

ARTIKEL PENELITIAN

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN (*Avicennia alba*) 20%
TERHADAP KEPADATAN SERABUT KOLAGEN PADA
PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS**



Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh

RAHMATUS SANI MUTOLAATUL KAFI

J2A015042

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SEMARANG
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

Artikel penelitian dengan judul “**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN MANGROVE (*Avicennia Alba*) 20% TERHADAP KEPADATAN SERABUT KOLAGEN PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS**” telah disetujui sebagai usulan penelitian untuk memenuhi persyaratan pendidikan sarjana kedokteran gigi.

Semarang 18 April 2021



Pembimbing I

Pembimbing II

drg. Ratna Sulistyorini, M.Si.Med

NIK.28.6.1026.185

drg. Septia Anggreini Wilujeng


NIK.1026.371

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel penelitian dengan judul “EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN MANGROVE (*Avicennia Alba*) 20% TERHADAP KEPADATAN SERABUT KOLAGEN PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS” telah diujikan pada tanggal 26 Maret 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat sebagai naskah publikasi artikel penelitian

Semarang, 18 April 2021



Penguji : Angger Waspodo Dias Adrianto, M. Si
NIK. 1026.400


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


Pembimbing II : drg. Septia Anggreini Wilujeng
NIK. 1026.371

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi


Universitas Muhammadiyah Semarang
Dr. drg. Risyandi Anwar, Sp. KGA
NIK 28.6.1026.353

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenar-benarnya menyatakan bahwa:

Nama : Rahmatus Sani Mutolaatul Kafi
NIM : J2A015042
Fakultas : Fakultas Kedokteran Gigi
Prodi : S1 Kedokteran Gigi
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun (Avicennia alba) 20% Terhadap Kepadatan Kolagen Dalam Penyembuhan Ulkus Traumatikus
Email : sanikahfi9@gmail.com

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

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



Semarang, 28 April 2021


Rahmatus Sani Mutolaatul Kafi

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN (*Avicennia alba*) 20% TERHADAP KEPADATAN SERABUT KOLAGEN PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS

Rahmatus Sani Mutolaatul Kafi¹, Ratna Sulistyorini², Septia Anggreini Wilujeng²

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

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

ABSTRAK

Background: Ulkus traumatis adalah ulseratif pada mukosa mulut yang disebabkan oleh trauma. Prevalensi ulkus traumatis lebih besar daripada lesi lain pada mukosa mulut. Indonesia merupakan ekosistem terbesar di dunia, salah satunya adalah *Avicennia alba* yang dapat digunakan sebagai obat karena bersifat non sitotoksik. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh konsentrasi 20% ekstrak daun (*Avicennia alba*) terhadap kepadatan serat kolagen dalam penyembuhan ulkus traumatis. **Metode:** Penelitian *eksperimental laboratoris* dengan desain *post test only control group*. Populasi penelitian menggunakan 64 ekor tikus putih jantan dengan berat ± 150 gram, umur 2-3 bulan, dibagi 4 kelompok, kelompok kontrol dengan penentuan asam hialuronat 0,2% pada hari ke-3 (K3) dan hari ke-7 (K7), dan pengobatan. kelompok dengan penentuan ekstrak daun (*Avicennia alba*) 20% pada hari ke-3 (P3) dan hari ke-7 (P7). Analisis penelitian ini menggunakan uji beda dengan uji *Independent sample t test*. **Hasil:** Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak daun *Avicennia alba* 20% berpengaruh terhadap kepadatan kolagen pada ulkus mukosa traumatis tikus *Wistar*. Data skoring untuk perhitungan densitas kolagen pada kelompok perlakuan yang diaplikasikan ekstrak daun *Avicennia alba* 20% pada hari ke 3 adalah 2,37 (SD $\pm 0,5$) dan hari ke 7 sebesar 3,75 (SD $\pm 0,447$), hasil tersebut menunjukkan adanya peningkatan skor kepadatan kolagen pada kedua kelompok. Uji *mann-whitney* yang dilakukan pada kelompok perlakuan yang diaplikasikan ekstrak daun *Avicennia alba* 20% pada hari ke-3 dan ke-7 menunjukkan hasil yang signifikan dengan nilai signifikansi P (0,000). Peningkatan skor kepadatan kolagen pada kelompok perlakuan yang diaplikasikan ekstrak daun *Avicennia alba* 20% pada hari ke 3 sampai hari ke 7 dipengaruhi oleh kandungan senyawa dalam *Avicennia alba* yaitu *flavonoid*, *fenolat*, *saponin* dan *tanin*. **Kesimpulan:** Ekstrak daun (*Avicennia alba*) berpengaruh terhadap kepadatan serabut kalogen dalam penyembuhan ulkus traumatis.

Kata kunci: *Avicennia alba*, ulkus traumatis, kalogen.

Korespondensi: Rahmatus Sani Mutolaatul Kafi ,c/o: Mahasiswa Program Sarjana Kedokteran gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muhammadiyah Semarang. HP. 085776705650. Email : sanikahfi9@gmail.com

**THE EFFECT OF MANGROVE LEAF EXTRACT (*Avicennia Alba*)
CONCENTRATION OF 20% THE COLLAGEN FIBER DENSITY IN THE
HEALING OF TRAUMATIC ULCERS**

Rahmatu Sani Mutolaatul Kafi¹, Ratna Sulistyorini², Septia Anggreini Wilujeng²

¹*Student of Undergraduate Degree of Dentistry, Faculty of Dentistry, Muhammadiyah University of Semarang,*

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

ABSTRACT

Background: Traumatic ulcers are ulcerative lesions of the oral mucosa caused by trauma. The prevalence of traumatic ulcers is greater than that of other lesions of the oral mucosa. Indonesia is the largest ecosystem in the world, one of which is the *Avicennia alba* which can be used as medicine because it is non-cytotoxic. **Objective:** To determine the effect of 20% concentration of leaf extract (*Avicennia alba*) on the density of collagen fibers in healing traumatic ulcers. **Methods:** An experimental laboratory study with a post test only control group design. The study population used 64 male white rats, weighing ± 150 grams, aged 2-3 months, divided by 4 groups, the control group with the determination of hyaluronic acid 0.2% on day 3 (K3) and day 7 (K7), and treatment group with leaf extract (*Avicennia alba*) determination of 20% on day 3 (P3) and day 7 (P7). The analysis of this study used a different test with the Independent sample t test. **Results:** This study proved that *Avicennia alba* 20% leaf extract had an effect on collagen density in traumatic mucosal ulcers of Wistar rats. Scoring data for the calculation of collagen density in the treatment group that applied 20% *Avicennia alba* leaf extract on day 3 was 2.37 (SD ± 0.5) and day 7 was 3.75 (SD ± 0.447), these results showed an increase in the score of collagen density in both groups. The mann-whitney test conducted on the treatment group applied 20% *Avicennia alba* leaf extract on the 3rd and 7th day showed significant results with a significance value of P (0.000). The increase in the score of collagen density in the treatment group that was applied 20% *Avicennia alba* leaf extract on day 3 to day 7 was influenced by the content of compounds in *Avicennia alba*, namely flavonoids, phenolics, saponins and tannins. **Conclusion:** leaf extract (*Avicennia alba*) has an effect on the density of collagen in the healing of traumatic ulcers.

Keywords: *Avicennia alba*, traumatic ulcer, collagen.

Correspondence: Rahmatu Sani Mutolaatul Kafi, c/o: Student of Undergraduate Degree of Dentistry, Faculty of Dentistry, Muhammadiyah University of Semarang. HP. 085776705650. Email : sanikahfi9@gmail.com

PENDAHULUAN

Ulkus adalah suatu kerusakan epitel rongga mulut yang berbatas jelas, berbentuk cekung, serta menembus membran basalis dan mampu sampai ke lamina propia¹. Ulkus dapat disebabkan oleh penyakit sistemik, penyakit keganasan, penggunaan obat, dan trauma lokal (ulkus traumatikus)². Jumlah penderita ulkus traumatikus memiliki prevalensi sebesar 25% dari jumlah populasi di dunia. Salah satu penyebab ulkus yang paling sering yaitu trauma³.

Ulkus traumatikus sering muncul di bibir mukosa bukal, daerah yang berdekatan dengan tepi gigi palsu, dan lidah. Ulkus traumatikus memperlihatkan gejala rasa sakit, tidak nyaman, dasar lesi berwarna kuning keabuan, dan tepi berwarna merah, ukuran diameter dari ulkus bervariasi tergantung besarnya trauma dan penyebab trauma⁴. Penderita ulkus traumatikus umumnya mengalami kesembuhan 7-10 hari setelah dihilangkan penyebabnya dan diberikan pengobatan¹.

Proses penyembuhan ulkus traumatikus terdiri dari fase hemostatis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan⁵. Fase ini terjadi saling berkaitan (*overlapping*), dan

berlangsung sejak terjadinya luka, sampai tercapainya penyembuhan dan penutupan luka⁶. Pada saat terjadinya luka maka respon tubuh yang pertama adalah keluarnya platelet atau *blood clot* memiliki komponen hemostatis yang terdiri dari agregat trombosit yang akan mengeluarkan *Transforming Growth Factor beta 1* (TGF β 1) sebagai mediator inflamasi dan berperan dalam aktivasi fibroblast untuk mensintesa kolagen.

Sintesa kolagen bertujuan untuk membentuk serabut kolagen terdiri dari rangkaian *triple helix* tersusun sebagai suatu rangkaian ikatan kimia kovalen yang terdiri dari glisin, alanin dan prolin⁷. Kolagen yang terbentuk merupakan komponen utama protein dari matriks ekstraseluler dan berperan penting pada jaringan tulang dan kulit karena kekuatannya yang cukup kuat⁷.

Perkembangan ilmu kedokteran di Indonesia menunjukkan kemajuan yang sangat pesat dengan dilakukannya berbagai macam penelitian tentang bahan-bahan obat yang bahan dasarnya dari alam. Obat herbal dipilih masyarakat karena dinilai lebih mudah diperoleh, harganya yang cukup terjangkau serta minim efek samping⁸. Agen penyembuh luka yang berasal dari

tanaman obat (herbal) diketahui mampu melawan infeksi dan mempercepat kesembuhan luka⁹. Salah satu tanaman yang digunakan sebagai tanaman herbal ialah daun (*Avicennia alba*). *Avicennia alba* mempunyai kandungan antara lain seperti *alkaloid*, *saponin*, *tannin*, *fenolik*, *flavonoid*, *triterpenoid*, *steroid*, dan *glikosida*¹⁰.

Sehubungan uraian diatas, maka perlu dilakukannya penelitian pengaruh ekstrak daun *Avicennia alba* 20 % terhadap kepadatan kolagen dalam penyembuhan ulkus traumatikus.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *the post test only control group design*. Populasi sampel dan subjek penelitian adalah tikus putih galur *wistar* (*Rattus norvegicus*), karena tikus putih galur *wistar* jenis kelamin jantan mempunyai reaksi penyembuhan yang mirip dengan manusia¹¹. Sampel berupa tikus putih galur *wistar* jantan, usia 2-3 bulan, berat badan ± 150 gram, dan tikus dengan kondisi sehat. Jumlah populasi sebanyak 64 ekor dihitung dengan rumus federer. Pada penelitian ini terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok kontrol (K) menggunakan asam hialuronat 0,2% dan kelompok

perlakuan (P) menggunakan ekstrak daun api-api putih (*Avicennia alba*) konsentrasi 20% yang pada tiap kelompok terbagi lagi menjadi dua kelompok yang akan di *euthanasia* pada hari ke 3 dan hari ke-7.

Ekstrak dibuat menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Setelah itu ekstrak di uji fotokimia untuk melihat kandungan senyawa yang terdapat di dalamnya. Sebelum dilakukan penelitian seluruh sampel di adaptasi selama 7 hari bertujuan untuk memperoleh keseragaman sebelum dilakukan penelitian dan untuk mengontrol hewan coba¹². Sebelum hewan coba diberi perlakuan, anestesi diberikan secara topikal dengan gel *Benzocain* 20% agar hewan coba tidak mengalami rasa nyeri pada saat pembuatan ulkus. Setelah 5 menit dari anestesi, pembuatan ulkus pada hewan coba menggunakan ujung *burnisher* bulat berdiameter 2 mm yang telah dipansakan di atas *bunsen spiritus burner* hingga ujung *burnisher* merah menyala. Lukai mukosa labial bibir bawah hewan coba dengan menyentuhkan ujung *burnisher* selama 1 detik sedalam diameter ujung *burnisher*¹³.

Setelah itu observasi selama 24-48 jam hingga terbentuknya ulkus. Setelah ulkus terbentuk, olesi ulkus pada kelompok kontrol dengan asam hialuronat 0,2% dan kelompok perlakuan dengan ekstrak daun api-api putih (*Avicennia alba*) konsentrasi 20% menggunakan *cutton bud* (diameter 2mm). Pengolesan dilakukan setiap jam 8 pagi dan 4 sore selama 2 menit, agar dapat berpenetrasi atau meresap ke dalam jaringan mukosa^{14,15}. Hewan coba di *euthanasia* dengan cara per inhalasi menggunakan chlorofom pada hari ke 3 dan 5. Selanjutnya dibuat sediaan jaringan sebesar 10 x 10 mm dengan ketebalan 5 mm. Selanjutnya pembuatan preparat histologi dengan pewarnaan HE, dan pengamatan kepadatan serabut kolagen serta penghitungan kepadatan serabut kolagen yang muncul menggunakan mikroskop cahaya elektrik perbesaran 1000x. Data yang didapat diuji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov smirnof* untuk menghasilkan data yang akurat karena sampel lebih dari 50 sampel, dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* dikarenakan data berdistribusi tidak normal. Penelitian ini telah di uji oleh Komisi etik Penelitian Fakultas

Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang dengan nomor 114/EC/FK/2019.

HASIL

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak tersebut. Beberapa senyawa kandungan dalam ekstrak daun *Avicennia alba* dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Kandungan senyawa ekstrak *Avicennia alba*

No.	Kandungan	Keterangan
1.	Alkaloid	Negatif
2.	Flavonoid	Positif
3.	Fenolik	Positif
4.	Tanin	Positif
5.	Saponin	Positif
6.	Terpenoid	Negatif

Dari tabel 4.1 diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun *Avicennia alba* mengandung komponen aktif seperti *flavonoid, fenolik, tanin* dan *saponin*.

Berdasarkan hasil pengamatan setelah dilakukan pada luka eksisi tikus putih (*Rattus norvegicus*) terbagi dalam 4 perlakuan yaitu K3 (Kontrol 3 hari), K7 (Kontrol 7 hari), P3 (Perlakuan 3 hari), dan P7 (Perlakuan 7 hari) didapatkan hasil bahwa secara makroskopis terjadi perubahan yaitu berkurangnya luas permukaan luka sedangkan secara *mikroskopis* terjadi perubahan kepadatan kolagen

bervariasi pada setiap perlakuan pada interpretasi oleh ahli patologi berupa skoring kepadatan kolagen yang merupakan data ordinal.

Data hasil penelitian variabel kepadatan kolagen kulit tikus putih diinterpretasi dalam bentuk rerata dan simpangan baku yang dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Rerata dan simpangan baku skoring kepadatan kolagen 2 kelompok

Kelompok	Hari ke 3	Hari ke 7
Kontrol	1.56 (± 0.512)	3.38 (± 0.500)
Perlakuan	2.37 (± 0.500)	3.75 (± 0.447)

Tabel 4.2 menunjukkan rata-rata skoring kepadatan kolagen pada kelompok kontrol hari ke-3 yaitu 1.56 (± 0.512) sedangkan rata-rata skoring kolagen pada kelompok kontrol hari ke-7 yaitu 3.38 (± 0.500). Pada kelompok perlakuan hari ke-3 didapatkan rata-rata skoring kolagen yaitu 2.37 (± 0.500) sedangkan pada perlakuan hari ke-7 didapatkan rata-rata skoring kolagen yaitu 3.75 (± 0.447).

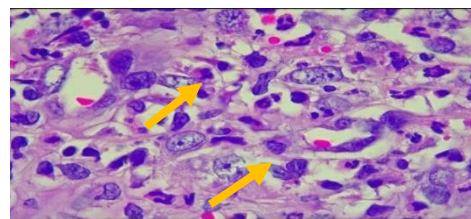
Data skoring kolagen pada ke-4 kelompok tidak dilakukan uji normalitas, karena data skoring kolagen berupa data ordinal yang menunjukkan peringkat kepadatan kolagen secara subjektif dari ahli patologi. Untuk mengetahui perbedaan rerata yang

bermakna diantara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol maka dilakukan uji statistik Mann Whitney dengan hasil sesuai dengan Tabel 4.3.

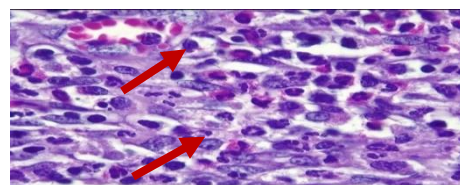
Tabel 4.3 Hasil Uji Mann Whitney kelompok perlakuan dengan kontrol

Kelompok	P	Keterangan
P3 dengan K3	0,030 (P < 0,05)	Ada perbedaan
P7 dengan K7	0,000 (P < 0,05)	Ada perbedaan

Tabel 4.3 menunjukkan adanya perbedaan rerata skoring kepadatan kolagen yang bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbandingan yang pertama diuji pada hari ke-3 dimana menunjukkan nilai p 0,030 (P < 0,05) sehingga kelompok perlakuan di hari ke-3 menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada perbandingan di hari ke-7 dengan nilai p 0,000 (p < 0,05).



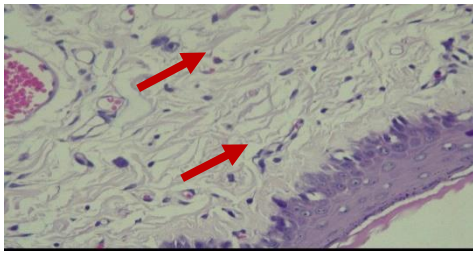
A



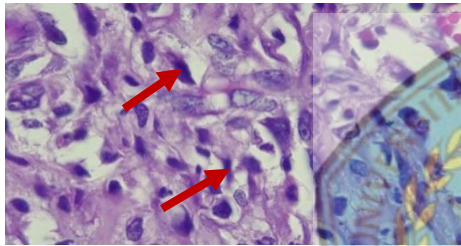
B

Gambar 4.1. Identifikasi kolagen pewarnaan *Hemoxilyn-Eosin* pada ulkus

traumatikus hari ke-3 pada perbesaran 1000x. Kelompok kontrol Asam Hialuronat 0,2% (**Gambar A**) dan kelompok perlakuan Ekstrak Daun 20% (**Gambar B**). Terlihat adanya kolagen (panah hitam).



A



B

Gambar 4.2. Identifikasi kolagen pewarnaan *Hemoxylin-Eosin* pada ulkus traumatikus hari ke-7 pada perbesaran 1000x. Kelompok kontrol Asam Hialuronat 0,2% (**Gambar A**) dan kelompok perlakuan Ekstrak Daun 20% (**Gambar B**). Terlihat adanya kolagen (panah hitam).

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan ulkus terjadi dalam 4 fase, yaitu fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Kolagen memberi integritas dan kekuatan untuk semua jaringan

serta memainkan peran penting terutama dalam proliferasi dan fase perbaikan remodeling).

Pengamatan serabut kolagen ulkus traumatikus penelitian ini dilakukan pada hari ke-3 dan hari ke-7, yang mana dimungkinkan pada hari ke-3 sedang terjadi fase inflamasi dan hari ke-7 sedang terjadi fase proliferasi. Dalam 2 fase penyembuhan tersebut, kolagen berperan sangat penting.

Kepadatan kolagen yang meningkat dapat dilihat pada data tabel 4.2 dimana dapat terlihat rerata skoring kepadatan kolagen meningkat pada hari ke 7 sehingga hal tersebut sesuai dengan teori *wound healing*. Pada Tabel 4.2 dapat dilihat bahwa pada hari ke-3 kelompok perlakuan mendapatkan hasil rata-rata lebih besar dari pada kelompok kontrol, demikian juga pada hari ke-7 kelompok perlakuan mendapatkan rata-rata lebih besar dari kelompok kontrol.

Berdasarkan perhitungan dan analisis data pada tabel 4.2 didapatkan bahwa ekstrak daun *Avicennia alba* 20% (kelompok perlakuan) memberikan pengaruh signifikan pada kenaikan rerata skoring kepadatan kolagen dari hari ke-3 sampai hari ke-7 pada dibandingkan dengan rerata skoring

pada hari ke-3 sampai hari ke-7 pada kelompok kontrol.

Hasil uji Mann Whitney pada tabel 4.3 menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan pada hari ke-3 dan hari ke-7 terdapat perbedaan bermakna dibandingkan pada kelompok kontrol. Dari berbagai analisis data tersebut, menyimpulkan bahwa ekstrak daun *Avicennia alba* 20% berpengaruh terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatikus dari kelompok perlakuan. Berdasarkan uraian diatas disimpulkan bahwa penggunaan ekstrak daun *Avicennia alba* 20% memberikan pengaruh yang sangat signifikan dikarenakan tingginya kandungan senyawa *fenolik* pada ekstrak daun *Avicennia alba*. Hasil uji fitokimia daun *Avicennia alba* mengandung senyawa *flavonoid*, *fenolik*, *saponin* dan *tanin*.

Efek anti bakteri, anti inflamasi, dan anti oksidan senyawa *fenolik*, *flavonoid*, *tannin*, dan *saponin* yang terkandung dalam daun api-api putih dapat berperan aktif dalam proses penyembuhan luka. Maka dengan penggunaan ekstrak daun *Avicennia alba* 20% dapat membentuk kepadatan serabut kolagen lebih baik pada penyembuhan ulkus traumatikus.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini membuktikan ekstrak daun mangrove *Avicennia alba* konsentrasi 20% berpengaruh terhadap kepadatan kolagen pada ulkus traumatikus.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang konsentrasi ekstrak daun *Avicennia alba* yang diaplikasikan agar dapat menemukan jumlah konsentrasi yang paling efektif dalam meningkatkan kepadatan kolagen pada ulkus traumatikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Glick, Michael. *Burcket's Oral Medicine* (12th ed). USA: *People Medical Publishing House*. 2015
2. Scully, Crispian. *Oral and Maxillofacial Medicine* (2nd ed). *Toroto: Chrchill Livingstore Elsevier*, 2008:130-133,181-185.
3. Paleri, V., Staines,K., Sloan,P., Douglas A., Wilson J. *Evaluation of Oral Ulceration in Primary Care*. *BMJ* 340 ,2010 : 1234-9.
4. Cawson R.A; Odell, E.W. 2008. *Essensital of Oral Pathology* (8th ed). Philadelphia: *Elsavier's Health Scienas Right Departement*, 2008:184-186.

5. Velnar, T., Bailey, T. and Smrkolj, V. *The Wound Healing Process : an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. The Journal of International Medical Research*, 2016; 37(5):1528–1542.
6. Yusuf, M.S. “Efektifitas Penggunaan Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dalam Proses Percepatan Penyembuhan Luka Setelah Pencabutan Gigi”. Skripsi: Universitas Hasanuddin. 2014.
7. Herawati, Y. Pemberian Oral Ekstrak Daun Pegagan (*Centella Asiatica*) Lebih Banyak Meningkatkan Jumlah Kolagen dan Menurunkan Ekspresi MMP-1 daripada Vitamin C pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar sinar UV-B. Tesis (M. Biomed): Universitas Udayana. 2014
8. Santoso, S. SPSS20 Pengolahan Data Statistik di Era Informasi. Jakarta : PT. Alex Media Komputindo. 2015
9. Fernandez, J. dan Arroyo, V., *Bacterial infections in cirrhosis: A growing problem with significant implications. Clinical Liver Disease*, 2013; 2: 102–105.
10. Wibowo, C. Pemanfaatan Pohon Api-Api (*Avicennia Spp*) Sebagai Bahan Pangan Dan Obat (*Utilization of Tree Species*) Api-Api (*Avicennia Spp*) as Materials for Food and Medicine. IPB, 2009:158–159.
11. Ciobotaru, E *Development of Improved Animals Models for the Study of Diabetes. INTECH Open Sciences*. 2013.
12. Krinke, Goerge, J. *The Laboratory Rats*. 1st ed. San Diego CA: Academic Press. 2010.
13. Lestari, P.S., Pertiwi, N.K.F.R. and Pradnyani, I.G.A.S. “Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Buah Adas (*Foeniculum vulgare Mill.*) Konsentrasi 50% Lebih Menurunkan Makrofag dan Neutrofil daripada Povidone Iodine Untuk Penyembuhan Radang Mukosa Mulut Tikus Putih Jantan”. *Bali Dental Journal*, 2017; 1(1).
14. Putri, R. R., Rachmi, F.H and Rejeki, S. “Pengaruh Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus Roseus*) Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Di Mukosa Oral”. *Journal Caninus Dentistry*, 2017 : 20–30.
15. Jusuf, Ahmad, A. *Histoteknik Dasar*. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2009.

