buaya, *etanol* 70%, akuades, bahan-bahan untuk membuat sediaan histopatologis beserta bahan pewarnaan *Masson's trichrom*.

Waktu penelitian mulai dari bulan September 2015 - Desember 2015. Tempat penelitian pada penelitian ini adalah Unit Hewan Coba Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Laboratorium Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala, Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr Soetomo, dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Airlangga Surabaya.

Pembuatan gel kombinasi kitosan dan *Aloe vera* dengan cara mencampur 25 ml gel kitosan 1% dan 25 ml ekstrak gel *Aloe vera* 50% secara manual dan dilanjutkan dengan menggunakan *stirrer magnetic*. Gel kombinasi tersebut memiliki pH yang asam sehingga perlu dinetralkan dengan menambah larutan NaOH hingga didapat pH 6,5-7,0 agar sediaan tidak menyebabkan ulserasi, iritasi, dan nekrosis mukosa.<sup>21,22,23</sup>

Selanjutnya mempersiapkan tikus *Wistar* sesuai dengan kriteria sampel sebanyak 30 ekor tikus. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok yang masing-masing kelompok berisi 5 tikus yaitu K1.1 (kelompok yang diberi perlakuan ulkus traumatis dan hanya diberi pakan standart dan akuades pada pengamatan selama 3 hari), K2.1 (kelompok yang diberi perlakuan ulkus traumatis, diberi pakan standart dan akuades, dan diberi gel kombinasi kitosan 1% berat molekul rendah dan *Aloe vera* 50% pada pengamatan

selama 3 hari), K3.1 (kelompok yang diberi perlakuan ulkus traumatis, diberi pakan standart dan akuades, dan diberi gel kombinasi kitosan 1% berat molekul tinggi dan *Aloe vera* 50% pada pengamatan selama 3 hari), K1.2 (kelompok yang diberi perlakuan ulkus traumatis dan hanya diberi pakan standart dan akuades pada pengamatan selama 7 hari), K2.2 ((kelompok yang diberi perlakuan ulkus traumatis, diberi pakan standart dan akuades, dan diberi gel kombinasi kitosan 1% berat molekul rendah dan *Aloe vera* 50% pada pengamatan selama 7 hari), K3.2 (kelompok yang diberi perlakuan ulkus traumatis, diberi pakan standart dan akuades, dan diberi gel kombinasi kitosan 1% berat molekul tinggi dan *Aloe vera* 50% pada pengamatan selama 7 hari). Tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Pada hari ke-8, dilakukan pembuatan ulkus traumatis pada daerah mukosa labial bawah tikus *Wistar* dibawah anestesi dengan kombinasi *ketamine* 2% 1ml dan *xylazine* 2% 0,5 ml dan disuntikkan dengan dosis 0,5 ml/100 gr BB *femur dextra* secara *intramuscular*<sup>23,24</sup> (dibawah persetujuan Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah). Pada hari ke-9, dilakukan pengamatan apakah sudah terbentuk ulkus atau tidak. Apabila ulkus sudah terbentuk, tikus diberikan perlakuan sehari dua kali selama 7 hari. Pada hari ke-16 tikus dikorbankan dengan biopsi eksisi pada bibir bawah (diameter 4 mm, kedalaman 2mm). Selanjutnya dibuatkan preparat dan dilakukan pengecutan *Masson's Trichrom* untuk melihat kepadatan kolagen.

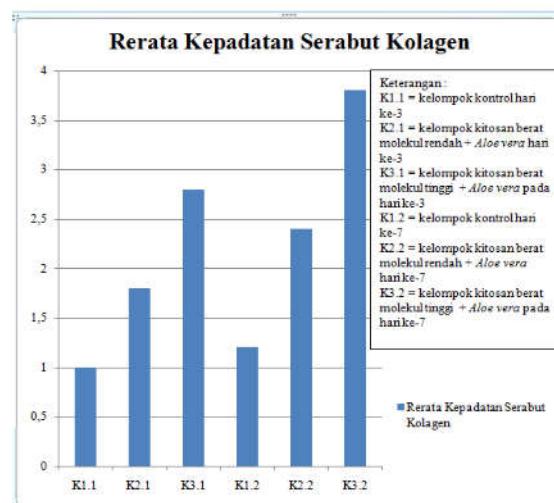
## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aplikasi gel kombinasi kitosan berat molekul tinggi dan rendah dengan *Aloe vera* terhadap kepadatan kolagen pada penyembuhan ulkus traumatis. Data hasil pemeriksaan kepadatan kolagen merupakan data dengan skala ordinal sehingga dilakukan uji hipotesis nonparametrik *Kruskall-Wallis* dilanjutkan dengan uji beda *Mann-Whitney U*. Batas derajat kemaknaan apabila  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%. Analisis data dilakukan dengan program komputer SPSS 16.

Data hasil penelitian dianalisis secara statistik deskriptif yang bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi dan peningkatan data guna memperjelas penyajian hasil. Data hasil penelitian yang dilakukan, didapatkan rerata dan simpang baku kepadatan kolagen pada setiap kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yang terdapat pada tabel dan gambar 1.

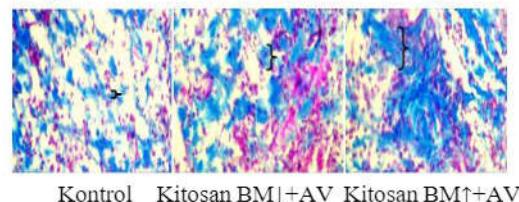
**Tabel 1.** Rerata dan Simpang Baku Kepadatan Kolagen dalam Penyembuhan Ulkus Traumatis

Kelompok	Rerata ± Simpang Baku
K1.1	1 ± 0
K2.1	1,80 ± 0,447
K3.1	2,80 ± 0,447
K1.2	1,20 ± 0,447
K2.2	2,40 ± 0,548
K3.2	3,80 ± 0,447

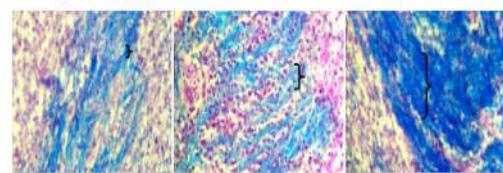


**Gambar 1.** Grafik perbandingan kepadatan serabut kolagen pada masing-masing kelompok baik kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Pengamatan hari ke-3



Pengamatan hari ke-7



**Gambar 2.** Gambar sediaan histopatologi anatomi kepadatan serabut kolagen pada mukosa labial pada hari ke-3 dan ke-7 (pembesaran 400x).

Pada gambar 2 menunjukkan kepadatan serabut kolagen paling padat pada penyembuhan ulkus traumatis pada kelompok perlakuan kombinasi gel kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera* pada pengamatan hari ke-7.

**Tabel 2.** Hasil Analisis Kruskal-Wallis

Variabel	Asymp. Sig.
Kepadatan kolagen	0,000

Berdasarkan hasil uji *Kruskal-Wallis* diperoleh hasil 0,000 ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney U*.

**Tabel 3.** Hasil uji beda dengan *Mann-Whitney U*

	K1.1	K1.2	K2.1	K2.2	K3.1	K3.2
K1.1		0,317	0,014*	0,005*	0,004*	0,004*
K1.2			0,072	0,014*	0,007*	0,005*
K2.1				0,093	0,015*	0,005*
K2.2					0,221	0,011*
K3.1						0,015*
K3.2						

Keterangan :

 : Tidak dibandingkan antara dua kelompok

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney U* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pemberian kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan tinggi dengan *Aloe vera* dan antara kelompok perlakuan pemberian kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan *Aloe vera* dengan kelompok perlakuan pemberian kombinasi gel kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera* pada hari ke-3 dan ke-7.

## PEMBAHASAN

Ulkus traumatis berbentuk luka pada mukosa rongga mulut disebabkan karena adanya jejas maupun paparan trauma pada jaringan lunak rongga mulut dan merupakan salah satu lesi yang sering terjadi.<sup>25,26</sup> Ulkus traumatis menyebabkan rasa

nyeri bahkan seringkali mengakibatkan kesulitan saat berbicara, makan maupun menelan.<sup>3</sup> Proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase terintegrasi yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan.<sup>27</sup> Pada proses penyembuhan luka, akan terbentuk proliferasi jaringan fibroblas yang diikuti dengan pembentukan dan deposisi kolagen. Pada proses penyembuhan luka, keberadaan serabut kolagen sangat diperlukan.<sup>28</sup>

Kitosan merupakan biomaterial alam yang terbukti dapat menunjang penyembuhan luka.<sup>29</sup> Kitosan merupakan  $\beta$ -1,4 polimer terkait glukosamin (2-amino-2-deoksi- $\beta$ -D-glukosa) yang berasal dari kerang *crustacean* seperti kepiting, udang, dan lobster.<sup>30</sup> Kitosan memiliki sifat antimikroba, tidak toksik, biokompatibel, *biodegradable*, dan hemostatik sehingga banyak digunakan sebagai topikal dressing pada manajemen luka. Selain itu kitosan memiliki kemampuan memodulasi fungsi dari sel-sel inflamasi seperti sel PMN, makrofag, dan sel limfosit serta mendukung proses granulasi dan organisasi luka.<sup>29,31</sup> Dalam proses pembuatannya, kitosan terbagi menjadi kitosan berat molekul rendah dan tinggi.<sup>32</sup> Parameter yang berpengaruh pada sifat kitosan adalah berat molekul (BM) dan derajat deasetilasi (DD).<sup>23</sup> Semakin tinggi berat molekul zat terlarut maka akan semakin berkurang kelarutan suatu senyawa. Karena semakin tinggi berat molekul maka ukuran partikelnya semakin besar sehingga luas permukaannya kecil, jadi proses pelarutan pun semakin lambat.<sup>33,34</sup>

Lidah buaya mengandung banyak zat-zat aktif yang sangat bermanfaat dalam mempercepat

penyembuhan luka karena mengandung antara lain *glukomannan*, *lignin*, vitamin A, vitamin C, enzim-enzim, serta asam amino yang sangat penting untuk regenerasi sel-sel. Lidah buaya menstimulasi faktor pertumbuhan epidermis, meningkatkan fungsi fibroblas, dan pembentukan pembuluh darah baru sehingga dapat mempercepat penyembuhan dan penutupan luka.<sup>35</sup> Sel fibroblas merupakan sel utama sintesis kolagen.<sup>36</sup>

Membran dasar kombinasi kitosan dan *Aloe vera* dapat digunakan sebagai aplikasi biomedis pada penyembuhan luka.<sup>15</sup> Kitosan memiliki sifat mukoadhesif yang menyebabkan pelepasan dan perlekatan obat lebih lama dalam rongga mulut.<sup>16</sup> Kitosan memiliki keterbatasan yaitu sifat mukoadhesif berkurang apabila di aplikasikan pada pH netral atau lebih dari pH 6,5.<sup>17</sup> *Aloe vera* memiliki kandungan *lignin* yang mempunyai kemampuan untuk menembus dan meresap ke dalam kulit dan menahan hilangnya cairan tubuh dari permukaan kulit sehingga kulit tidak cepat kering serta menjaga kelembaban kulit.<sup>18</sup> Pada *collagen-chitosan scaffold* yang dikombinasikan dengan *Aloe vera* menunjukkan pertumbuhan proliferasi fibroblas yang lebih besar sehingga dapat menjadi aplikasi *tissue engineering* (jaringan rekayasa) yang potensial.<sup>37</sup>

Dari hasil penelitian diketahui pada kelompok kontrol hari ke-3 dan kelompok kontrol hari ke-7 tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena pada kelompok kontrol tidak diberi pengobatan sehingga memungkinkan ulser menjadi semakin parah dan serabut kolagen yang ditemukan sedikit dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang

meningkatkan glikosaminoglikan sehingga serabut kolagen makin padat. Hal ini sesuai pada penelitian (Setiawan, 2009) mengenai uji efektifitas aplikasi topikal ekstrak daun *Mangrove Avicennia Marina* terhadap kepadatan serabut kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatis yang menyatakan pada kelompok kontrol menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kepadatan serabut kolagen hari ke-3 dan ke-7.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui pada kelompok kontrol hari ke-7 dan kelompok kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan *Aloe vera* pada hari ke-3 tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan oleh *host factor (genetic factor)* dari masing-masing tikus yang berbeda dalam hal kemampuan stimulasi *growth factor* dan *cytokines* merespon adanya stimulasi luka.<sup>6</sup>

Berdasarkan hasil penelitian diketahui pada kelompok kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan *Aloe vera* pada hari ke-3 dan pada hari ke-7 tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Faktor penyebabnya kemungkinan dipengaruhi oleh sumber kitosan yang dipakai dalam penelitian ini berasal dari cangkang kepiting. Menurut Tania, 2009, kandungan amida dalam cangkang kepiting hanya sedikit sehingga kurang reaktif.<sup>39</sup>

Dari hasil penelitian didapatkan pada kelompok kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan *Aloe vera* pada hari ke-7 dan kelompok kombinasi gel kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera* pada hari ke-3 tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena derajat deasetilasi > 75 tergolong tinggi sehingga dapat menyebabkan biodegradabilitas kitosan lebih rendah menyebabkan kurangnya peranan

kitosan dalam proses metabolisme *host* sehingga kurang berpengaruh pada penyembuhan luka pencabutan gigi *Cavia cobaya*. Aranaz, 2009 mengungkapkan bahwa kitosan telah menginduksi respon inflamasi akut bila derajat deasetilasinya rendah. Derajat deasetilasi yang tinggi menimbulkan respon yang minim karena tingkat degradasinya kecil. Biodegradabilitas kitosan berbanding terbalik dengan derajat deasetilasinya. Kitosan dengan derajat deasetilasi rendah didegradasi lebih cepat oleh enzim lisozim yang terdapat dalam tubuh.<sup>8</sup>

Dari hasil penelitian didapatkan kepadatan serabut kolagen pada hari ke-3 dan ke-7 meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan pemberian kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan berat molekul tinggi dengan *Aloe vera* dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa perlakuan pemberian kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan tinggi dan *Aloe vera*. Hal ini sesuai dengan pernyataan<sup>40</sup> yang menyatakan bahwa kepadatan serabut kolagen terlihat pada hari ke-3 setelah diaplikasikan membran kitosan-gelatin pada ulkus labial karena terdapat fibroblas yang mensintesis serabut kolagen. Kepadatan kolagen mencapai puncaknya pada hari ke-7 dan menurun pada hari ke-9 karena terdapat degradasi kolagen untuk memecah produksi kolagen yang berlebihan dengan enzim kolagenase. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kepadatan serabut kolagen terlihat lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Pada fase inflamasi, sel fagosit seperti PMN dan makrofag mengeluarkan enzim lisozim yang akan mendegradasi kitosan menjadi N-asetil-D-glukosamin dimer aktif dan molekul-

molekul yang lebih kecil (monomer).<sup>41,42</sup> Kitosan berat molekul tinggi terdiri dari rantai N-acetyl-D-glucosamine polimer yang panjang, sehingga ketika terjadi biodegradasi kitosan oleh enzim lisozim, kitosan berat molekul tinggi akan menghasilkan N-acetyl-D-glucosamine dimer yang lebih banyak jika dibandingkan dengan kitosan berat molekul rendah.<sup>43</sup> Monomer N-asetil glukosamin berikatan dengan reseptor utama pada makrofag untuk kitosan yaitu *mamose reseptor*, setelah itu kitosan di internalisasi oleh sel makrofag dan memicu migrasi dan proliferasi sel makrofag. Sel makrofag yang teraktivasi menghasilkan peningkatan aktivitas metabolismik, sekresi growth factor seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), FGF (*Fibroblast Growth Factor*), TGF- $\beta$ 1 (*Transforming Growth Factor*), dan Angiopoietin (menstimulasi angiogenesis).<sup>43,44</sup> TGF- $\beta$ 1 akan memicu aktifitas sel fibroblas sehingga terjadi peningkatan produk kolagen yang berperan dalam proses remodeling.<sup>45</sup> Pada fase remodelling, kolagen saling menyatu dan terjadi reorganisasi sehingga luka akan menutup.<sup>29</sup> Kitosan berat molekul tinggi mengaktifkan mekanisme makrofag dan meningkatkan sekresi growth factors TGF- $\beta$ 1 dan PDGF pada pengkulturan fibroblas tikus secara in vitro.<sup>13</sup> Kitosan dengan derajat deasetilasi yang lebih tinggi akan mengaktifasi lebih banyak fibroblast.<sup>42</sup> Fibroblas berfungsi untuk memproduksi kolagen untuk perbaikan jaringan luka.<sup>46</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh<sup>47</sup> mengenai peran topikal ekstrak gel *Aloe vera* pada penyembuhan luka bakar derajat dalam pada tikus menunjukkan pengamatan hari ke-3

tampak ketebalan kolagen pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol karena pola hasil dari jumlah makrofag dan jumlah fibroblas yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Lidah buaya kaya akan kandungan polisakarida seperti *acemannan*, *glukomanan*, dan *mannose-6-phosphate* yang merupakan komponen utama karbohidrat utama dalam gel lidah buaya.<sup>48</sup> *Acemannan* yang terkandung dalam lidah buaya dapat meningkatkan aktivitas imunomodulator dengan aktivasi makrofag.<sup>49</sup> Aktivasi makrofag mengeluarkan mediator PDGF, TGF- $\beta$  dan FGF yang dapat menstimulasi proliferasi fibroblas, migrasi fibroblas ke daerah luka dan sintesis *glycominoglycan*, *proteoglycan* serta kolagen untuk pembentukan matriks ekstraseluler.<sup>50</sup> *Glukomanan* menstimulasi proliferasi sel fibroblas pada daerah luka.<sup>51</sup> *Mannose-6-phosphate* dapat meningkatkan penyembuhan luka dengan merangsang aktivasi dan proliferasi fibroblast.<sup>52</sup>

Pada kelompok kombinasi gel kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera* menunjukkan kepadatan serabut kolagen meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kombinasi gel kitosan berat molekul rendah dan *Aloe vera* pada hari ke-3 dan ke-7. Karakteristik utama pada kitosan yang mempengaruhi proses penyembuhan luka adalah derajat deasetilasi dan berat molekul<sup>41</sup>. Pada kitosan berat molekul tinggi, ukuran partikel besar dan viskositas tinggi sehingga aplikasi kitosan gel lebih mudah juga penetrasi pada lapisan mucin juga meningkat sehingga mukoadhesif lebih kuat, mudah melekat pada jaringan dibanding berat molekul rendah.<sup>30,42</sup>

Lapisan mukosa terdiri atas glikoprotein disebut mucin yang kaya akan muatan negatif. Sedangkan kitosan bermuatan positif sehingga akan menghasilkan ikatan dengan muatan negatif mucin.<sup>42</sup> Kitosan gel 1% dengan derajat deasetilasi >75% yang diaplikasikan pada luka pencabutan gigi *Rattus Norvegicus* telah terbukti dapat meningkatkan jumlah sel osteoblas, sel fibroblas, dan kolagen tipe 1 pada lama pengamatan 7 dan 14 hari.<sup>41</sup>

Berdasarkan penelitian Junianto dan Prasetyo (2006) menyatakan bahwa skoring pembentukan kolagen pada luka punggung mencit memperlihatkan perbedaan yang mencolok pada hari ke-7 dan ke-14 yang mengindikasikan bahwa proses penyembuhan luka terjadi lebih cepat pada kelompok aplikasi dibandingkan kelompok control.<sup>53</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Anggraeni (2004) dengan menggunakan ekstrak lidah buaya terhadap pertumbuhan sabut kolagen pasca pencabutan gigi dengan konsentrasi 25%, 45%, 90% menunjukkan adanya pertumbuhan serabut kolagen.<sup>54</sup> Mukopolisakarida, salah satu yang terkandung dalam *Aloe*, berperan dalam *Aloe*, berperan sangat penting sebagai *growth factor*. *Growth factor* ini berkontribusi dalam penyembuhan luka dengan menstimulasi fibroblas (*connectivetissue cells*) untuk memproduksi kolagen lebih banyak, dimana akan meningkatkan proses remodeling pada luka dan mengisi daerah luka.<sup>55</sup>

Dari hasil penelitian ini, kombinasi gel kitosan berat molekul tinggi dan *Aloe vera* mampu meningkatkan kepadatan serabut kolagen pada hari ke-3 dan ke-7 sehingga proses penyembuhan luka

terjadi lebih singkat. Pemberian kombinasi gel kitosan dan *Aloe vera* pada ulkus traumatis diharapkan mampu menunjang percepatan proses penyembuhan ulkus traumatis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham SJ and Quinn FB. Ulcerative Lesions of The Oral Cavity. 2002 [cited 14 Maret 2015]. Available from <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Ulcer-oral-021016/Ulcer-oral-021016.pdf>.
2. DeLong L, and Burkhardt N. General and Oral Pathology for the Dental Hygienist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 295-297.
3. Terry TSI and McDowell J. Differential Diagnosis: Is it Herpes or Aphthous. 2002; 3(1). [cited 14 Maret 2015]. Available from [http://faculty.ksu.edu.sa/Asmaa%20Faden/34\\_1%20MDS/Is%20It%20herpes%20OR%20aplhous.pdf](http://faculty.ksu.edu.sa/Asmaa%20Faden/34_1%20MDS/Is%20It%20herpes%20OR%20aplhous.pdf).
4. Houston G. Traumatic Ulcer. 2009 [cited 15 Maret 2015]. Available from [http://emedicine.medscape.com/article/10795\\_01-overview](http://emedicine.medscape.com/article/10795_01-overview).
5. Marie NM, Nathan BM, Boardman CH, Diegelmann FR. Biologic Therapeutic and Molecular Profiling to Optimize Wound Healing. Gynecologic Oncology III. 2008. p: 87-91.
6. Novriansyah R. Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008 [cited 16 Maret 2016]. Available from [http://eprints.undip.ac.id/28847/1/Robin\\_Novriansyah\\_Tesis.pdf](http://eprints.undip.ac.id/28847/1/Robin_Novriansyah_Tesis.pdf).
7. Rahayu NA. Pengaruh Aplikasi Simvastatin Secara Topikal Terhadap Kepadatan Kolagen Tulang Alveolar Dalam Proses Penyembuhan Periodontitis [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada; 2014. Available from [http://etd.repository.ugm.ac.id/index.php?mod=penelitian\\_detail&sub=PenelitianDetail&act=view&typ=html&buku\\_id=72191&obyek\\_id=4](http://etd.repository.ugm.ac.id/index.php?mod=penelitian_detail&sub=PenelitianDetail&act=view&typ=html&buku_id=72191&obyek_id=4).
8. Budihargono O, Yuliati A, and Rianti D. Peningkatan Mobilisasi Sel Polimorfonuklear Setelah Pemberian Gel Kitosan 1% pada Luka Pencabutan Gigi *Cavia Cobaya*. Material Dental Journal Universitas Airlangga. 2013: 6-1.
9. Kim F. Physicochemical and Functional Properties of Crawfish Chitosan as Affected by Different Processing Protocols [Thesis]. Baton Rouge: Louisiana State University; 2004. p: 6-7.
10. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive Drug Delivery System : An Overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1(4):387-381.
11. Semalty A. Mucoadhesive Polymers-A Review. 2006 [cited 15 Maret 2015] Available from <http://www.pharmainfo.net/reviews/mucoadhesive-polymers-review>.
12. Baitukalova TA, Bogoslovakia OA, Ol'khovskaya IP, Gluschenko NN, Ovsiannikova MN, Lopatin SA, Varlamov VP. Regenerating Activity and Antibacterial Effect of Low-Molecular-Weight Chitosan. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2005; 6:659-63.
13. Ueno H, Nakamura F, Mukarami M, Okumura M, Kadasawa T, Fujinaga T. Evaluations Effects of Chitosan for the Extracellular Matrix Production by Fibroblast and Growth Factor Production by Macrophages. *J. Biomaterials.* 2001; 22: 2125.
14. Subramaniam T, Arun S., Asha Chowdhery, Sreeja Daas, Mishali Gill. *Versatility of Aloe Vera In Dentistry-A review*. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2014;13(10): 100-99.
15. Silva SS, Caridade SG, Mano JF, Reis L. Effect of crosslinking in Chitosan/Aloe Vera-Based Membranes for Biomedical Applications. *Journal Carbohydrate Polymers.* 2013; 98(1):588-581.
16. Aksongur P, Sungur A, Unal S, Iskit AP, Squier CA, Senel S. Chitosan Delivery Systems for the Treatment of Oral Mucositis: in vitro and in vivo studies. *Journal of Controlled Release.* 2004; 98(2): 279-269. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262418>. Accesed 25 August 2015.
17. Hartisyah OE. Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Polimer Mukoadhesif Untuk Sediaan Bukal. [Skripsi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2011. p.1.
18. Prasetyaningrum N. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Lidah Buaya (*Aloe Vera Lim*) Topikal Terhadap Peningkatan IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  dan Fibroblas Pada Proses Percepatan Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi [Thesis]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2010. p. 2, 9-11, 13.
19. Sudibyo. Metodologi Penelitian Aplikasi Penelitian Bidang Kesehatan. Surabaya: Unesa University; 2013.

20. Hidayat AAA. Metode Penelitian Kesehatan Paradigma Kuantitatif. Surabaya : Health Books Publishing; 2011.
21. Matsunaga S, Yanagiguchi K, Yamada S, Ohara H. Chitosan Monomer Promotes Tissue Regeneration on Dental Pulp Wounds. *J. Biomed. Mater. Res.* 2005; 76A: 720-711.
22. Lavoie JP dan Hincheil K. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Equine, 2<sup>nd</sup> ed., Iowa: Wiley-BlackwellP; 2008. p. 162.
23. Puspita BS. Perbedaan Pengaruh Pemberian Kitosan BM Tinggi dan Rendah terhadap Jumlah Pembuluh Darah pada Proses Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi [Skripsi]. Surabaya: Universitas Hang Tuah; 2015. p. 4, 32.
24. Mahmudah. Uji Aktivitas Film Kitosan yang Mengandung Asiatioksida sebagai Penutup Luka Bakar pada Tikus Putih Betina (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley secara In Vivo [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Jakarta; 2013. p. 23.
25. Greenberg MS. *Ulcerative, Vesicular, and Bulous Lesion in Burkett's Oral Medicine Diagnosis and Treatment*. 11th Ed. New York : BC Decker Inc; 2008. p. 57.
26. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*, 5<sup>th</sup> Edition. St. Louis: Elsevier Science; 2008. p. 21-24.
27. DiPietro AL, Guo S. Factors Affecting Wound Healing. 2010 [cited 4 April 2015] Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903966/>.
28. Damayanti SA, Budi Y, Dwi MCR. Efek Pemberian Kurkumin terhadap Pembentukan Kolagen Pada Soket Gigi Tikus Wistar Pasca Pencabutan. 2012 [cited 15 Desember 2015]. Available from <http://repository.unej.ac.id/bitstream/handle/123456789/59378/Shelvina%20Ayu%20Damayanti.pdf?sequence=1>.
29. Dai T, et al. Chitosan Preparations for Wounds and Burns : Antimicrobial and Wound Healing Effects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(7):879-857.
30. Budianto B. Pengaruh Kitosan Gel 1% yang Memiliki Berat Molekul Tinggi dan Rendah Terhadap Jumlah Sel Osteoblas pada Proses Penyembuhan Luka Pnecabutan Gigi. Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah.; 2013. p.57.
31. Djamaruddin AM. Pemanfaatan Khitosan dari Limbah Krustasea untuk Penyembuhan Luka pada Mencit (*Mus musculus albimus*) [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2009. p.8.
32. Hritcu D, Popa N, Badescu V, Balan V. Preparation and Characterization of Magnetic Chitosan Nanospheres. *Turk J Chem.* 2008;33:796-787.
33. Budiman A. Kelarutan Farmasi Kimia. 2011 [cited 21 Desember 2015]. Available from <http://blogs.unpad.ac.id/arifbudiman/files/2011/05/Farmasi-fisika-kelarutan.pdf>.
34. Ratnaningsih R.. Laju Reaksi. 2012 [cited 21 Desember 2015]. Available from <http://kimia.upi.edu/staf/nurul/web2012/0905762/isi-materi3.html>.
35. Atik N, Januarsih IAR. Perbedaan Efek Pemberian Topikal Gel Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) dengan Solusio *Povidone Iodine* Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). 2009 [cited 16 Desember 2015]. Available from [http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/download/188/pdf\\_72](http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/download/188/pdf_72).
36. Triyono, B. Perbedaan Tampilan Kolagen di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobuvipakan (Studi Histokimia) [Tesis]. Semarang: Univerisitas Diponegoro; 2005.
37. Jithendra P, Rajam AM, Kalaivani T, Mandal AB, Rose C. Preparation and Characterization of Aloe Vera Blended Collagen-Chitosan Composite Scaffold for Tissue Engineering Applications. 2013 [cited 18 Juni 2015]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838342>.
38. Setiawan K. Uji Efektifitas Aplikasi Topikal Ekstrak Daun *Mangrove Avicennia Marina* Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatis. 2013.
39. Ratnawati ID. Peningkatan Sel Makrofag Pada Luka Pencabutan Gigi *Cavia Cobaya* Setelah Pemberian Gel Kitosan 1%. [Skripsi] Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga; 2013. p. 39.
40. Sari TA, Finsa TS, Anne HD, Arachadian N, Dyah L. The Effect of Chitosan-Gelatin Membrane on Angiogenesis and Collagen Density in Labial Ulceration Healing. *The Indonesian Journal of Dental Research.* 2013 [cited 25 juni 2015]. Available from <http://ijdr.fkg.ugm.ac.id/wpcontent/uploads/Tita%20Arum%20Sari.pdf>
41. Sularsih. Penggunaan Kitosan Dalam Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi *Rattus Norvegicus* [Tesis]. Program Magister Kedokteran Gigi. Surabaya: Universitas Airlangga; 2011. p. 31-35.
42. Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Panos I, Miralles B, Acosta N, Galed G and Heras A, 2009. Functional Characterization of Chitin and Chitosan. *Current Chemical Biology.* 2009;3:230-203.

43. Alsarra IA. Chitosan Topical Gel Formulation in the Management of Burn Wounds. International Journal of Biological Macromolecules. 2009;45:21-16.
44. Frisca, Sardjono CT, Sandra F. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. JKM. 2009; 8(2): 187-174.
45. Nanci A. Ten's Cate Oral Histology Development Structure and Function. 7<sup>th</sup> edition. St. Louis Elsevier. 2008. p. 63-78; 290-292; 319-357; 380-383.
46. Velnar, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. The Journal of International Medical Research. 2009;37:1537-1532.
47. Hidayat TSN. Karya Akhir Peran Topikal Ekstrak Gel Aloe vera pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dalam pada Tikus. Departemen/SMF Ilmu Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Fakultas Kedokteran. Surabaya: Universitas Airlangga; 2013. p.38-39.
48. Femenia A, Pascual PG, Simal S, Rossello C. Effects of Heat Treatment and Dehydration on Bioactive Polysaccharide Acemannan and Cell Wall Polymers From Aloe Barbadensis Miller. Carbohydrate Polymer. 2003;51: 405-397. Available from <https://www.deepdyve.com/lp/elsevier/effects-of-heat-treatment-and-dehydration-on-bioactive-polysaccharide-wD0rDYP1qA>.
49. Jimmy TNC, David AW, Kenneth MY, Warren JG. Chemical Characterization of Immunomodulating Polysaccharide of Aloe Vera L. Carbohydrate Research. 2005; 340:1142-1131.
50. Tsirogianni AK, Moutsopoulos HM. Wound Healing : Immunological Aspects. Injury. 2006; 37(1): S15-S12.
51. Davis RH. The Conductor-Orchestra Concept of Aloe Vera. 2000 [cited 20 Maret 2015]. Available from <http://wearewinners.com/wpcontent/uploads/2013/10/Conductor-Orchestra-Concept-of-Aloe-Vera.pdf>.
52. Subramainan S, Satish KD, Arulselvan P. Wound Healing Potential of Aloe Vera Leaf Gel Studied in Experimental Rabbits. Asian Journal of Biochemistry. 2006; 1(2): 185-178.
53. Yuza F. Efek Pemberian Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe barbadensis Miller*) Pada Soket Gigi Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Pasca Ekstraksi Gigi Marmut (*Cavia porcellus*) [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2013. Available from [http://etd.repository.ugm.ac.id/index.php?mod=penelitian\\_detail&sub=PenelitianDetail&act=view&typ=html&buku\\_id=62697](http://etd.repository.ugm.ac.id/index.php?mod=penelitian_detail&sub=PenelitianDetail&act=view&typ=html&buku_id=62697).
54. Hardiana D. Efektivitas Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Barbadensis Miller*) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Wistar [Thesis]. Surabaya: Universitas Airlangga Surabaya; 2013. p. 3.
55. Saed, M.A., Ahmad, L., Yaqub, U., Akbar, S., Waheed, A., Saleem, M., Nasirud-Din. Aloe Vera : A Plant of Vital Significance. Quarterly Science Vision. 2003; 9 (1-2): 13-1.