

Efektifitas Gel Ekstrak *Pithecellobium lobatum* Benth. pada Proses Kesembuhan Luka Pascapencabutan Gigi Studi pada *Cavia cobaya* dengan Pengamatan Histologis

*The Effect of Pithecellobium lobatum Benth Extract Gel towards Wound Healing Process Post
Tooth Extraction*

Study in Cavia cobaya by Histologist Observation

Lisa Lamusul Afiyah,¹ Ana Medawati^{2*}

¹Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Departemen Biomedis, Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

DATA NASKAH:

Masuk: 20 Feb 2017
Direviu: 19 Mar 2017
Direvisi: 25 Apr 2017
Diterima: 27 Jun 2018

*KORESPONDENSI:

anamedawati@yahoo.com.sg

DOI:

10.18196/mm.170205

TIPE ARTIKEL:

Penelitian

Abstrak: Sel yang berperan penting dalam penyembuhan luka adalah kepadatan serabut kolagen. Kulit buah jengkol (*P. lobatum* Benth.) mengandung senyawa aktif saponin, tanin dan flavonoid yang berperan pada penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi *Cavia cobaya* jantan. Jenis penelitian eksperimental murni *in vivo*, rancangan *posttest only control group*. Subjek penelitian 45 ekor *C. cobaya*, dibagi lima kelompok perlakuan yaitu kelompok I (*povidone iodine*) sebagai kontrol positif, kelompok II (tanpa perlakuan) sebagai kontrol negatif, kelompok III, IV dan V adalah kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak dengan konsentrasi 1%, 5% dan 10%. *C. cobaya* didekapitulasi rahang pada hari pertama, ketiga dan ketujuh. Analisis data menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk*, dilanjutkan uji *One Way Anova* dan uji *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)*. Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* menunjukkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan kepadatan kolagen di antara kelima kelompok. Hasil penelitian menunjukkan kepadatan kolagen signifikan pada kelompok V (gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 10%) dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$). Kesimpulan menunjukkan pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 10% efektif terhadap peningkatan kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi.

Kata kunci: *Pithecellobium lobatum* Benth.; *Cavia Cobaya*; Kepadatan Kolagen; Penyembuhan Luka; Pencabutan Gigi

Abstract: The important cell in wound healing process is the density of collagen fibers. The rind of (*P. lobatum* Benth.), contains some active compound of saponins, tannins and flavonoids can be as wound healing. This research aims to determine the effectiveness of *P. lobatum* Benth. rind extract gel towards collagen density in the process of wound healing after tooth extraction on male *C. cobaya*. The research design was purely experimental *in vivo*, design *posttest only control group*. The subject of this research was 45 male *C. cobaya*. The subject divided into five treatment groups. The first group is (*povidone iodine*) as a positive control, the second group is (without treatment) as a negative control, the third group is given *P. lobatum* Benth. extract gel with (1% concentration), the fourth group is given (5% concentration) and the fifth group is given (10% concentration). The *C. cobaya*

experience the cutting of their jaw on the first, third and seventh day. Data analysis was using the Shapiro Wilk normality test, One Way Anova and the Tukey HSD (Honestly Significant Difference). The results showed that has normal distribution of data ($p > 0,05$). One Way Anova test results the significant collagen density on the fifth group (given *P. lobatum* Benth. rind extract gel concentration of 10%). The conclusion showed that the provision of *P. lobatum* rind extract gel concentration of 10% is effective towards collagen density in the process of wound healing after tooth extraction.

Key words: *Pithecellobium lobatum* Benth.; *Cavia Cobaya*; Collagen Density; Wound Healing; Tooth Extraction

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan hal yang umum dilakukan dalam praktek kedokteran gigi. Di Indonesia pemanfaatan pelayanan kesehatan gigi dan mulut untuk pencabutan gigi sangat tinggi yaitu mencapai 79,6%.¹ Pencabutan gigi akan meningkatkan soket gigi dan menimbulkan luka disekitar jaringan lunak.² Penyembuhan luka dipengaruhi oleh kemampuan sel dan jaringan melakukan regenerasi atau kembali ke struktur normal melalui pertumbuhan sel.³

Kolagen merupakan bagian utama jaringan ikat yang diperlukan pada proses pembentukan jaringan parut dan penyembuhan luka. Kolagenase yang terdapat dalam berbagai jenis sel termasuk fibroblas, makrofag dan neutrofil akan memecah kolagen menjadi fragmen-fragmen. Degenerasi dari kolagen-kolagen ini membantu membersihkan daerah jejas dan berfungsi mengecilkan luka.⁴

Obat yang biasa dipakai untuk penyembuhan luka pascapencabutan gigi adalah *povidone iodine* yang berperan sebagai bakterostatik untuk semua kuman.⁵ Penggunaan *povidone iodine* yang berlebihan dapat menimbulkan efek samping berupa rasa gatal, nyeri yang sangat pada sekitar daerah yang luka, bengkak dan dermatitis. Saat ini telah banyak dikembangkan obat herbal yang mempunyai manfaat untuk kesehatan dengan efek samping yang rendah.⁶

Indonesia merupakan daerah tropis yang memiliki beranekaragam tumbuhan. Di Indonesia banyak tumbuhan yang digunakan sebagai obat herbal salah satu di antaranya adalah buah jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.). Buah *P. lobatum* Benth. merupakan tanaman khas Asia Tenggara. Masyarakat Indonesia umumnya menggunakan buah *P. lobatum* Benth. sebagai bahan konsumsi. Bagian dari buah *P. lobatum* Benth. yang sering digunakan oleh masyarakat Indonesia adalah biji-

nya, sedangkan kulit buah *P. lobatum* Benth. yang merupakan bagian dari buah *P. lobatum* Benth. dibuang sebagai sampah yang menyebabkan peningkatan limbah organik.⁷

Kulit buah *P. lobatum* Benth. memiliki kandungan senyawa aktif berupa saponin, tanin, flavonoid, alkanoid, glikosida dan steroid atau triterpenoid. Saponin merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka dan menghentikan perdarahan. Flavonoid memberikan aktivitas antiinflamasi.⁸ Kulit buah *P. lobatum* Benth. juga mengandung tanin yang memberikan manfaat sebagai astringen yang menyebabkan pori-pori kulit mengecil dan memperkeras kulit. Kulit buah *P. lobatum* Benth. memiliki manfaat sebagai antiseptik dan obat luka bakar.⁹ Pemanfaatan kulit buah *P. lobatum* Benth. masih jarang terutama dalam bidang kedokteran gigi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan.

BAHAN DAN CARA

Jenis penelitian ini adalah *posttest only control group* dengan desain eksperimental murni *in vivo* pada hewan uji. Penelitian ini menggunakan subyek 45 ekor *C. cobaya* jantan. Semua *C. cobaya* pada penelitian ini dilakukan adaptasi selama tujuh hari, dalam kandang yang terkena sinar matahari langsung agar *C. cobaya* tidak rentan terhadap infeksi. Kandang tersebut telah diberi nama sesuai dengan kelompoknya. Dalam satu kandang masing-masing berisi sembilan ekor *C. cobaya*. Pada penelitian ini terdapat lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok I (*povidone iodine*), kelompok II (tanpa perlakuan), kelompok III (gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. 1%), kelompok IV (gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. 5%) dan kelompok V (gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. 10%).

Cavia cobaya jantan sebelum dilakukan pencabutan gigi, dilakukan anestesi dengan injeksi ketamin untuk mengurangi rasa sakit. Ketamin akan menghasilkan blok terhadap reseptor opiat dalam otak dan medulla spinalis yang memberikan efek analgesik, sedangkan interaksi terhadap reseptor metil-aspartat dapat menyebabkan anestesi umum dan juga efek analgesik.¹⁰ *Cavia cobaya* didiamkan hingga pingsan, dilanjutkan dengan pencabutan gigi menggunakan eksavator dan klem yang ditempatkan di sulkus gingival. Gigi digerakkan ke arah labial dan lingual selama beberapa kali, lalu gigi dirotasi atau diputar dalam sumbunya dan klem

ditarik ketika jaringan periodontalnya sudah terlepas seluruhnya. Pemberian aplikasi gel kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 1%, 5%, 10% atau *povidone iodine* dilakukan setelah pencabutan gigi sesuai kelompok, diaplikasikan pada soket pascapencabutan gigi dengan menggunakan *cotton bud* 0,1 ml. Pemberian aplikasi selama tujuh hari sesuai kelompok hari dekapitulasi.

Pembuatan gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth., menggunakan bahan dasar ekstrak dari kulit buah *P. lobatum* Benth. yang diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%. Metode maserasi merupakan proses pengekstrakan simplisia dengan cara perendaman menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur kamar. Rendaman tersebut disimpan untuk mencegah reaksi yang dikatalisasi oleh cahaya. Waktu maserasi selama lima hari, setelah waktu tersebut keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan luar sel tercapai.¹¹

Proses pembuatan gel, bahan yang digunakan adalah ekstrak etanol kulit buah *P. lobatum* Benth., CMC-Na dan aquades. Gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 1%, 5% dan 10% dimasukkan dalam wadah pot dan diberi label, selanjutnya dilakukan uji evaluasi sediaan gel. Uji evaluasi organoleptik menunjukkan sediaan semi padat yang merupakan bentuk umum dari gel. Gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. tidak memberikan bau khas dari buah *P. lobatum* Benth.. Gel berwarna coklat tua, merupakan warna dasar ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. Uji homogenitas sediaan gel pada konsentrasi 1%, 5% dan 10%, menunjukkan sediaan yang homogen ditandai dengan bahan dasar gel, bahan aktif dan bahan tambahan lainnya tercampur merata dengan baik. Uji pH sediaan gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. memiliki pH 7. Uji daya sebar sediaan gel memiliki daya sebar 5 cm. Uji konsistensi tidak terjadi pemisahan sediaan gel antara bahan pembentuk gel dan pembawanya.

Dekapitulasi pada penelitian ini dilakukan sebanyak tiga kali yaitu dekapitulasi rahang pada hari pertama, ketiga dan ketujuh setelah diberi perlakuan. Pengamatan dilakukan pada hari pertama, ketiga dan ketujuh, karena pada hari ketiga sudah mulai tampak serabut kolagen pada luka, pada hari ketujuh proliferasi kolagen semakin meningkat dan kolagen yang telah terbentuk menjadi semakin padat, sedangkan hari pertama sebagai pengamatan untuk melihat gambaran pada awal fase inflamasi pada kerusakan serabut kolagen sebagai pembanding pada hari selanjutnya.¹² Prosedur untuk mengambil rahang *C. cobaya* dengan melakukan proses euthanasia. Proses pengambilan

rahang dilakukan dengan menggunakan gunting bedah.

Pembuatan preparat dilakukan untuk melihat kepadatan serabut kolagen dapat dilihat dengan pewarnaan *Mallory* karena hampir semua jaringan tubuh tidak memiliki warna sehingga diperlukan pewarnaan untuk mengamatinya. Jaringan difiksasi dalam cairan formalin *buffer* 10% dan ditutup dengan rapat, sebelum diwarnai jaringan akan menjalani serangkaian proses yang disebut *tissue processing*. Proses ini akan mencegah pembusukan, mengawetkan dan memudahkan pewarnaan jaringan yang bersifat alamiah.¹³

Pembacaan preparat serabut kolagen dengan kriteria penilaian berdasarkan skor, yaitu:

- 0 : Tidak tampak gambaran serabut kolagen
- 1 : Serabut kolagen terlihat tipis atau sedikit sekali
- 2 : Serabut kolagen terlihat menyebar tipis
- 3 : Serabut kolagen terlihat menyebar tebal
- 4 : Serabut kolagen terlihat mengumpul tebal.¹⁴

HASIL

Hasil rata-rata kepadatan kolagen setiap kelompok pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi *C. cobaya* jantan, sesuai Tabel 1.

Tabel 1. Kepadatan Serabut Kolagen pada Hari ke 1, 3 dan 7 setelah Perlakuan

Kel	Hari	Preparat Kepadatan Kolagen			Rata-rata ± SD
		1	2	3	
I	1	9	10	10	9,67 ± 0,56
	3	10	12	11	11,00 ± 1,00
	7	14	16	17	15,67 ± 1,53
II	1	10	9	8	9,00 ± 1,00
	3	10	11	10	10,33 ± 0,58
	7	11	12	14	12,33 ± 1,53
III	1	11	11	9	10,33 ± 1,15
	3	12	13	13	12,67 ± 0,58
	7	17	19	20	18,67 ± 1,53
IV	1	11	11	12	11,33 ± 0,58
	3	14	13	14	13,67 ± 0,58
	7	21	20	23	21,33 ± 1,53
V	1	12	14	13	13,00 ± 1,00
	3	20	19	17	18,67 ± 1,53
	7	27	31	30	29,33 ± 2,08

Keterangan:

- Kelompok I : Kontrol positif (*povidone iodine*)
- Kelompok II : Kontrol negatif (tanpa perlakuan)
- Kelompok III : Gel ekstrak 1%
- Kelompok IV : Gel ekstrak 5%
- Kelompok V : Gel ekstrak 10%

Data Tabel 1. menunjukkan bahwa kepadatan kolagen tertinggi pada kelompok I kontrol positif (*povidone iodine*) dengan rata-rata sebesar 15,67 pada hari ketujuh, pada kelompok II kontrol negatif (tanpa perlakuan) dengan rata-rata sebesar 12,33 pada hari ketujuh, pada kelompok III pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 1% dengan rata-rata sebesar 18,67 pada hari ketujuh, pada kelompok IV pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 5% dengan rata-rata sebesar 21,33 pada hari ketujuh dan pada kelompok V pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 10% dengan rata-rata sebesar 29,33 pada hari ketujuh. Secara umum dapat dikatakan bahwa hari dekapitulasi hari ketujuh pada kelima kelompok perlakuan tersebut secara konsisten menunjukkan kepadatan kolagen tertinggi pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi *C. cobaya* jantan, sebaliknya pada hari pertama secara konsisten menunjukkan kepadatan kolagen terendah pada semua kelompok perlakuan.

Uji statistik menggunakan uji *One Way Anova* untuk melihat perbedaan tiap konsentrasi dan uji lanjutan dengan uji *Tukey HSD*. Uji normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, karena jumlah sampel pada penelitian ini kurang dari 50, yaitu sebesar 45 sampel. Uji *Shapiro Wilk* menunjukkan bahwa hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* diperoleh nilai signifikansi kepadatan kolagen setiap kelompok sebesar ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa data kepadatan serabut kolagen memiliki distribusi data yang normal.

Penghitungan data dilanjutkan dengan uji homogenitas. Tujuan uji homogenitas untuk mengetahui kesamaan varian data pada setiap kelompok, karena syarat untuk melakukan uji parametrik *One Way Anova*, varian data harus sama. Uji homogenitas diperoleh data signifikansi dengan nilai ($p = 0,878$), hal ini menunjukkan bahwa data yang diperoleh homogenitas karena nilai ($p > 0,05$). Pengujian distribusi dan variansi data didapatkan hasil normal dan variansinya sama, maka data tersebut dapat dilakukan pengujian berikutnya dengan menggunakan uji *One Way Anova*, sesuai pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji One Way Anova

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	508.978	4	127.244	6.297	.000
Within Groups	808.222	40	20.206		
Total	1317.200	44			

Hasil uji *One Way Anova* yang ditampilkan pada Tabel 2 menunjukkan bahwa nilai signifikansi 0.000 atau ($p < 0,05$), nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efektifitas kepadatan kolagen pada tiap kelompok perlakuan. Pada uji *One Way Anova* hanya dapat menunjukkan ada tidaknya perbedaan efektifitas antara kelompok perlakuan, untuk mengetahui besar perbedaan efektifitas dari setiap kelompok perlakuan maka dilakukan uji lanjutan. Uji lanjutan dengan menggunakan uji *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)*.

Hasil uji *Tukey HSD* menunjukkan bahwa *Mean Difference* tertinggi pada kelompok V (ekstrak 10%) yaitu sebesar 9,778 dibandingkan dengan kelompok II (kontrol negatif). Hasil dari data-data tersebut menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 1%, 5% dan 10% efektif terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi *C. cobaya* jantan.

DISKUSI

Proses penyembuhan luka adalah proses dinamis dan kompleks untuk mencapai homeostasis dan integritas jaringan. Komponen yang mempengaruhi integritas jaringan adalah kepadatan serabut kolagen. Kolagen merupakan agen hemostatik atau agen pertahanan perdarahan yang merupakan aksi pertama dalam penyembuhan.¹⁵ Fase proliferasi kolagen memberikan kekuatan dan integritas struktural pada luka. Luka berkontraksi untuk membentuk permukaan kulit, selanjutnya pada proses *remodeling*, kekuatan serat kolagen bertambah karena ikatan intramolekul dan antar-molekul menguat sehingga terlihat pengerutan maksimal pada luka.^{3,16}

Hasil pengamatan kepadatan kolagen menunjukkan bahwa pada kelompok I kontrol positif (*povidone iodine*), kelompok II kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok III pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 1%, kelompok IV pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 5% dan kelompok V pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 10%, secara umum hari dekapitulasi ketujuh pada kelima kelompok perlakuan tersebut menunjukkan kepadatan kolagen tertinggi pada proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi *C. cobaya* jantan.

Pembentukan serabut kolagen pada proses penyembuhan luka soket gigi *C. cobaya* pascapencabutan gigi terjadi pada hari ketiga, kelima, ketujuh dan keempat belas hari.¹⁷ Peningkatan kepadatan serabut kolagen secara signifikan terjadi

pada hari ketiga dan hari ketujuh pascapencabutan gigi.¹⁸

Berdasarkan kelompok perlakuan menunjukkan bahwa kelompok V, pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. Konsentrasi 10% memiliki kepadatan kolagen tertinggi diantara empat kelompok perlakuan lainnya dengan nilai rerata sebesar 29,67. Konsentrasi ekstrak tanaman yang terlalu rendah hanya mengandung senyawa aktif kimia dalam jumlah yang sedikit sehingga fungsi biologisnya menjadi tidak optimal.¹⁹ Hasil penelitian ini didapatkan kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan, disebabkan oleh kandungan senyawa kimia aktif dalam kulit jengkol yaitu saponin, tanin dan flavonoid yang berguna sebagai antibiotik dan merangsang pertumbuhan sel-sel baru pada luka.²⁰

Flavonoid berfungsi untuk meningkatkan ekspresi reseptor *insulinlike growth factor-1* (IGF-1) sebagai mediator proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen.²¹ Flavonoid juga dapat digunakan sebagai *vasculoprotector agent* yang merupakan agen untuk memperbaiki peredaran darah vena dengan meningkatkan tonus pembuluh serta mengurangi edema. Sifat-sifat yang dimiliki oleh flavonoid ini dipertimbangkan memiliki peran dalam proses penyembuhan luka.²²

Saponin merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka dan menghentikan perdarahan. Saponin memiliki sifat mengendapkan (*precipitating*) dan mengumpulkan (*coagulating*) sel darah merah.⁸ Efek antibakteri saponin berperan dalam mengoptimalkan pembentukan kolagen kelompok perlakuan, dengan mencegah kerusakan jaringan akibat bakteri dan produknya. Hal ini juga dapat menstimulasi respons inflamasi.²³

Tanin melakukan aktivitas penyembuhan luka dengan meningkatkan regenerasi dan organisasi dari jaringan baru. Kelebihan lain yang dimiliki tanin diantaranya meringankan rasa nyeri, membatasi terjadinya infeksi sekunder, mencegah hilangnya plasma dan promosi epitelisasi yang produktif.^{24,25} Pemberian ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. yang mengandung senyawa-senyawa aktif tersebut berperan dalam membantu proses penyembuhan luka pascapencabutan gigi melalui mekanisme peningkatan kepadatan kolagen.

SIMPULAN

Pemberian gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. konsentrasi 10% lebih efektif terhadap peningkatan kepadatan kolagen pada proses penyem-

buan luka pascapencabutan gigi *C. cobaya* jantan ($p < 0,05$).

Perlu dilakukan penelitian mengenai bentuk sediaan obat yang efektif untuk diaplikasikan pada penyembuhan luka pascapencabutan gigi serta mengenai konsentrasi yang paling efektif untuk mempercepat penyembuhan luka pascapencabutan gigi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memisahkan dan menentukan zat senyawa aktif yang berfungsi untuk penyembuhan luka pascapencabutan gigi. Perlu penelitian lebih lanjut tentang toksisitas dari gel ekstrak kulit buah *P. lobatum* Benth. Untuk mengevaluasi batas keamanan penggunaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agtini D. Persentase Pengguna Protesa di Indonesia. *Media Litbang Kesehatan*, 2010; 20 (2): 50-58.
2. Permatasari N. Efek Ekstrak Ginseng Asia (*Panax ginseng*) pada Jumlah Sel Epitel Mukosa. *Journal Brawijaya*, 2011; 1 (1): 1-6.
3. Perry P, Potter G. *Buku Ajar Fundamental Keperawatan* (4thed.). Jakarta: EGC. 2006. p.216-218.
4. Robins D. *Intisari Patologi*. Tangerang: Binarupa Aksara. 2002. p.125-132.
5. Sjahmuhidajat R, Jong D. *Buku Ajar Ilmu Bedah* (2thed.). Jakarta: EGC. 2005. p.67-68.
6. Estuningtyas, Arif A. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007. p.169-171.
7. Nurussakinah. *Skriming Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Tanaman Jengkol (*Pithecellobium jiringa* (Jack) Prain.) terhadap Bakteri *Streptococcus aureus* dan *Escherichia coli**. Skripsi strata satu. Sumatera: Universitas Sumatera Utara. 2010.
8. Harisaranraj R, Suresh K, Saravanababu S. Evaluation of the Chemical Composition *Rauwolfia serpentine* and *Ephedra vulgaris*. *Advances in Biological Research*, 2009; 3 (5): 174-178.
9. Darwin. *Perbedaan Percepatan Penyembuhan Luka Bakar dari Ekstrak Kulit Jengkol (*Pithecellobium iobatum* Benth.) dalam Bentuk Sediaan Salep dan Gel Secara Praktinis pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Skripsi strata satu. Sumatera: Universitas Sumatera Utara. 2011.
10. Winarto D. *Pengaruh Pemberian Ketamin Dosis Induksi dan Analgesi terhadap Kapasitas Fagositosis Makrofag intra Peritoneal Mencit BALB/C yang*
11. *Terpapar Lipopolisakarita*. Skripsi strata satu. Semarang: Universitas Diponegoro. 2009.

12. Ansel HC. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (4thed.). Jakarta: Universitas Indonesia, 2008. p.605-609.
13. Alimun. *Keterampilan Dasar Praktik Klinik Kebidanan* (2thed.). Jakarta: Salemba Medika, 2008. p.234-235.
14. Fawcett M. *Buku Ajar Histologi* (12thed.). Jakarta: EGC. 2002. p.120-127.
15. Mawardi. Pengaruh Pemberian Propolis Secara Apikal Lokal pada Proses Penyembuhan Jaringan Kolagen Pascapencabutan Gigi Marmut (*Cavia cobaya*). *Gajah Mada University Press*, 2002; 15 (2): 1-8.
16. Novriansyah R. *Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari*. Skripsi strata satu. Semarang: Universitas Negeri Diponegoro. 2008.
17. Sjamsuhidajat R, Warko K, Theddeus OHP, Reno B. *Buku Ajar Ilmu Bedah* (3thed.). Jakarta: EGC. 2012. p.95-101.
18. Handajani J, Heni S, Yosaphat BR. Efek Pemberian Gel Getah Batang Tanaman Pisang Secara Topikal terhadap Kepadatan Serabut Kolagen pada Proses Penyembuhan Luka Pascaekstraksi Gigi Marmut. *Jurnal Veteriner*, 2012; 10 (2): 70-73.
19. Rairisti A. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Jurnal Universitas Tanjungpura*, 2014; 1 (1): 3-24.
20. Douglas A, Soejarto D. Discovery of Terpenoid and Phenolic Sweeteners from Plants. *Pure Appl Cham*, 2002; 74 (7): 69-79.
21. Priosoeryanto B, Huminto H, Wientarsih I, Estuningsih S. Aktivitas Getah Batang Pohon Pisang dalam Proses Persembuhan Luka dan Efek Kosmetiknya pada Hewan. *Lembaga Penelitian dan Pemberdayaan Masyarakat. Institut Pertanian Bogor*, 2006; 11 (2): 70-73.
22. Nayak B, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the Wound-Healing Activity of Ethanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. *eCAM*, 2009; 6 (3): 347-351.
23. Hasanoglu. Efficacy of Micronized Flavonoid Fraction in Healing of Clean and Infected Wounds. *Medicina Oral*, 2001; 10 (1): 41-44.
24. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides C. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease and Cancer. *Pharm Rev*, 2000; 52 (4): 673-751.
25. Karodi R, Jadhav M, Rub R, Bafna A. Evaluation of the Wound Healing Activity of Acrude Extract of *Rubia cordifolia* L. (*Indian madder*) in Mice. *Int J Appl Res Nat Prod*, 2009; 2 (2): 12-18.