

ARTIKEL PENELITIAN

**PENGARUH BERBAGAI KONSENTRASI EKSTRAK DAUN KETAPANG
(*Terminalia catappa* L.) TERHADAP ANGIOGENESIS PADA LUKA
PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS *WISTAR***

Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi



NURUL FADHILA ADDINI

NIM : J2A015023

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SEMARANG**

2019

HALAMAN PERSETUJUAN

Artikel Penelitian dengan judul **“PENGARUH BERBAGAI KONSENTRASI EKSTRAK DAUN KETAPANG (*Terminalia catappa* L.) TERHADAP ANGIOGENESIS PADA LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS *WISTAR*”** disetujui sebagai Naskah Publikasi Artikel Penelitian untuk memenuhi persyaratan Pendidikan Sarjana Kedokteran Gigi.

Semarang, 29 Agustus 2019



Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

drg. Ratna Sulistyorini, M. Si., Med

drg. Rr. Sarah Ladytama, S.T., M.KM

NIK. 28.6.1026.185

NIK.

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel Penelitian dengan judul **“PENGARUH BERBAGAI KONSENTRASI EKSTRAK DAUN KETAPANG (*Terminalia catappa* L.) TERHADAP ANGIOGENESIS PADA LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS *WISTAR*”** telah diujikan pada tanggal 29 Agustus 2019 dan dinyatakan telah memenuhi syarat sebagai Naskah Publikasi Artikel Penelitian.

Semarang, 29 Agustus 2019

Penguji : drg. Erwid Fatchur Rahman, Sp.BM
NIDN. 0625048301

Pembimbing I : drg. Ratna Sulistyorini, M. Si., Med
NIK. 28.6.1026.185

Pembimbing II : drg. Rr. Sarah Ladytama, S.T., M.KM
NIK.

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Muhammadiyah Semarang

drg. Budiono, M.Pd
NIK. 28.6.1026.17

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenar – benarnya menyatakan bahwa :

Nama : Nurul Fadhia Addini
NIM : J2A015023
Fakultas : Kedokteran Gigi
Jenis Penelitian : SKRIPSI
Judul Skripsi : Pengaruh Berbagai Konsentrasi Ekstrak Daun Ketapang (*Terminalia catappa* L.) Terhadap Angiogenesis Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus *Wistar*”.
Email : nuruladdini@gmail.com

Dengan ini menyatakan menyetujui untuk :

1. Memberikan hak bebas royalti kepada Perpustakaan Unimus atas penulisan karya ilmiah saya demi pengembangan ilmu pengetahuan.
2. Memberikan hak menyimpan, mengalih mediakan/mengalih formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikan serta menampilkan dalam bentuk softcopy kepada Perpustakaan Unimus tanpa meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta.
3. Bersedia dan menjamin untuk menanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Perpustakaan Unimus dari semua tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran hak cipta dalam artikel penelitian ini.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan semoga dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 29 Agustus 2019



Nurul Fadhila Addini

Pengaruh Berbagai Konsentrasi Ekstrak Daun Ketapang (*Terminalia catappa*L.) Terhadap Angiogenesis Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus *Wistar*

Nurul Fadhila Addini¹, Ratna Sulistyorini², Rr Sarah Ladytama³

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran
Gigi, Universitas Muhammadiyah Semarang,

email: nuruladdini@gmail.com

²Dosen Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran
Gigi, Universitas Muhammadiyah Semarang

ABSTRAK

Pendahuluan: Pencabutan gigi adalah salah satu tindakan bedah minor dengan proses mengeluarkan gigi dari soket tulang alveolar. Pasca pencabutan gigi akan menimbulkan luka. Ketapang (*Terminalia catappa* L.) merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki kandungan *flavonoid* yang berperan dalam penyembuhan luka. Kandungan *flavonoid* tanaman ketapang dapat mempercepat penyembuhan luka dalam proses angiogenesis dengan merangsang faktor pertumbuhan endotel vaskuler. **Tujuan:** untuk mengetahui pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus *Wistar*. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 45 tikus *Wistar* dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan yaitu diaplikasikan Na-CMC, ekstrak daun ketapang 10%, dan ekstrak daun ketapang 15% diberikan secara topikal 0,3 mg/kgBB setiap 2 kali sehari pada soket gigi. Masing-masing tikus *Wistar* dimatikan dengan metode dislokasi servikal. Pengambilan jaringan mandibula pada hari ke 3, 5, dan 7 untuk dibuatkan sediaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxylin-eosin. Pengamatan dan penghitungan jumlah pembuluh darah menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x dengan lima lapang pandang. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan Uji *Kruskal Wallis*. **Hasil:** Uji *Kruskal wallis* diperoleh nilai $p=0.000$ ($p<0,05$) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah pembuluh darah pada semua kelompok perlakuan. **Kesimpulan:** Berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) memiliki pengaruh terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus *Wistar*.

Kata kunci: Ketapang (*Terminalia catappa* L.), angiogenesis, ekstraksi gigi



The Effects of *Ketapang* Leaf's Extract (*Terminalia catappa* L.) in Various Concentrations towards The Angiogenesis of an Injury in Post Tooth Extraction of a *Wistar* Rats

Nurul Fadhila Addini¹, Ratna Sulistyorini², Rr Sarah Ladytama³

¹ Student of Undergraduate Degree of Dentistry, Faculty of Dentistry, Muhammadiyah University of Semarang, email: nuruladdini@gmail.com

² Lecturer of Undergraduate Degree of Dentistry, Faculty of Dentistry, Muhammadiyah University of Semarang

ABSTRACT

Introduction: Tooth extraction is one of minor surgical procedures by removing the tooth from socket in alveolar bone. Tooth extraction process will cause an injury. *Ketapang* (*Terminalia catappa* L.) is one of herbal plants which contains *flavonoids* that plays a role in the injury healing process. The *Flavonoids* in *ketapang* can accelerate the injury healing in angiogenesis process by stimulating the growth factors of vascular endothelial. **Purpose:** To find out the effects of *Ketapang* leaf's extract in various concentrations towards the angiogenesis of an injury in post tooth extraction of a *wistar* rat. **Methods:** This research used 45 *Wistar* rats which were divided into three treatment groups; which was applicated with Na-CMC, *ketapang* leaf's extract 10%, and *ketapang* leaf's extract 15% was given topically 0.3 mg / kgBB every 2 times a day in the tooth socket. The *Wistar* rats was killed with cervical dislocation method. The taking of mandibular system on day 3, 5, and 7 was done in order to make the histopathic preparations with hematoxylin-eosin colouring. The observation and calculation of the number of blood using a 400x magnification light microscope on five field of view. The data was analyzed using a *Kruskal Wallis* test. **Results:** The *Kruskal wallis* test showed the p-value=0.000 (p<0,05), it means there was a significant difference number of blood vessels in all treatment groups. **Conclusions:** Various concentrations of *ketapang*'s leaf (*Terminalia catappa* L.) had an effect towards the angiogenesis of the injury in post extraction of *wistar* rats.

Keywords: *Ketapang* (*Terminalia catappa* L.), angiogenesis, tooth extraction.



PENDAHULUAN

Pencabutan gigi adalah salah satu tindakan perawatan gigi dengan proses mengeluarkan gigi dari soket pada tulang alveolar.¹ Pasca pencabutan gigi akan menimbulkan luka. Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada dasarnya sama dengan penyembuhan jaringan lainnya yaitu proses yang kompleks dan dinamis.² Penduduk Indonesia yang mendapatkan pelayanan tenaga medis gigi memiliki prevalensi sebesar 10,2% dengan kasus kehilangan gigi sebanyak 290 buah per gigi 100 orang.²

Penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase proliferasi terjadi proses angiogenesis, fibroplasia, dan reepitelisasi. Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru. Migrasi dan proliferasi sel endotel pada proses angiogenesis dimediasi oleh faktor pertumbuhan salah satunya *vascular endothelial growth factor* (VEGF).¹

Obat tradisional dapat diperoleh dari tanaman herbal. Salah satu tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat adalah tanaman ketapang (*Terminalia catappa* L.). Daun ketapang dapat digunakan dalam penyembuhan luka karena memiliki kandungan senyawa *flavonoid* yang mampu mempercepat penyembuhan luka.³

Mekanisme kerja *flavonoid* dalam penyembuhan luka yaitu merangsang produksi faktor pertumbuhan pembuluh darah endotel (VEGF) untuk pembentukan pembuluh darah baru sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.⁴ Hidayatullah, dkk (2014) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa semakin tinggi konsentrasi maka waktu penyembuhan luka akan semakin cepat.⁵

Berdasarkan uraian diatas, pemberian ekstrak daun ketapang diharapkan mampu meningkatkan jumlah pembuluh darah pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus *Wistar*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus *Wistar*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni hingga Agustus dan telah mendapatkan perizinan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang dengan No. 0059/EC/FK/2019. Jenis penelitian yang digunakan yaitu *true experimental laboratoris* secara *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*.

1. Pembuatan Ekstrak Daun Ketapang

Identifikasi daun ketapang dilakukan untuk memastikan bahwa tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) identifikasi ini dilakukan di laboratorium biologi STIFAR Semarang.

Pembuatan ekstrak daun ketapang dilakukan di laboratorium biologi STIFAR Semarang. Pertama-tama, daun ketapang dicuci bersih dan dipotong kecil-kecil, lalu dianginkan selama seminggu, kemudian dikeringkan di mesin pengering suhu 50° selama 2-3 jam. Daun ketapang yang sudah kering dibuat serbuk menggunakan mesin penyerbuk. Pembuatan ekstrak daun ketapang diawali dengan mempersiapkan 200 gram serbuk daun ketapang kemudian dilakukan proses maserasi pada erlenmeyer dengan pemberian pelarut metanol 95% sebanyak 800 ml selama 3x24 jam dan pengadukan sebanyak 2 kali sehari. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring *whatman* no 42 kemudian filtrat dievaporasi menggunakan evaporator pada suhu 50° hingga diperoleh ekstrak kental daun ketapang, kemudian melakukan uji analisis fitokimia untuk mengetahui potensi senyawa aktif yang terkandung pada daun ketapang.

2. Pembuatan Gel Ekstrak Daun Ketapang

Pembuatan gel ekstrak daun ketapang konsentrasi 10 % dan 15%. Tahapan pembuatan gel ekstrak daun ketapang

diawali dengan melarutkan ekstrak daun ketapang sesuai konsentrasi yang dibutuhkan ke dalam air yang telah dipanaskan pada penangas air. Lakukan penambahan 5 gram Na-CMC diaduk sampai homogen, tambahkan 10 gram gliserin, 5 gram propilenglikol, dan 100 ml akuades kemudian diaduk sampai gel yang homogen terbentuk dan masukkan ke dalam wadah gel.

3. Perlakuan pada Tikus

Tikus wistar sebanyak 45 ekor digunakan sebagai subjek penelitian diadaptasikan selama seminggu. Tikus *Wistar* kemudian dibagi secara acak menjadi 3 kelompok yaitu kelompok perlakuan gel ekstrak daun ketapang 10% sebanyak 15 ekor, kelompok perlakuan gel ekstrak daun ketapang 15% sebanyak 15 ekor, dan kelompok control Na-CMC 15 ekor.

Tahap pertama yaitu tikus *Wistar* dilakukan anestesi menggunakan *ketamine* dosis 75 mg/kgBB i.m dan *xylazil* dosis 5 mg/kgBB *intra muscular*, kemudian dilakukan pencabutan gigi tikus *Wistar* pada gigi insisivus sentral kiri rahang bawah. Masing-masing kelompok diaplikasikan Na-CMC, ekstrak daun ketapang 10%, dan ekstrak daun ketapang 15% diberikan secara topikal 0,3 mg/kgBB setiap 2 kali sehari pada soket gigi. Tikus dimatikan pada hari ke 3, 5, dan 7. Tikus *Wistar* dianestesi dengan *ketamine* dosis 75

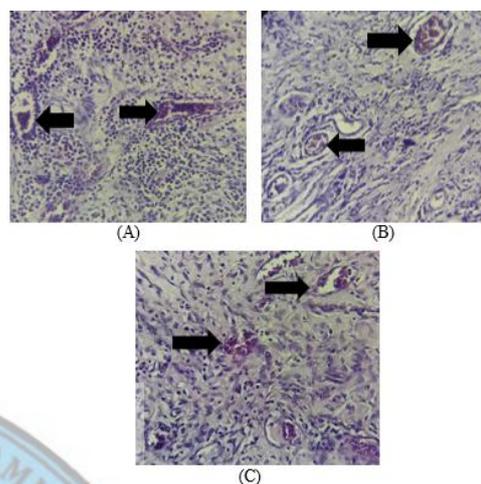
mg/kgBB *intra muscular* selanjutnya tikus dimatikan dengan metode dislokasi servikal.

5. Pembuatan Preparat Histopatologi

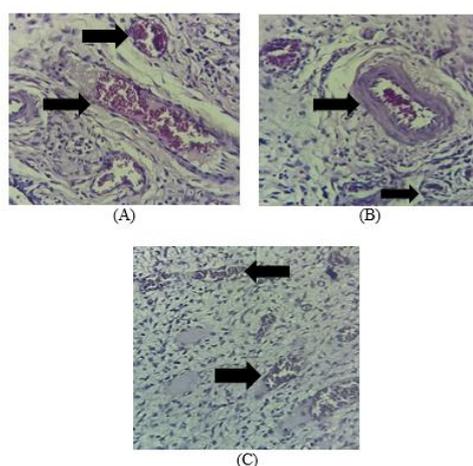
Tahap setelah dilakukan pengorbangan tikus yaitu dilakukan pengambilan jaringan rahang bawah tikus, kemudian difiksasi menggunakan formalin buffer netral 10% untuk melindungi keutuhan sel. Tahap selanjutnya dilakukan dekalsifikasi menggunakan larutan EDTA untuk menghilangkan garam-garam kalsium dari jaringan tulang sebelum pemotongan, sehingga tulang menjadi lunak. Waktu perendaman yaitu selama 24 jam. Proses dilanjutkan tahap dehidrasi untuk menghilangkan air dari jaringan menggunakan alkohol secara bertahap dari konsentrasi 70% hingga 100% masing-masing selama 15 menit. Tahap selanjutnya yaitu penjernihan dengan *xylol* (2 jam) sebanyak 2 kali. Proses selanjutnya yaitu penghilangan udara dari jaringan menggunakan mesin vakum selama 30 menit, kemudian dilakukan pencetakan dengan parafin cair. Parafin dibiarkan membeku di atas mesin pendingin. Pemotongan blok parafin menggunakan *rotary microtome* dengan menggunakan *disposable knife*. Pita parafin dimekarkan pada *water bath* dengan suhu 60°C. Tahap terakhir yaitu pewarnaan preparat untuk mengamati pembuluh darah menggunakan *Hematoksin Eosin*.

HASIL PENELITIAN

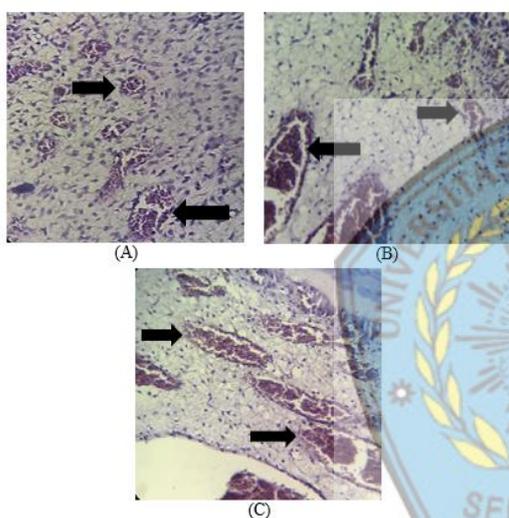
Hasil pengamatan histopatologi pembuluh darah dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400 kali dengan 5 lapang pandang (Gambar 1, 2, dan 3) :



Gambar 1. Histopatologi pembuluh darah pada hari ke-3 diamati menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Keterangan: (A) kelompok Na CMC (B) kelompok ekstrak daun ketapang 10%; (C) kelompok ekstrak daun ketapang 15%. Tanda ➔ menunjukkan pembuluh darah.



Gambar 2. Histopatologi pembuluh darah pada hari ke-5 diamati menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Keterangan: (A) ↑ kelompok Na CMC (B) kelompok ekstrak daun ketapang 10%; (C) kelompok ekstrak daun ketapang 15%. Tanda menunjukkan pembuluh darah.



Gambar 2. Histopatologi pembuluh darah pada hari ke-5 diamati menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Keterangan: (A) kelompok Na CMC (B) kelompok ekstrak daun ketapang 10%; (C) kelompok ekstrak daun ketapang 15%. Tanda ↑ menunjukkan pembuluh darah.

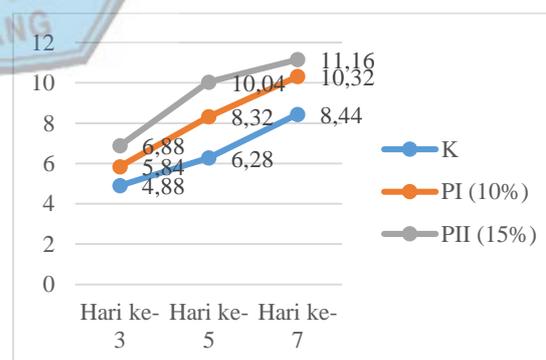
Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak

daun ketapang terhadap angiogenesis pada luka pencabutan gigi tikus *Wistar* dengan menghitung jumlah pembuluh darah pada preparat histopatologi jaringan pada kelompok kontrol, kelompok ekstrak daun ketapang 10%, dan kelompok ekstrak daun ketapang 15% dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata Dan Standar Deviasi Jumlah Pembuluh Darah

Jumlah pembuluh darah kelompok	Hari ke-3 (Rerata ± SD)	Hari ke-5 (Rerata ± SD)	Hari ke-7 (Rerata ± SD)
Kontrol	4,88 ± 0,10	6,28 ± 0,30	8,44 ± 0,26
Perlakuan Ekstrak 10%	5,84 ± 0,21	8,32 ± 0,17	10,32 ± 0,10
Perlakuan Ekstrak 15%	6,88 ± 0,10	10,04 ± 0,32	11,16 ± 0,16

Grafik 1. Rerata Jumlah Pembuluh Darah Kelompok Kontrol, Kelompok Ekstrak Daun Ketapang 10% dan 15%



Hasil rerata jumlah pembuluh darah berdasarkan Tabel 1. menunjukkan rerata jumlah pembuluh darah terendah pada kelompok kontrol hari ketiga dan rerata jumlah pembuluh darah tertinggi pada kelompok ekstrak daun ketapang 15% pada hari ketujuh. Berdasarkan Grafik 1.

menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rerata jumlah pembuluh darah setiap kelompok perlakuan. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun ketapang dan semakin lama perlakuan maka akan meningkatkan jumlah pembuluh darah.

Hasil uji statistik *Kruskall Wallis* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol Na-CMC, kelompok perlakuan ekstrak daun ketapang 10%, dan kelompok perlakuan ekstrak daun ketapang 15% di tiap hari pengamatan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hasil tersebut menunjukkan ada pengaruh pemberian Na-CMC, ekstrak daun ketapang 10%, dan ekstrak daun ketapang 15% terhadap jumlah pembuluh darah pada area luka pasca pencabutan gigi. Selain itu, juga terdapat pengaruh hari pengamatan terhadap jumlah pembuluh darah pada area luka pasca pencabutan gigi.

Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan adanya perbedaan rerata jumlah pembuluh darah antara kelompok perlakuan ekstrak daun ketapang 10% dan 15% dengan kelompok kontrol Na-CMC ($p<0,05$).

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan pada hari ketiga rerata jumlah pembuluh darah lebih sedikit dibandingkan dengan hari kelima dan ketujuh. Hal tersebut terjadi karena pada

hari ketiga baru dimulainya angiogenesis, kemudian meningkat pada hari kelima, dan pada hari ketujuh memiliki rerata jumlah pembuluh darah tertinggi karena mengalami puncak proliferasi.⁶

Hasil rerata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan bahwa terdapat pembentukan pembuluh darah pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Jumlah rerata pembuluh darah kelompok perlakuan lebih tinggi dari pada kelompok kontrol baik pada konsentrasi 10% dan 15%. Peningkatan jumlah pembuluh darah terjadi pada setiap kenaikan konsentrasi ekstrak daun ketapang. Proses angiogenesis terjadi pada kelompok kontrol dikarenakan terjadi proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka ini terjadi bukan karena efek yang ditimbulkan oleh kelompok kontrol melainkan suatu respon fisiologis tubuh itu sendiri untuk mengembalikan jaringan yang rusak ataupun luka.⁷

Rerata jumlah pembuluh darah pada luka pasca pencabutan gigi kelompok perlakuan lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Hal ini terjadi karena kelompok perlakuan menggunakan ekstrak daun ketapang yang memiliki kandungan yang berperan dalam penyembuhan luka pada proses angiogenesis yaitu *flavonoid*.⁸

Flavonoid merupakan kandungan yang dapat mempercepat penyembuhan

luka khususnya dalam membantu proses angiogenesis. *Flavonoid* bekerja dengan merangsang produksi faktor pertumbuhan pembentukan pembuluh darah (VEGF). Kandungan inilah yang dapat meningkatkan jumlah angiogenesis menjadi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.⁹

Kenaikan rerata jumlah pembuluh darah terjadi pada kenaikan konsentrasi ekstrak daun ketapang. Ekstrak daun ketapang konsentrasi 10% dan 15% memiliki perbedaan kandungan kimiawi. Konsentrasi 15% memiliki kandungan kimiawi lebih banyak dibandingkan konsentrasi 10%. Perbedaan kandungan inilah yang membedakan rata-rata jumlah angiogenesis pada setiap kelompok, semakin tinggi konsentrasi maka kandungan kimiawinya semakin banyak dan efek yang dihasilkan semakin baik.^{10,5}

Hasil penelitian berdasarkan uji *Kruskal Wallis* terdapat perbedaan signifikan jumlah pembuluh darah pada ketiga kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol dan berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang berpengaruh terhadap angiogenesis pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Hal ini sesuai dengan teori bahwa penyembuhan luka terjadi dengan sendirinya tanpa pemberian perlakuan (kelompok kontrol) dan ekstrak daun ketapang yang memiliki beberapa

kandungan *flavonoid* yang dapat mempercepat penyembuhan luka khususnya meningkatkan angiogenesis.¹¹

SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang sudah dilakukan, maka dapat ditarik kesimpulan yaitu berbagai konsentrasi ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* L.) memiliki pengaruh terhadap angiogenesis pada luka pasca pencabutan gigi tikus *Wistar*.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, penulis memberikan beberapa saran sebagai berikut.

1. Penelitian lebih lanjut tentang pengaruh ekstrak daun ketapang terhadap proses lain dalam fase penyembuhan luka.
2. Penelitian lebih lanjut mengenai peningkatan ekstrak daun ketapang pada konsentrasi yang lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Velnar, T., Bailey, T., dan Smrkolj, V. 2009.. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *The Journal of International Medical Research* . 3(7): 1528 – 1542.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia.

3. Muhammad, A., Mudi, S.Y. 2010. Phytochemical screening and antimicrobial activities of *Terminalia catappa* leaf extracts. *Biochemistry Journal*, 23(1), 35–9.
4. Taqwim, A., Ramadhani, A.T., dan Sucipto, N.O. 2010. *Flavonoid Meningkatkan Angiogenesis Pada Proses Penyembuhan Luka*. Karya Ilmiah, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
5. Hidayatullah, M.D., Sutadipura, N., dan Argadireja, D.S. 2014. *Pengaruh Pemberian Infusa Sirih Merah secara Topikal terhadap Waktu Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Bandung. Universitas Islam Bandung. Skripsi.
6. Nofikasari, I., Afifah, R., Chinintya, D., Failasofia., dan Annisa R.F. Efek Aplikasi Topikal Gel Ekstrak Pandan Wangi Terhadap Penyembuhan Luka Gingiva. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2016. 2(2): 53-59.
7. Prasetyono, T.O.H. 2009. General Concept of Wound Healing, Revisited. *Medical Journal Indonesia*. 18(3):208-213.
8. Praveena, K. Phytochemical, antimicrobial and in vitro antioxidant activity of *Terminalia catappa*. *International Journal Pharmacy Life Sci*. 2014. 5(2): 3325–9.
9. Prameswhari A.A. 2014. *Pengaruh Aplikasi Topikal Gel Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium guajava Linn.) terhadap Angiogenesis Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva Labial (Kajian in vivo pada Sprague dawley)*. Yogyakarta. Universitas Gajah Mada. Skripsi.
10. Yuhernita., Juniarti., dan Atyenti. 2014. *Pengaruh Pemberian Gel Dari Ekstrak Metanol Daun Jarak Tintir (Jatropha multifida Linn.) Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen dan Jumlah Angiogenesis dalam Proses Penyembuhan Luka*. Jakarta. Universitas YARSI. Skripsi.
11. Mahmood, A.A., Mariod, A.A., Abdelwahab., Siddig, I., Ismail, S., and Al-Bayaty, F. 2010. Potential Activity of Ethanolic Extract of *Boesenbergia rotunda* (L.) Rhizomes Extract in Accelerating Wound Healing in Rats. *Journal of Medecinal Plants Research*.4(15):1570-1575.