

## Efek Perasan *Aloe vera* L. terhadap Ketebalan Epitel dan Kepadatan Kolagen pada Luka Sayat Tikus Wistar

Ayu Alfiaturrohmah\*, Merlita Herbani\*\*, Diah Andriana\*\*  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang  
Email: ayualfiaturrohmah@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Luka sayat merupakan terputusnya kontinuitas kulit baik luka trauma maupun luka robekan linier pembedahan. Proses penyembuhan luka meliputi fase inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Lidah buaya dengan kandungan glikoprotein, *acemannan* dapat menginduksi sitokin TGFβ untuk meningkatkan pembentukan sel *fibroblast*. Sel ini sangat berperan dalam epitelisasi dan sintesis kolagen. Penelitian ini digunakan untuk mengetahui efek perasan lidah buaya dalam proses penyembuhan luka melalui pengamatan ketebalan epitel dan kepadatan kolagen.

**Metode:** Penelitian eksperimental laboratorium *in vivo posttest-only control group design*. Tikus wistar jantan sebanyak 20 ekor berusia 2-3 bulan dibagi menjadi 4 kelompok, (1) kontrol positif dengan *Povidone iodine* 10% (KP), (2) Kelompok perlakuan dengan perasan lidah buaya konsentrasi 20% (P1), (3) 40% (P2) dan (4) 80% (P3) selama 7 hari. Pemeriksaan ketebalan epitel menggunakan teknik blok parafin dan pengecatan HE (*Hematoxylin-Eosin*) dan kepadatan kolagen diperiksa dengan teknik pewarnaan *Masson's Trichrome* dan *software imageJ*. Data dianalisa dengan uji *One Way ANOVA* dilanjutkan uji *Least Significant Difference* (LSD) (signifikansi  $p \leq 0,05$ ).

**Hasil:** Hasil pemberian perasan lidah buaya dosis 40% dan 80% dapat meningkatkan ketebalan epitel tikus wistar jantan secara signifikan sebesar 63,6% dan 72,9% dibanding kelompok kontrol positif ( $p \leq 0,05$ ) dengan nilai masing-masing KP  $428,02 \pm 124,46 \mu\text{m}$ , P1  $554,56 \pm 98,28 \mu\text{m}$ , P2  $700,07 \pm 133,18 \mu\text{m}$  dan P3  $739,91 \pm 147,26 \mu\text{m}$ . Hasil kepadatan kolagen pada semua dosis perasan daun lidah buaya yang diberikan dengan nilai KP  $150,5 \pm 25,31\%$ , P1  $154,16 \pm 22,8\%$ , P2  $155,84 \pm 18\%$ , P3  $158,23 \pm 17,59\%$  tidak lebih tinggi ( $p > 0,05$ ) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

**Kesimpulan:** Pemberian perasan daun lidah buaya pada dosis 40% dan 80% dapat meningkatkan ketebalan epitel pada luka sayat tikus wistar jantan, namun tidak dapat meningkatkan kepadatan kolagen dalam semua dosis jika dibandingkan dengan pemberian *povidone iodine* 10%.

**Kata Kunci:** Luka sayat, Perasan lidah buaya (*Aloe vera* Linn.), Ketebalan Epitel, Kepadatan Kolagen.

## The Effect of *Aloe vera* Linn. Juice on Epithelial Thickness and Collagen Density in Wistar Rats Wound Incision

Ayu Alfiaturrohmah\*, Merlita Herbani\*\*, Diah Andriana\*\*  
Medical Faculty, Malang Islamic University  
Email: ayualfiaturrohmah@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Wound incision is a loss of the skin continuity both due to trauma or linear surgery. Wound healing process are including of inflammatory, proliferation, and remodeling phases. *Aloe vera* which contains of glycoprotein, *acemannan* can induce TGFβ cytokines to increase fibroblast cell formation. These cells play a role in epithelialization and collagen synthesis. This study was used to determine the effect of *Aloe vera* juice in the wound healing process by observing epithelial thickness and collagen density.

**Method:** This research is an *in vivo* study in experimental laboratory system. This research used 20 2-3 month old male wistar rats, which are divided into 4 groups : 1) Positive control group with *povidone iodine* 10% (KP) and 2) The treatment group which was given *Aloe vera* Linn. juice with concentration 20% (P1), (3) 40% (P2), (4) 80% (P3) for 7 days. Epithelial thickness test by using HE (*Hematoxylin-Eosin*) staining technique and collagen density examination was using *Masson's Trichrome* staining technique then analyzed by *imageJ* software. Data were analyzed by *One Way ANOVA* test followed by *Least Significant Difference* (LSD) test (significance  $p \leq 0,05$ )

**Results:** The results by giving *Aloe vera* Linn. juice increased the epithelial thickness of male Wistar rats significantly at dose of 40% and 80% with value 63,6% and 72,9 % if it compared to positive control group ( $p \leq 0,05$ ). The epithelial thickness result were KP  $428,02 \pm 124,46 \mu\text{m}$ , P1  $554,56 \pm 98,28 \mu\text{m}$ , P2  $700,07 \pm 133,18 \mu\text{m}$  dan P3  $739,91 \pm 147,26 \mu\text{m}$ . The result of collagen density at all dose by giving *Aloe vera* Linn. juice were not higher ( $p > 0,05$ ) if it compared to the positive control group. The values of all group were KP  $150,5 \pm 25,31\%$ , P1  $154,16 \pm 22,8\%$ , P2  $155,84 \pm 18\%$ , P3  $158,23 \pm 17,59\%$ .

**Conclusion:** *Aloe vera* Linn. juice at doses 40% and 80% can increase thickness of epithelium in male Wistar Rats with wound incision but it cannot increase collagen density in all doses if it compared to *povidone iodine* 10%.

**Keywords:** Wound incision, *Aloe vera* Linn. Juice, Epithelial thickness, and Collagen density.

## PENDAHULUAN

Luka didefinisikan sebagai terputusnya kontinuitas jaringan tubuh, misalnya luka sayat atau *insisi* yang berupa robekan linier pada kulit dan jaringan dibawahnya. Luka ini dapat disebabkan oleh trauma fisik, mekanik, kimia, dan termal<sup>1</sup>.

Angka kejadian luka di dunia semakin meningkat baik luka akut maupun kronis. Penduduk Indonesia yang mengalami luka juga meningkat dari 7,5% (2012) menjadi 8,2% (2013)<sup>2</sup>. Etiologi luka pada pasien bervariasi, diantaranya 110,30 juta kasus luka bedah, 1,60 juta kasus luka trauma, 20,40 juta kasus luka lecet, dan 10 juta kasus luka bakar<sup>3</sup>. Pada *medical record* RS Saiful Anwar Malang selama mulai bulan Januari-Juni 2009 tercatat kasus luka sayat sebanyak 15 orang dan merupakan kasus dengan urutan ke-5. Sehingga luka merupakan salah satu permasalahan yang paling banyak terjadi pada aktivitas sehari-hari maupun praktek klinis kedokteran<sup>4</sup>.

Proses penyembuhan luka secara fisiologis terdiri dari fase inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*<sup>1</sup>. Selama ini penanganan pertama pada luka masih sering menggunakan obat oles cairan antiseptik seperti *Iodine*. Obat ini berguna sebagai zat antibakteri dan menginduksi angiogenesis. Namun, penelitian secara *in-vitro* menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan *fibroblast* dan iritasi kulit pada pemakaian berlebih<sup>5</sup>. Sehingga penggunaan obat ini kurang maksimal dalam penyembuhan luka.

Lidah buaya (*Aloe vera L.*) termasuk dalam tumbuhan herbal yang sering digunakan masyarakat Indonesia untuk mengobati luka. Tanaman ini memiliki kandungan seperti *acemannan anthraquinone*, *glycosaminoglycans*, vitamin A, C, dan E, serta enzim-enzim. Senyawa ini dapat mempercepat penyembuhan luka. Penggunaan ekstrak cair lidah buaya (*Aloe vera L.*) dapat mempercepat epitelisasi, lebih sedikit sel inflamasi, angiogenesis melalui *vascular endothelia growth factor*, dan peningkatan fibroblas, deposisi kolagen, dan *insulin like growth factor*<sup>6,7</sup>. *Fibroblast* sangat berperan besar dalam proses penyembuhan luka yaitu pada fase proliferasi tahap epitelisasi dan pembentukan jaringan ikat yang termasuk didalamnya serat kolagen<sup>8,9</sup>. Selain itu, *Aloe vera* memiliki efek toksik yang kecil terhadap kulit sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka dan meningkatkan kualitas jaringan yang terbentuk<sup>7</sup>.

Beberapa penelitian tersebut menggunakan bentuk sediaan gel, krim, dan ekstrak sehingga memiliki efek farmakologis yang lebih rendah. Perasaan lidah buaya (*Aloe vera L.*) diharapkan dapat memperoleh kandungan zat aktif lebih banyak. Penelitian mengenai efek pemberian perasan daging daun lidah buaya belum pernah dilakukan. Oleh sebab itu penelitian lanjutan tentang perbandingan perbandingan pemberian perasan daging daun lidah buaya dan povidine iodine terhadap ketebalan epitel dan kepadatan kolagen.

## METODE PENELITIAN

### Rancangan Penelitian

Penelitian menggunakan metode eksperimental laboratorium *in vivo* dengan *post test only control*

*group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Laboratorium Terpadu FK UNISMA, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penelitian dilakukan pada bulan Maret sampai April 2019. Penelitian telah melakukan uji etik dan disetujui tanggal 17 Februari 2019 oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan No: 1084-KEP-UB.

### Subjek Penelitian

Subjek penelitian berupa tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan, umur 2-3 bulan, berat 250-300 gram, sehat, dan tidak ada kelainan. Hewan coba terdiri dari 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok secara acak (*simple random sampling*), yaitu kelompok kontrol positif KP (perlukaan + *povidone iodine* 10%), P1 (perlukaan + perasan lidah buaya konsentrasi 20%), P2 (perlukaan + perasan lidah buaya konsentrasi 40%), dan P3 (perlukaan + perasan lidah buaya konsentrasi 80%). Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang ditempatkan *single cage* dan diadaptasi selama 7 hari di laboratorium, kemudian diberi perlakuan dengan pengolesan perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dan *povidone iodine* sesuai dengan *Body Surface Area (BSA)* pada luka sayatan di punggung tikus dengan ukuran panjang 2cm dan kedalaman 0,2 cm selama 7 hari. Tikus diberikan pakan dan minum standar laboratorium.

### Pembuatan Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) dan Pembuatan Dosis

Perasan diperoleh dengan cara sebanyak 500 gram daun lidah buaya dicuci dan dikupas kulitnya lalu diambil dagingnya. Kemudian, daging dihaluskan menggunakan blender yang telah dibersihkan dan sterilisasi alkohol 70% sebelumnya. Setelah itu, daging tersebut disaring dengan kasa steril berlapis sebanyak 2-3 kali. Konsentrat perasan ditampung di *becker glass*. Pembuatan perasan ini dilakukan setiap hari sehingga kesegarannya terjaga<sup>10</sup>.

Perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dicampurkan dengan *adepts lanae* yang telah dipanaskan di oven pada suhu 55°C supaya didapatkan bentuk cair. Perbandingan pemberian perasan lidah buaya dan *adepts lanae* disesuaikan dengan konsentrasi dosis. Pada kelompok P1 dengan dosis konsentrasi 20%, perbandingannya 2:8 yaitu 2 gram perasan daging lidah buaya dan 8 gram *adepts lanae* yang sudah cair, sedangkan untuk kelompok P2 dengan konsentrasi 40% perbandingannya adalah 4:6 berupa 4 gram perasan lidah buaya dan 6 gram *adepts lanae*. Kelompok P3 dengan konsentrasi 80% perbandingannya adalah 8:2 berupa 8 gram perasan lidah buaya dan 2 gram *adepts lanae*. Campuran yang telah diaduk ini selanjutnya dioleskan sebanyak 0,5 gram pada luka setiap hari.

### Pembuatan Luka Sayat

Tikus dianastesi dengan lidocain 2% 2-4mg/KgBB secara intramuscular menggunakan spuit 1 cc. Setelah anastesi bekerja dilakukan pencukuran bulu tikus pada bagian punggung dengan bentuk persegi panjang dan

luas (4x5 cm<sup>2</sup>) menggunakan gunting dan *Veet Hair Removal Cream* kemudian dibersihkan. Tikus diberi sayatan luka dengan ukuran panjang 2 cm dan kedalaman 0,2 cm di punggung menggunakan *scalpel* no 11 pada hari ke 8 setelah 7 hari aklimatisasi<sup>11</sup>.

Bebat luka dilakukan setelah herbal dioleskan dengan menggunakan kasa kecil yang disusun diatas luka kemudian ditutup dua *plasterin* berukuran (2,5x4cm<sup>2</sup>) yang tegak lurus seperti tanda *plus* (+). Bebat luka akan diganti setiap hari.



**Gambar 1. Luka sayatan pada punggung tikus.** Pembuatan luka sayatan dilakukan setelah diberikan anestesi selama 5 menit, lalu dibersihkan dengan alkohol swab, punggung disayat dengan *blade* steril yang telah dimodifikasi pada punggung yang telah ditandai dengan spidol. Setelah dilakukan sayatan luka dibersihkan dengan cairan NaCl untuk selanjutnya dibalut<sup>10,11,12</sup>.

### Pengambilan sampel Jaringan Kulit

Tikus diposisikan pronasi dan diinjeksi ketamin dosis 40 mg/kgBB secara intramuscular (IM) sebagai anestesi<sup>12</sup>. Tikus yang pingsan kemudian dibersihkan dahulu di area luka sayatan dengan alkohol *swab*. Kemudian diambil sampel jaringan kulit yang terdapat luka sayatan sebesar 3 x 3 cm<sup>2</sup> dengan *blade* steril. Jaringan kulit difiksasi/direndam dengan formalin 10% selama 18-24 jam<sup>10</sup>.

### Pembuatan Preparat dan Pewarnaan Histologi Jaringan Luka Kulit

Pada pemeriksaan ketebalan epitel menggunakan teknik blok parafin dan pengecatan HE (*Hematoxylin-Eosin*). Tahap awal adalah deparafinisasi dengan dehidrasi kedalam alkohol *xylol* I, II, III selama 3 menit. Kemudian rehidrasi, rendam preparat ke dalam alkohol 100%, 95%, 80%, 70%, masing-masing selama 2 menit, dan dilanjutkan *embedding* dengan parafin cair. Selanjutnya, jaringan dipotong dengan mikrotom. Pewarnaan dengan HE. sebagai tahap terakhir dimana preparat dimasukkan ke larutan *Mayer Hematoksilin* selama 7 menit lalu bilas dengan air mengalir. Setelah itu, *Counter stain* preparat dengan dimasukkan ke larutan eosin ± 30 detik. Dehidrasi dengan alkohol 70%, 80%, 95%, 100% dan *clearing* dengan *xylol* I serta II<sup>10</sup>. Preparat akan diamati dibawah mikroskop cahaya pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 400x. Ketebalan epitel dinyatakan dalam ukuran micrometer (µm) yang terpasang di mikroskop cahaya.

Pada pemeriksaan kepadatan kolagen di jaringan menggunakan teknik pewarnaan *Masson's Trichrome*. Tahap awal preparat *biopsy* dideparafinisasi dan dibilas *aquadest* selama beberapa detik. Kemudian direndam dalam larutan mordant dan Carrazi's hematoksilin masing-masing selama 40 menit sertadibilas *aquadest* setiap selesai perendaman. Selanjutnya direndam dalam pewarna *orange-G* 0,75% selama 2 menit. *Object glass* lalu dimasukkan dalam larutan asam asetat 1% selama beberapa detik, kemudian dimasukkan ke dalam larutan

pewarna ponceau xylydine fuchsin selama 15 menit dan setelahnya dimasukkan lagi ke larutan asam asetat 1% selama beberapa detik. Preparat pada *object glass* yang sudah siap dianalisa menggunakan *ImageJ software* dengan cara membandingkan densitas rasio dekonvolusi warna kolagen dan memisahkannya dengan komponen latar belakang jaringan lainnya<sup>12</sup>. Pengamatan kepadatan kolagen berupa hasil perhitungan rerata jaringan ikat yang terwarna biru pada 5 lapang pandang mikroskop cahaya dengan perbesar 400x.

### Analisa Data Statistik

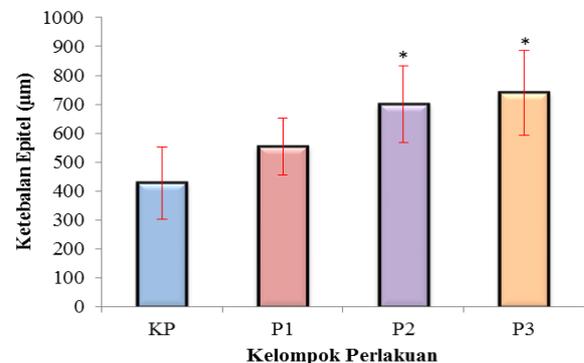
Analisis data dilakukan secara komputerisasi menggunakan system *Statistical Package Social Science* (SPSS) versi 17. Data awal akan dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Setelah itu data dilakukan uji statistik *One way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan antara kelompok dengan signifikansi  $p < 0,05$ . Uji analisa *Post Hoc* digunakan untuk melihat kelompok perlakuan yang bermakna terhadap kelima variable dosis.

## HASIL DAN ANALISA DATA

### Karakteristik Sampel

Sampe pada penelitian ini adalah tikus wistar putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang memiliki kriteria sehat dan tergambar pada tabel 1. Tikus wistar putih jantan ini kemudian diberikan perlakuan berupa luka sayatan yang tergambar pada gambar 1.

### Pengaruh Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) terhadap Ketebalan Epitel



**Gambar 2. Rerata Ketebalan Epitel (µm) pada Tikus Wistar Jantan setelah Pemberian Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera* L.).**

#### Keterangan:

Gambar 2 menunjukkan histogram rerata ketebalan epitel (µm) pada tikus wistar jantan setelah perlakuan. Rerata±SD, KP (428,02 ± 124,46), P1 (554,56 ± 98,28), P2 (700,07 ± 133,18), P3 (739,91 ± 147,26).

KP : Kontrol positif perlakuan + *povidone iodine* 10%

P1 : Kelompok perlakuan + perasan lidah buaya dosis 20%

P2 : Kelompok perlakuan + perasan lidah buaya dosis 40%

P3 : Kelompok perlakuan + perasan lidah buaya dosis 80%

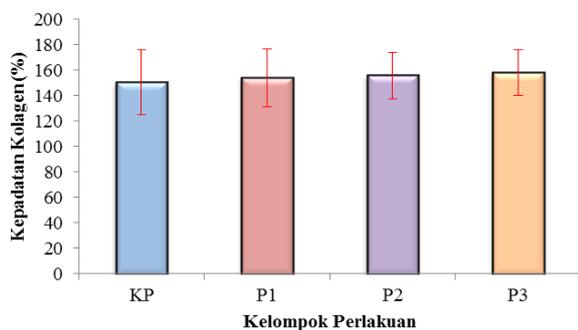
\* : signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kelompok KP.

Hasil rerata distribusi ketebalan epitel pada jaringan kulit tikus setelah perlakuan dan diberi perasan lidah buaya (*Aloe vera* L.) dosis 20%, 40%, dan 80% pada kelompok perlakuan serta kelompok kontrol positif ditunjukkan pada histogram gambar 2. Perolehan data terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga dilakukan uji statistik *One Way ANOVA*. Pada pengolahan data didapatkan nilai  $p=0,006$  ( $p < 0,05$ ) dan ini menunjukkan hasil yang signifikan.

Berdasarkan uji statistik didapatkan hasil histologi ketebalan epitel pada kelompok P1 tidak berbeda signifikan terhadap KP ( $p > 0,05$ ). Sedangkan pada kelompok perlakuan P2, P3 berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol positif ( $p \leq 0,05$ ). Perbedaan ketebalan epitel kelompok perlakuan yang diberi perasan lidah buaya pada P2 dan P3 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberikan *povidone iodine* 10% dengan kenaikan masing-masing sebesar 63,6% dan 72,9%. Nilai ketebalan epitel pada kelompok P1 juga meningkat 30% dibandingkan kelompok KP sekalipun dalam uji statistik tidak berbeda signifikan.

Hal ini sesuai dengan hasil analisa antar dosis pemberian perasan lidah buaya pada ketebalan epitel dengan nilai korelasi  $p = 0,001$  ( $p \leq 0,05$ ) menunjukkan hubungan yang signifikan. Konsentrasi dosis dan hasil ketebalan epitel ini memiliki hubungan yang kuat dengan nilai koefisien korelasi  $r = 0,692$  ( $r$  koefisien  $> r$  tabel dengan signifikansi 1%). Berdasarkan hasil tersebut peneliti menduga pemberian dosis konsentrasi lidah buaya yang semakin tinggi akan berbanding lurus dengan respon yang didapatkan yaitu ketebalan epitel yang meningkat. Nilai rerata ketebalan epitel diperoleh dari histologi jaringan kulit masing-masing kelompok yang dilihat dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x seperti terlihat pada gambar 3.

#### Pengaruh Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) terhadap Kepadatan Kolagen



Gambar 4. Rerata Kepadatan Kolagen (%) pada Tikus Wistar Jantan setelah Pemberian Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*).

##### Keterangan:

Gambar 4. menunjukkan histogram rerata kepadatan kolagen (%) pada tikus wistar jantan setelah perlakuan. Rerata $\pm$ SD, KP (150,5  $\pm$  25,31), P1 (154,16  $\pm$  22,8), P2 (155,84  $\pm$  18), P3 (158,23  $\pm$  17,59).

KP : Kontrol positif perlukaan + *povidone iodine* 10%

P1 : Kelompok perlukaan + perasan lidah buaya dosis 20%

P2 : Kelompok perlukaan + perasan lidah buaya dosis 40%

P3 : Kelompok perlukaan + perasan lidah buaya dosis 80%

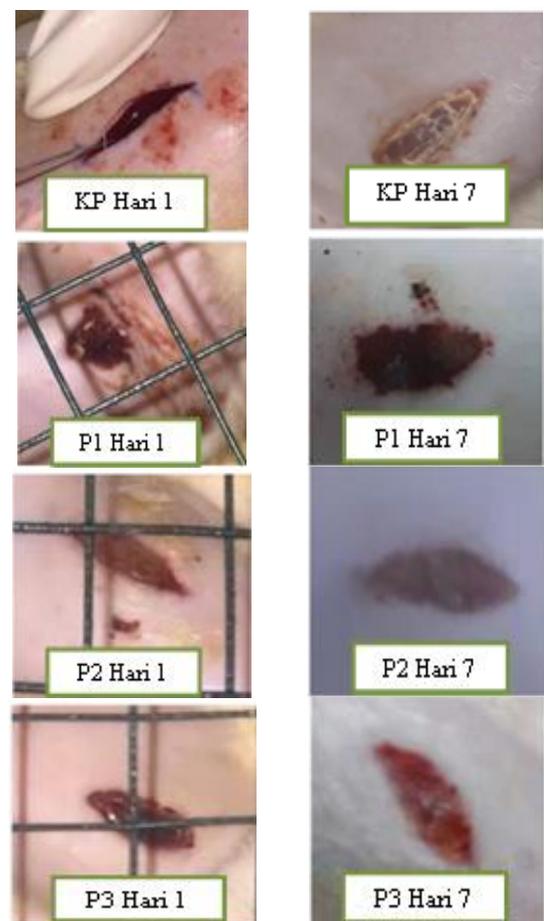
Berdasarkan pengolahan data, nilai rerata kepadatan kolagen pada jaringan kulit tikus dengan luka sayatan tersebut terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ), selanjutnya dilakukan uji statistik dengan *One Way ANOVA*. Analisa data didapatkan nilai  $p = 0,948$  ( $p > 0,05$ ) sehingga hasil tidak berbeda signifikan.

Gambar 4. menunjukkan hasil rerata kepadatan kolagen (%) pada kelompok P1, P2, dan P3 dengan pemberian perasan lidah buaya ini tidak berbeda signifikan dengan kelompok KP yang diberi *povidone iodine* 10% ( $p > 0,05$ ).

Hasil analisa korelasi antar dosis dan kepadatan kolagen menunjukkan nilai korelasi  $p = 0,553$  ( $p > 0,05$ )

yang berarti tidak berhubungan secara signifikan. Konsentrasi dosis dan kepadatan kolagen ini memiliki hubungan yang sangat lemah dengan nilai koefisien korelasi  $r = 0,141$  ( $r$  koefisien  $< r$  tabel dengan signifikansi 1%). Peningkatan kepadatan kolagen (%) pada masing-masing perlakuan hanya sekitar 1-2% sehingga peneliti menyimpulkan bahwa peningkatan dosis pemberian perasan lidah buaya tidak mempengaruhi peningkatan kepadatan kolagen jika dibandingkan pemberian *povidone iodine* 10%. Peningkatan ketebalan epitel juga tidak mempengaruhi jumlah kepadatan kolagen pada jaringan kulit tikus.

Gambaran histologi kepadatan kolagen pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar 5. Pada gambar terlihat serabut kolagen yang berwarna biru keunguan yang tidak berbeda secara signifikan baik pada kelompok KP, P1, P2, dan P3. Pengukurannya dilakukan dengan pengukuran densitas warna pada mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x.

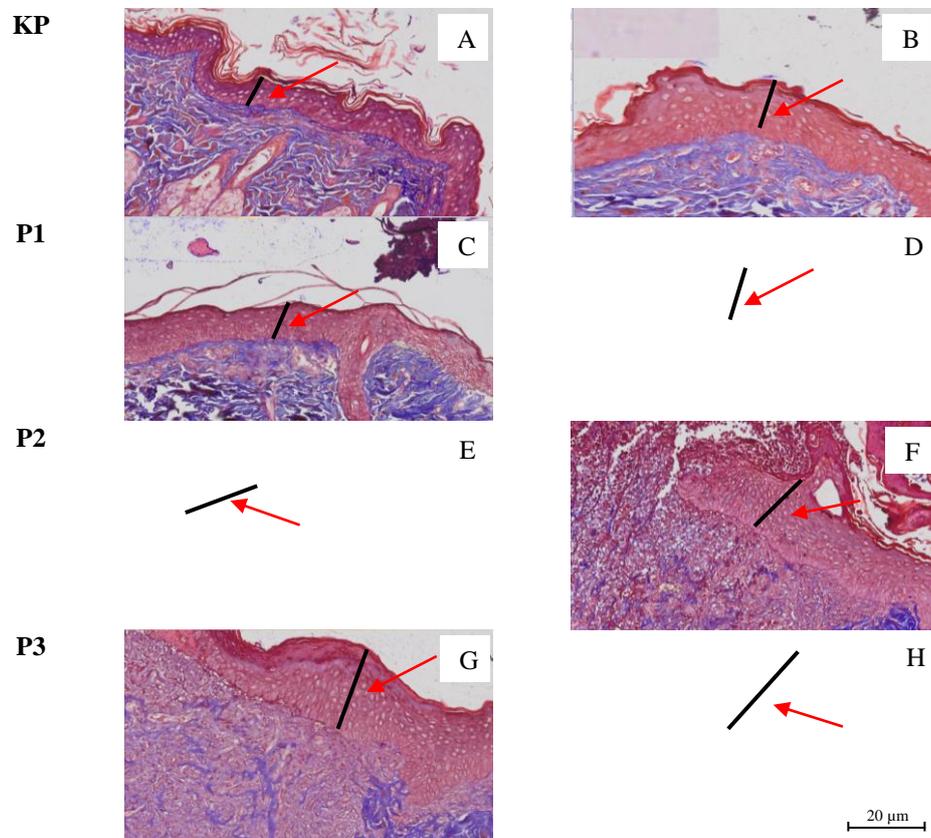


Gambar 1. Kondisi Luka Sayatan pada Tikus Wistar Jantan

**Keterangan :** Tampak perubahan kondisi luka sayatan mulai dari hari pertama hingga hari ke 7. Perubahan luka hari ke tujuh pada KP yang dirawat dengan *povidone iodine* 10% tampak lebih kering dan meninggalkan krusta, pada P1 dengan pemberian perasan lidah buaya 20% tampak luka lebih halus namun masih kemerahan, belum menutup sempurna, pada P2 dengan pemberian perasan lidah buaya 40% tampak luka sudah terbentuk epitelisasi (tertutup kulit), kemerahan memudar, lebih halus dan kering, pada P3 luka juga sudah menutup, tapi masih kemerahan, dan lebih kering<sup>10,11</sup>.

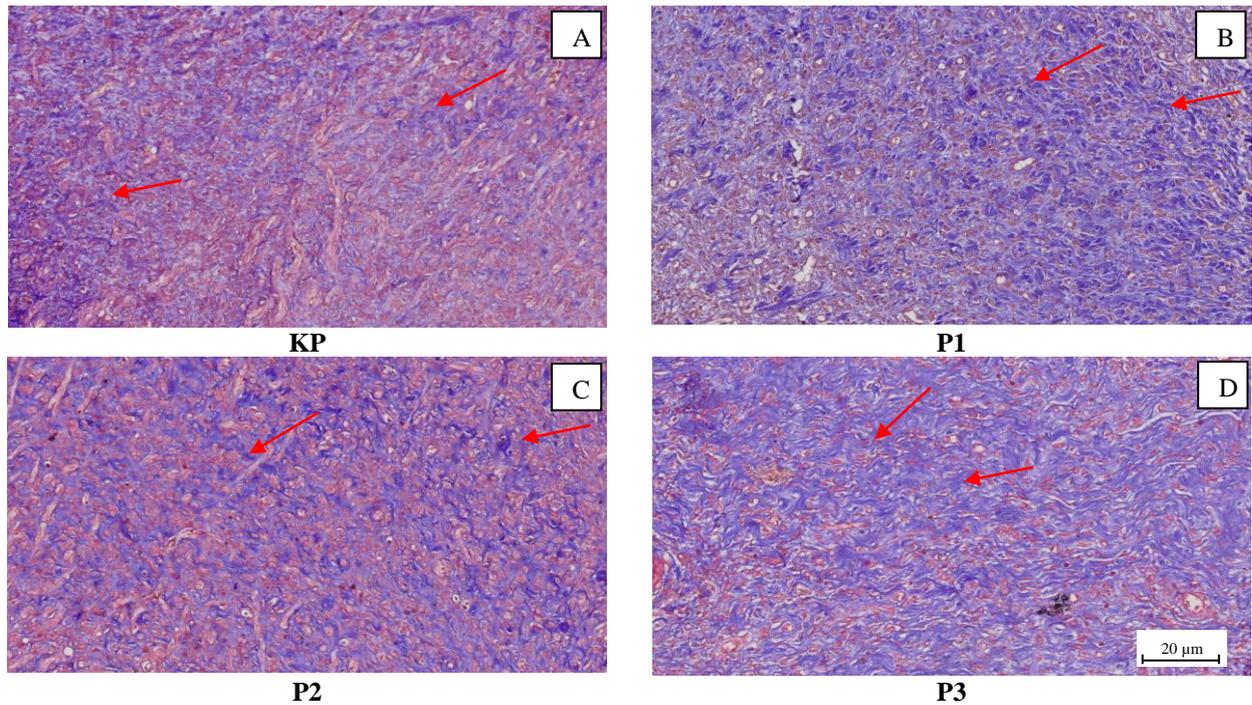
Tabel 1. Karakteristik Sampel

	KP	P1	P2	P3
Jenis Kelamin	Jantan	Jantan	Jantan	Jantan
Usia Awal (bulan)	2-3	2-3	2-3	2-3
Berat Badan (gram)	250-300	250-300	250-300	250-300
Jumlah Tikus per Kelompok	5	5	5	5
Lama Adaptasi (hari)	7	7	7	7
Panjang luka (cm)	2	2	2	2
Kedalaman luka (cm)	0,2	0,2	0,2	0,2
Dosis perasan lidah buaya topikal (g)	0,5	0,5	0,5	0,5
Dosis Perasan Lidah Buaya (%)	-	20%	40%	80%
<i>Povidone Iodine</i> (%)	10	-	-	-
Lama Perlakuan (hari)	7	7	7	7



**Gambar 3. Gambar histologi ketebalan epitel pada kelompok perlakuan dengan *povidone iodine* 10% (KP), dan perasan daun lidah buaya dosis 20% (P1), 40% (P2), 80% (P3).**

Ketebalan epitel (garis hitam ditunjuk oleh panah merah) yang dilihat pada mikroskop elektronik dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang dan diukur menggunakan aplikasi. Pada kelompok KP (A,B) dan P1 (C,D) ukuran ketebalan epitel hampir sama, perbedaan ukuran ketebalan epitel tidak terlalu signifikan. Kelompok P2 (E,F) dan P3 (G,H) tampak lebih tebal dibandingkan dengan KP dan P1. Namun, ketebalan epitel P2 dan P3 tidak berbeda signifikan.



**Gambar 5. Gambar histologi kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan dengan povidone iodine 10% (KP), dan perasan daun lidah buaya dosis 20% (P1), 40% (P2), 80% (P3).**

Kepadatan serabut kolagen (panah merah) yang diwarnai dengan teknik pewarnaan *Masson's Trichrome* diperiksa dengan *software imageJ*. Pengamatan kepadatan kolagen berupa hasil perhitungan rerata jaringan ikat yang terwarna biru keunguan pada 5 lapang pandang mikroskop elektronik dengan perbesaran 400x. Pada kelompok K+ (A), P1 (B), P2 (C), dan P3 (D) tampak serabut kolagen (warna biru keunguan ditunjukkan panah merah) yang tidak berbeda signifikan. Sekalipun pada P1 (B), P2 (C), dan P3 (D) tampak serabut kolagen yang sedikit lebih banyak dibandingkan kelompok perlakuan KP.

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Sampel

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki struktur DNA yang mirip dengan manusia, sehingga dapat digunakan sebagai hewan coba laboratorium<sup>12</sup>. Selain itu, tikus jenis wistar putih juga mudah diperoleh, mudah beradaptasi dan dibiakkan, serta tahan terhadap kondisi laboratorium dengan berbagai perlakuan serta anestesi, mempunyai sensitifitas yang tinggi terhadap obat<sup>14,15</sup>. Berat badan tikus dipilih 250-300 gram guna menggambarkan kondisi kesehatan hewan coba sebelum diberikan perlakuan serta memudahkan pengambilan sampel organ karena ukurannya yang cukup besar<sup>16</sup>.

Pada penelitian ini tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*) dipilih sebagai hewan coba dikarenakan struktur kulit yang hampir sama dengan manusia. Kulit pada tikus juga memiliki lapisan dermis dan epidermis namun batasnya tidak teratur. Papila sebagai tonjolan dermis saling mengunci dengan *epidermal ridges* (tonjolan epidermis)<sup>12</sup>. Pemilihan tikus dengan jenis kelamin jantan supaya hasil data tidak dipengaruhi oleh hormonal seperti siklus menstruasi dan kehamilan. Selain itu kadar hormon estrogen juga berpengaruh pada elastisitas dan kolagen dalam kulit yang berperan penting pada penyembuhan luka<sup>17</sup>. Pemilihan tikus dengan usia 2-3 bulan atau 8-10 minggu dengan pertimbangan tikus sudah mencapai usia dewasa muda dan ukuran dari organ tikus tidak terlalu kecil sehingga memudahkan peneliti dalam pengambilan organ saat pembedahan hewan coba<sup>16</sup>.

Berdasarkan perhitungan sampel menurut Federrer<sup>18</sup>, jumlah sampel seharusnya digunakan dalam

penelitian ini minimal adalah 20 ekor tikus. Namun untuk menghindari hilangnya data apabila terdapat kematian hewan coba, maka dilakukan penambahan 20% dari jumlah tikus. Penambahan ini menjadikan setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus wistar pada 4 kelompok perlakuan. Tikus ini akan diadaptasi selama 7 hari dan ditempatkan pada kandang yang telah diberi penutup dan masing-masing kandang berisi satu ekor tikus. Hal ini dilakukan agar tidak bias dan juga stress akibat perkuliahan antar tikus sehingga menimbulkan luka satu sama lain diluar perlakuan sayatan yang dibuat sebagai perlakuan. Pembersihan kandang juga dilakukan setiap hari agar tidak terjadi infeksi dari kandang yang kotor<sup>14,15,16</sup>.

Pemberian *adepts lanæ* sebagai basis dipilih karena mampu mengikat dengan baik perasan lidah buaya yang berbentuk cair. *Adepts lanæ* juga mampu meningkatkan absorpsi terhadap zat aktif lebih baik dibanding basis lainnya<sup>19</sup>. Selain itu, penggunaan *adepts lanæ* juga ditujukan untuk menyerap cairan dari dalam luka<sup>20</sup>. Luas pemberian olesan perasan lidah buaya (*Aloe vera* L.) didasarkan pada BSA (*Body Surface Area*). Perhitungan BSA dilakukan dengan cara mengambil 10% dari berat badan hewan coba, kemudian diakarkan<sup>11,21</sup>. Rerata hitung BSA yang digunakan untuk penelitian ini sebesar 5,4 cm<sup>2</sup>.

Pemberian *Povidone Iodine* 10% sebagai kontrol positif karena dapat membunuh bakteri dan spora sehingga sering digunakan secara luas sebagai antiseptik kulit. Namun, beberapa kandungan didalamnya sering menimbulkan iritasi karena komponen dan susunannya yang berbeda dengan sel-sel tubuh sering dianggap benda asing<sup>10</sup>.

### **Pengaruh Pemberian Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) Terhadap Ketebalan Epitel**

Berdasarkan hasil rerata tampak ketebalan epitel lebih tebal pada kelompok perasan lidah buaya dibandingkan kelompok kontrol positif yang diberi *povidone iodine* 10%, terutama pada dosis 40% dan 80% yang efektif dalam meningkatkan ketebalan epitelial pada luka sayatan. Hal ini menunjukkan proses regenerasi penyembuhan luka lebih cepat pada kelompok lidah buaya.

*Povidone iodine* berfungsi melembabkan suasana luka sayat sehingga dapat membantu proses reepitelisasi lebih cepat, menginduksi angiogenesis sehingga banyak mediator inflamasi yang membantu proses proliferasi dan bersifat sebagai antibakterial lokal. Namun, penggunaan *povidone iodine* 10% terbukti menghambat pertumbuhan fibroblas pada penelitian sel kultur *in vitro*. Penggunaan zat ini secara berlebih juga dapat menyebabkan iritasi kulit terutama pada luka luas dan terbuka<sup>22</sup>. Penghambatan pertumbuhan *fibroblast* akan mempengaruhi fase proliferasi.

Fase proliferasi pada luka atau jejas meliputi pembentukan jaringan granulasi yang berupa pembentukan pembuluh darah kapiler baru, aktivasi makrofag dan proliferasi fibroblas. Pada fase ini terdapat beberapa rangkaian proses penyembuhan seperti epitalisasi, fibroplasia, dan rekonstruksi<sup>8</sup>. Pasca luka fase ini mulai terbentuk sekitar hari ke 3 hingga minggu ke 3. Pada sumber lain menyatakan bahwa fase ini terjadi pada hari ke 6 hingga hari ke 21. Pada fase ini sel radang seperti neutrofil dan limfosit jumlahnya lebih sedikit dibandingkan pada fase inflamasi<sup>23</sup>.

Hal tersebut didukung oleh penelitian Choi *et al.* yang menyatakan bahwa lidah buaya dapat stimulasi reepitelialisasi<sup>22</sup>. Timbulnya efek ini mungkin karena kandungan *acemannan* dan fraksi glikoprotein G1G1M1D12. Kandungan tersebut berperan penting dalam penyembuhan luka melalui stimulasi proliferasi peningkatan multiplikasi, dan migrasi keratinosit, sehingga membantu epidermis baru terbentuk. Kandungan fraksi ini juga berperan dalam peningkatan sintesis DNA dan menstimulasi ikatan reseptor *epithelial growth factor* (EGF) dengan ligan. Ikatan tersebut mengaktifasi signal proliferasi reepitelisasi. Selain itu, fraksi tersebut dapat meningkatkan ekspresi reseptor EGF melalui aktivasi dan peningkatan aktivitas metabolik. Efek ini menyebabkan penutupan epidermal pada jaringan luka berlangsung lebih aktif sehingga membuat proses reepitelialisasi lebih cepat<sup>6</sup>. Selain itu, kandungan antioksidan pada lidah buaya berperan sebagai antiinflamasi dan membantu proses penyembuhan luka. Kandungan *anthraquinone* seperti *aloinin*, *barbaloin*, dan *iso-barbaloin* bertindak sebagai antibakteri yang membantu mencegah terjadinya infeksi pada luka sehingga mempercepat proses penyembuhan luka<sup>23</sup>. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian perasan lidah buaya pada dosis 20%, 40%, dan 80% terbukti dapat

meningkatkan jumlah makrofag sekitar 30-60% jika dibandingkan dengan pemberian *povidone iodine* 10%<sup>11</sup>. Respon pelepasan *chemoattractans* pada jejas dengan cara aktivasi makrofag dapat membantu proliferasi *fibroblast*. Makrofag akan melepaskan PDGF (*platelet derived growth factor*), EGF, TGF- $\alpha$  yang akan merangsang proliferasi sel epitel pada penyembuhan luka<sup>24,25</sup>.

Antar dosis tidak berbeda secara signifikan, hal ini mungkin disebabkan pada pemberian dosis kecil respon yang didapat tidak begitu besar, sehingga pemberian perlakuan pada KP dan P1 menghasilkan efek yang sama<sup>26</sup>. Hasil ini sesuai dengan teori hubungan dosis-respon, dimana respon tiap individu terhadap dosis berbeda<sup>11</sup>.

### **Pengaruh Pemberian Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) Terhadap Kepadatan Kolagen**

Berdasarkan hasil pengamatan pada kepadatan kolagen pada pada kelompok *povidone iodine* 10% dan perasan lidah buaya tidak ditemukan perbedaan yang signifikan. Hasil kepadatan kolagen hanya menunjukkan peningkatan yang minimal pada kelompok perasan lidah buaya, begitu pula dengan peningkatan dosis. Peningkatan minimal ini terlihat dari matriks kolagen yang tampak (warna biru) lebih banyak pada kelompok lidah buaya pada histologi gambar 5.

Kandungan lidah buaya (*Aloe vera L.*) yang bermanfaat untuk penyembuhan luka adalah *glukomanan* dan *giberelin*. Zat ini berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan dari *fibroblast* yang merangsang aktivitas dan proliferasi sehingga meningkatkan sintesis kolagen, meningkatkan sintesis dari asam hyaluronic dan *dermatan sulfate* sehingga mempercepat granulasi untuk penyembuhan luka<sup>27</sup>.

Penelitian Atik, dkk<sup>6</sup>, menunjukkan adanya peningkatan jumlah rerata fibroblas pada kelompok lidah buaya dibandingkan kelompok *povidone iodine*. Peningkatan ini disebabkan aktivitas komponen manosa-6-fosfat monosakarida yang merupakan bentuk monosakarida dari *acemannan*. Monosakarida ini akan berikatan dengan reseptor IGF-2/manosa-6-fosfat reseptor pada permukaan sel fibroblas dan menstimulasi proliferasi dan diferensiasi fibroblas untuk menjadi myofibroblas. Stimulasi fibroblast akan mensintesis kolagen dan beberapa protein matriks lain dalam jumlah yang besar. Sintesis kolagen terjadi dari awal proses penyembuhan luka (hari ke-3 sampai hari ke-5) dan berlanjut hingga beberapa minggu, namun proses ini juga tergantung ukuran luka<sup>28,29</sup>.

Kandungan *acemannan* pada lidah buaya dalam penyembuhan luka berperan sebagai agen aktivasi makrofag. Pada fase inflamasi, makrofag berperan penting dalam proses pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan (PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , EGF VEGF). Sitokin TGF  $\beta$ 1 meningkatkan mitosis sel fibroblas pada kulit manusia, sehingga meningkatkan pembentukan angiogenesis melalui ekspresi *Vaskular Endotelial Growth Factor* (VEGF). Pembentukan pembuluh darah baru akan semakin membantu proses migrasi keratinosit, fibroblas, dan sel endotel pada

jejas sehingga mempercepat perbaikan jaringan dan epitelisasi. Selain itu, ikatannya dengan faktor-faktor pertumbuhan akan menstabilkan aktivitas faktor tersebut dan melindungi dari panas dan degradasi enzim<sup>10,30</sup>.

Perbedaan yang tidak signifikan mungkin disebabkan *povidone iodine* juga memiliki kandungan fosfolipid yang juga berperan dalam koordinasi migrasi sel endotel dan otot polos vaskuler sehingga menginduksi angiogenesis. Keadaan ini memicu peningkatan sel fibroblas dalam membentuk matriks-matriks kolagen untuk membantu proses penyembuhan luka<sup>6</sup>. Sehingga rerata hasil kepadatan kolagen antara *povidone iodine* 10% dan pemberian perasan lidah buaya terutama dosis rendah atau 20% tidak berbeda jauh.

Selain itu, penelitian Fatma Y, dkk. menunjukkan bahwa penggunaan ekstraksi lidah buaya yang menunjukkan perbedaan secara signifikan dalam kepadatan kolagen terhadap kontrol pada hari ke-7 adalah pada dosis 90% dan kepadatan kolagen ini akan menurun pada hari ke 14. Hal ini disebabkan *fibroblast* yang berperan penting dalam sintesis serabut kolagen mulai menginvasi area cedera pada fase proliferasi, tepatnya hari ke 3 sampai ke 7<sup>25,31</sup>. Berdasarkan penelitian ini kemungkinan dosis yang digunakan belum dapat menunjukkan hasil yang maksimal, sehingga tidak berbeda signifikan dengan pemberian *povidone iodine* 10%.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa data dan pembahasan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera* L.) dengan dosis 40% dan 80% mampu meningkatkan ketebalan epitel secara signifikan pada luka sayat punggung tikus wistar jantan dibanding *Povidone Iodine* 10%.
2. Pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera* L.) dengan dosis 20%, 40%, 80% tidak dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada luka sayat punggung tikus wistar jantan jika dibandingkan *Povidone Iodine* 10%.

## SARAN

Peneliti menyarankan hal – hal berikut yang menunjang penelitian selanjutnya untuk pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan, melakukan penelitian lanjutan :

1. Membandingkan tikus yang telah dilukai tanpa perlakuan serta melihat karakteristik luar seperti bentuk luka, ukuran awal dan sesudah, dan keadaan luka sehingga bisa mengetahui secara pasti tahapan-tahapan penyembuhan luka normal.
2. Melakukan pengujian bahan aktif yang paling banyak dalam perasan lidah buaya.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) sebagai sumber dana dalam penelitian, dr. Hj. Diah Andriana, Sp. B dan dr. Merlita Herbani, M.Biomed selaku dosen pembimbing

serta tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dede Jihan Oktaviani, *et al.* “Review: *Bahan Alami Penyembuh Luka*”. *Majalah Farmasetika*, 4 (3), 45-56. 2019. [<https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i3.22939>]
2. Kemenkes RI. “Riset Kesehatan Dasar”. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.47-49. 2013.
3. Milatul Fauziah dan Firinda Soniya. “Potensi Tanaman Zigzag sebagai Penyembuh Luka”. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. Volume 2, No.1, hal. 39-44, Februari 2020. Global Health Science Group.
4. Farida, I., Arini, D., Mardayati, R, P. 2018. Efektifitas Perawatan Luka Modern Kombinasi Mendengarkan Musik Klasik Terhadap Penyembuhan Ulkus Diabetik Di Rumah Luka Surabaya. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 13(1):1264-1276
5. Setyoadi., dkk. Efek Lumatan Daun Dewa (*Gynura segetum*) dalam Mempendek Waktu Penyembuhan Luka Bersih pada Tikus Putih. *Jurnal Keperawatan Soedirman*, Volume 5, Nomor 3, Halaman: 127-135. Malang: Universitas Brawijaya. 2010.
6. Nur Atik, Januarsih Iwan A. R. “Perbedaan Efek Pemberian Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) dengan Solusio Povidone Iodine”. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2009;41(2):29–36
7. Hekmatpou, D., Mehrabi, F., Rahzani, K., & Aminiyan, A. (2019). The Effect of *Aloe vera* Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review. *Iranian journal of medical sciences*, 44(1), 1–9.
8. Erma M. S. “Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka”. *Jurnal Kedokteran Meditek*, Vol. 21, No. 57;September-Desember. 2015. [<http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1169> diakses pada tanggal 7 Juli 2020]
9. Harumi A. dan Ade Z. “Review: Aktivitas Tanaman Lidah Buaya (*Aloe vera* Linn) Sebagai Penyembuh Luka”. *Farmaka Suplemen Volume 15 Nomor 2*. Universitas Padjajaran.
10. Moch.Saifudin, dkk. “Perbandingan Efek Perasan Daging Daun Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) dan Povidone Iodine terhadap Ekspresi VEGF dan Jumlah Lumen Pembuluh Darah Tikus Wistar dengan Luka Sayat”. *Jurnal Kedokteran*

- Komunitas*, Vol. 8 No. 1. Riset Universitas Islam Malang. 2020.
11. Ravida, *et al.* “Efek Pemberian Perasan Daging Daun Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) terhadap Jumlah Monosit Darah dan Makrofag Jaringan Kulit Luka Sayat pada Punggung Tikus Wistar Jantan”. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, Vol. 7 No. 1. Riset Universitas Islam Malang. 2019.
  12. Vahda Bara, N.A., Rima Z., & Diah A. “Perbandingan Efek Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) dengan Povidone Iodine 10% terhadap Jumlah Sel Neutrofil Darah dan Jaringan Kulit Luka Sayat Punggung Tikus Wistar Jantan”. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, Vol. 7 No. 1. Riset Universitas Islam Malang. 2019.
  13. Ying Chen, Qi Yu, dan Cang-Bao Xu. “Original Article: A convenient method for quantifying collagen fibers in atherosclerotic lesions by ImageJ Software”. *Int J Clin Exp Med*;10(10), hal:14904-14910. 2017
  14. Sengupta, P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*. 2013 Jun;4(6):624-30.
  15. Fitria, L., dan Mulyati, S. “Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu”. BIOGENESIS. *Jurnal Ilmiah Biologi*, Vol. 2, No. 2, Desember 2014, hal 94.
  16. Deby, N. “Berat Badan Tikus Terhadap Pangan Tikus”. *Jurnal Kesehatan Andalas* Vol1.no.4. 2015.
  17. Gonzalez, A., Andrade, Z., Costa T., “Wound healing - A literature review”. *Brasilia Dermatology*. 2016;91(5):614–20
  18. Charan, J, dan Khantaria, ND. How to Calculate sample size in animal studies. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Oct-Dec; 4(4): 303–306.
  19. Saifullah, T.N, dan Rina Kuswahyuning. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Semipadat*. Pustaka Laboratotium Teknologi Farmasi UGM, Yogyakarta. 2008. 59. 63. 64
  20. Abbas AK; Lichtman, Andrew H; Pillai, Shiv. *Cellular and molecular immunology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders. 2011.
  21. Purnomo, Y. “Workshop: Ekstraksi”. *Jurnal Keislaman Malang*. Universitas Islam Malang. Fakultas Kedokteran. 2019.
  22. Gottrup F, Jensen SS, Andreasen JO. Wound Healing Subsequent to Injury. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, eds, Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2007. p. 1,4, 6, 23, 26, 32, 41.
  23. Seyyed Abbas Hashemi, Seyyed Abdollah Madani, dan Saied Abediankenari. “Article Review : The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds”. *BioMed Research International* Volume 2015. Hindawi Publishing Corporation. hal. 6. 2015.
  24. Fernanda Aparecida Sampaio Mendonça, *et al.* “Effects of the application of Aloe vera (L.) and microcurrent on the healing of wounds surgically induced in Wistar rats”. *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol. 24 (2) 2009. Hal 150-155.
  25. Muhammad Irfan. “Perbandingan Efektivitas Ekstrak Cair Lidah Buaya (*Aloe vera*) dengan Povidone Iodine terhadap Penyembuhan Luka Sayat Fase Proliferasi berdasarkan Gambaran Histologi Pada Mencit Galur Balb-C”. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 2017.
  26. Reinke JM, Sorg H. “Wound repair and regeneration”. *Eur Surg Res* 49: 35-43. 2012.
  27. Putri, S.S “Potensi perasan daun pepaya (*carica papaya* l.) terhadap jumlah sel fibroblas pasca gingivektomi pada tikus wistar jantan”. *Skripsi S1*. Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember 2012. Diunduh dari: repository.unej.ac.id/bitstream/handle/.../Skripsi.pdf
  28. Ambiyani, W. “Pemberian salep ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* l) meningkatkan proses regenerasi jaringan luka pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) jantan”. *Artikel Ilmiah Tesis*. Bidang Ilmu : Biomedik, Universitas Udayana, Bali. 2013
  29. Pakaj K. Sahu, *et al.* “Therapeutic and Medicinal Uses of *Aloe vera*: A Review”. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(08) · January 2013.
  30. Michelle Suhartono, Sularsih, Nafi'ah. “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”. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*, Vol. 12 No. 1 Februari 2018.
  31. Fatma Yuza, Ivan Arie Wahyudi, dan Sri Larnani. “Efek Pemberian Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Barbadensis* Miller) pada Soket Gigi terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Pasca Ekstraksi Gigi Marmut (*Cavia Porcellus*)”. *Artikel Penelitian. Maj Ked Gi*, 21(2): Desember 2014. Hal: 127 – 135s