

Efektivitas Gel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas pada Penyembuhan Luka Pasca Gingivektomi

(Effectivity of Robusta Coffe Bean (*Coffea Canephora*) Extract Gel Against Fibroblast Enhancement on Post Gingivectomy Wound Healing)

Nailah Rahmadani¹, Melok Aris Wahyukundari², Happy Harmono³

¹ Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

² Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

³ Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

Abstrak

Gingivektomi merupakan suatu tindakan bedah yang ditujukan untuk mengeliminasi *pseudopocket* pada hiperplasi gingiva, dan juga untuk memperoleh estetika margin gingiva yang baik. Proses penyembuhan luka pasca gingivektomi membutuhkan waktu yang lama. Fibroblas merupakan sel yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Salah satu pemberian alternatif perawatan medikasi dengan pengaplikasian gel ekstrak biji kopi robusta yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan pada proses penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi dan konsentrasi optimal gel ekstrak biji kopi robusta dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas pada penyembuhan luka pasca gingivektomi. Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan sebanyak 32 ekor dibagi menjadi 4 kelompok. Semua tikus wistar jantan diberi perlakuan gingivektomi pada daerah gigi molar pertama mandibula sebelah kiri. Kelompok pertama sebagai kontrol negatif tidak diaplikasikan obat apapun, kelompok kedua diaplikasikan gel ekstrak kopi robusta 40%, kelompok ketiga diaplikasikan gel ekstrak kopi robusta 50%, dan kelompok keempat diaplikasikan gel ekstrak kopi robusta 60%. Pada hari ke-3 dan ke-7 hewan coba pada semua kelompok dilakukan dekaputasi untuk dilakukan pemeriksaan histologi sel fibroblas pada luka pasca gingivektomi. Hasil penelitian menunjukkan jumlah fibroblas yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif. Kelompok 40% dan 50% menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dari jumlah fibroblas pada hari ke-3 dan ke-7. Kesimpulannya gel ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) berpotensi untuk meningkatkan jumlah fibroblast pada penyembuhan luka pasca gingivektomi dengan konsentrasi efektif 40% dan 50%.

Kata kunci : Biji Kopi Robusta, Fibroblas, Gingivektomi

Abstract

*Gingivectomy is a surgical procedure aimed at eliminating pseudo pocket in gingival hyperplasia, and also to obtain a good gingival margin aesthetic. The process of wound healing after gingivectomy takes a long time. Fibroblasts are cells that takes an important role in the process of wound healing. One alternative treatment giving medication by applying Robusta coffee bean extract gel which acts as an anti-inflammatory and antioxidant in the wound healing process. The objective was to determine the potential and optimal concentration of Robusta coffee bean extract gel to increase the number of fibroblast cells in post-gingivectomy wound healing phase. This study used 32 male wistar rats were divided into 4 groups. All male wistar rats were treated with gingivectomy in the left mandibular first molar tooth area. The first group as a negative control did not apply any drug, the second group applied 40% robusta coffee extract gel, the third group applied 50% robusta coffee extract gel, and the fourth group 60% robusta coffee extract gel was applied. On the 3rd and 7th day, the experimental animals in all groups were decapitated to do a histological examination of fibroblasts in post-gingivectomy wounds phase. The result showed that applied robusta coffee extract gel present higher number of fibroblasts than the negative control group. The group of 40% dan 50% shows a significant difference of the number of fibroblasts on the 3rd and 7th day. The conclusion was robusta coffee bean extract (*Coffea canephora*) potential to increase the number of fibroblasts in wound healing phase after gingivectomy, with an effectivity concentration of 40% and 50%.*

Keywords: Fibroblasts, Gingivectomy, Robusta Coffee Beans

Korespondensi (Correspondence) : Nailah Rahmadani, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Alamat: Jalan Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto, Jember, Jawa Timur. Email: nailahrahmadani21@gmail.com

Penyakit gingiva adalah suatu keadaan patologis atau keadaan tidak normal dari gingiva, salah satu penyakit gingiva yang sering dijumpai adalah hiperplasia gingiva. Hiperplasia gingiva disebabkan oleh karena adanya proses inflamasi kronis pada gingivitis yang mengakibatkan adanya fibrosis dan proliferasi epitel berlebihan yang menyebabkan bentukan klinis gingiva membesar dan keras.¹

Gingivektomi merupakan suatu tindakan bedah yang ditujukan untuk mengeliminasi

pseudopocket pada hiperplasi gingiva, dan juga untuk memperoleh estetika margin gingiva yang baik. Setelah dilaksanakannya prosedur gingivektomi, maka luka dari daerah yang telah di gingivektomi diaplikasikan dengan *periodontal dressing* atau *periodontal pack*. *Periodontal dressing* merupakan bahan yang diaplikasikan pada daerah pembedahan untuk melindungi jaringan yang terluka agar terhindar dari infeksi dan dapat mengalami proses penyembuhan yang baik.¹

Periodontal dressing memiliki kandungan *zinc oxide eugenol* 40-50%. *Zinc oxide eugenol* yang terdapat pada *periodontal dressing* diketahui dapat menyebabkan adanya sensasi terbakar yang menyebabkan rasa tidak nyaman pada pasien, dapat memperlambat penyembuhan, dan nekrosis jaringan. Kandungan *tannic acid* pada *periodontal dressing* juga dapat memicu iritasi di jaringan sekitar, maka dari itu diperlukan adanya alternatif pengobatan lain yang dapat digunakan sebagai medikamen pasca gingivektomi.²

Fibroblas adalah sel dominan pada jaringan ikat yang berasal dari jaringan mesenkim yang berpengaruh dalam perbaikan jaringan ikat pada gingiva. Fibroblas adalah sel yang aktif pada jaringan ikat yang akan membentuk serat kolagen, retikuler, dan juga elastis. Sel fibroblas secara histologis mempunyai bentuk gepeng dengan nukleus yang berbentuk oval, dengan satu atau dua nukleolus, serta memiliki juluran sitoplasma.³

Kopi Robusta adalah salah satu jenis kopi yang banyak ditemukan di Indonesia. Jember merupakan salah satu kota sentra utama penghasil kopi Robusta dengan luas area perkebunan sebesar 7.004 Ha dengan produksi biji kopi sebanyak 2.742 ton per tahunnya. Kopi diketahui mengandung antiinflamasi yang dapat membantu proses penyembuhan luka, selain antiinflamasi kopi juga mengandung zat antioksidan yang lebih tinggi daripada buah dan sayuran lainnya.^{4,5}

Berdasarkan penelitian Kenisa menunjukkan bahwa ekstrak kopi robusta dalam sediaan salep dengan konsentrasi 45% terbukti efektif dalam meningkatkan fibroblas secara signifikan dalam penyembuhan luka sayatan pada punggung tikus belanda atau *guinea pig*.⁶ Pada penelitian yang lain dikatakan bahwa ekstrak kopi robusta dalam sediaan gel dengan konsentrasi 50% mampu menurunkan derajat inflamasi pada tikus yang diinduksi periodontitis.⁷ Berdasarkan uraian mengenai potensi biji kopi robusta di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas gel ekstrak kopi robusta 40%, 50% dan 60% terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas pada penyembuhan luka gingiva tikus wistar, sehingga dapat mengetahui konsentrasi gel ekstrak kopi robusta yang efektif yang dapat diaplikasikan pada luka pasca gingivektomi untuk menggantikan pemakaian *periodontal dressing* guna meminimalisir efek samping terhadap jaringan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *Experimental Laboratories* dengan rancangan penelitian *The Post Test Only Control Group Designs*. Variabel yang diteliti adalah

jumlah fibroblas pada penyembuhan luka pasca gingivektomi. Tikus wistar jantan 175-200 gr sebanyak 40 ekor, dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok konsentrasi 40% (K 40%), kelompok konsentrasi 50% (K 50%), dan kelompok konsentrasi 60% (K 60%). Semua kelompok dilakukan gingivektomi pada regio posterior kiri mandibula. Kelompok kontrol negatif tidak diberi aplikasi apapun pasca gingivektomi, kelompok perlakuan (K 40%, K 50%, K 60%) diberi aplikasi gel ekstrak biji kopi robusta sesuai dengan konsentrasi masing-masing. Setiap kelompok dibagi menjadi sub-kelompok hari ke-3 dan hari ke-7 yang akan didekaputasi pada hari ke-3 dan ke-7.

Pembuatan gel ekstrak biji kopi robusta

Gel ekstrak biji kopi robusta adalah ekstrak yang terbuat dari biji kopi robusta kering. Biji kopi robusta kering dibuat serbuk, kemudian dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% hingga diperoleh hasil ekstrak. Selanjutnya ekstrak biji kopi robusta tersebut dibuat sediaan gel dengan konsentrasi yang berbeda yaitu konsentrasi 40%, 50% dan 60% yang diberikan secara topikal pada sampel kelompok perlakuan.

Prosedur gingivektomi tikus wistar

Gingivektomi adalah pemotongan gingiva pada tikus *Wistar* jantan pada regio posterior kiri yang dilakukan pengukuran terlebih dahulu secara vertikal dan horizontal. Panjang vertikal ditentukan 0,05 mm dari koronal ke apikal. Panjang horizontal ditentukan dari lebar mesial gigi molar satu sampai distal gigi molar satu rahang bawah. Kemudian dilakukan pemotongan gingiva dengan menggunakan insersi blade scalpel no.11 menyudut sebesar 45° dengan permukaan gigi.

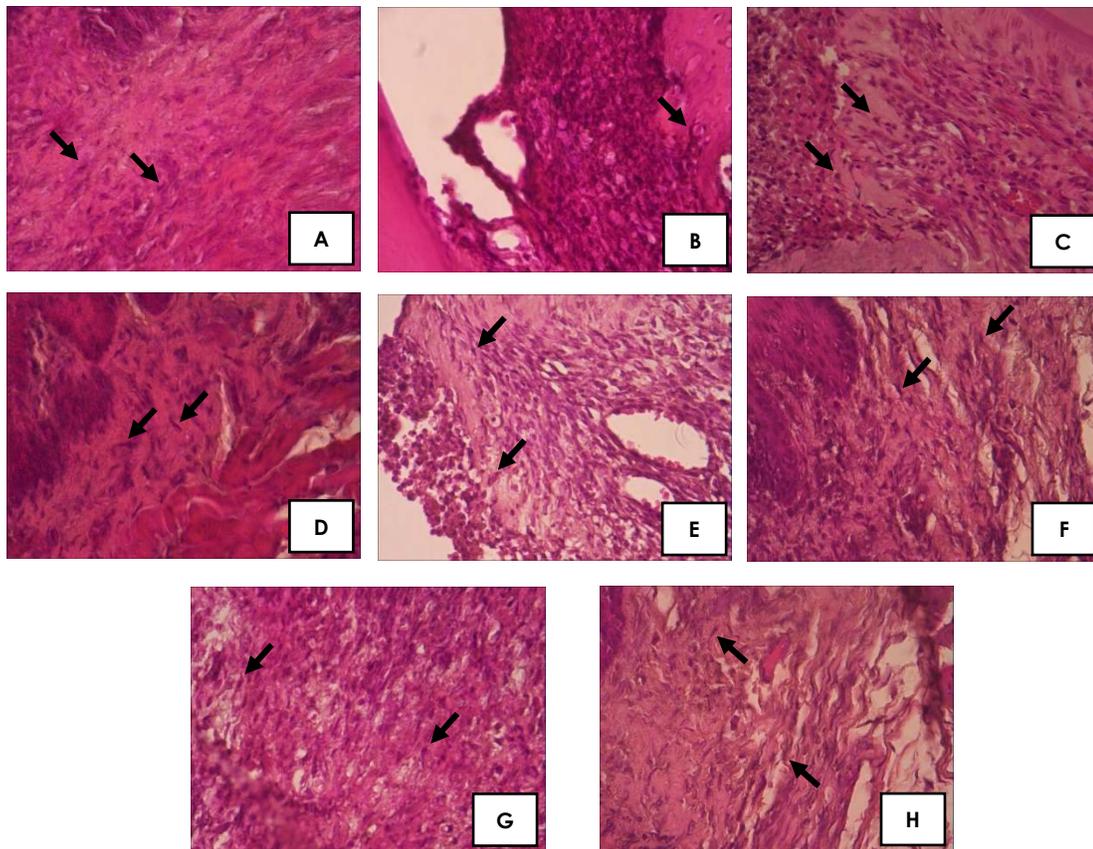
Perhitungan jumlah Sel Fibroblas

Sel fibroblas adalah sel yang berbentuk bulat oval dengan inti lonjong dan berwarna ungu tua dengan sitoplasma yang berwarna merah muda yang diamati secara histologi setelah prosedur gingivektomi pada tikus wistar jantan. Sel fibroblas pada preparat dihitung secara histologi menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 400x dengan pengecatan HE (Hemaktosilin-Eosin) dan dilakukan penghitungan pada 3 lapang pandang pada masing-masing sampel.

Setelah jumlah data sel fibroblas didapatkan, kemudian dilakukan penghitungan rata-rata jumlah fibroblas pada masing-masing kelompok penelitian. Selanjutnya data dianalisis dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* untuk menguji distribusi normalitas data. Selanjutnya dilakukan uji *Levene Test* untuk menguji homogenitas variasi populasi data. Apabila data

berdistribusi normal dan bersifat homogen maka dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) dan

dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.



Gambar 1. Sel fibroblas pasca gingivektomi dan pemberian gel ekstrak biji kopi robusta (perbesaran 400x)

panah hitam, sel fibroblast; A, kontrol negatif pada hari ke-3; B, kontrol negatif pada hari ke-7; C, pemberian gel ekstrak biji kopi robusta 40% pada hari ke-3; D, pemberian gel ekstrak biji kopi robusta 40% pada hari ke-7; E, pemberian gel ekstrak biji kopi robusta 50% pada hari ke-3; F, pemberian gel ekstrak biji kopi robusta 50% pada hari ke-7; G, pemberian gel ekstrak biji kopi robusta 60% pada hari ke-3; H, pemberian gel ekstrak biji kopi robusta 60% pada hari ke-7

Tabel 1. Sel fibroblas pasca gingivektomi dan pemberian gel ekstrak biji kopi robusta

Periode pengamatan	Kelompok	n	Sel fibroblas
Hari ke-3	K (-)	4	10,28 ± 1,89
	K 40%	4	14 ± 0,59
	K 50%	4	20,19 ± 1,54
	K 60%	3	14,25 ± 1,9
Hari ke-7	K (-)	3	12,33 ± 1,05
	K 40%	3	16,04 ± 2,64
	K 50%	4	25,9 ± 3,11
	K 60%	4	14,72 ± 1,18

Data yang disajikan merupakan nilai rata-rata dan simpangan baku; n, jumlah sampel; K (-), kontrol negatif, tanpa pemberian gel ekstrak biji kopi robusta setelah gingivektomi; K40%, kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak biji kopi robusta konsentrasi 40% setelah gingivektomi; K50%, kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak biji kopi robusta konsentrasi 50% setelah gingivektomi; K60%, kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak biji kopi robusta konsentrasi 60% setelah gingivektomi

HASIL

Hasil penelitian didapatkan gambaran histologis sel fibroblas pada hari ke-3 dan hari ke-7 (Gambar 1). Data penelitian yang telah diperoleh berupa rata-rata jumlah fibroblas pada tiap kelompok selanjutnya dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk*, kemudian dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene*. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan ragam dari data yang diperoleh adalah homogen ($p > 0,05$). Data yang berdistribusi normal dan homogen selanjutnya akan dilakukan uji *One-Way Anova* untuk ada atau tidaknya perbedaan rata-rata jumlah fibroblas pada seluruh kelompok. Hasil yang didapatkan dari uji *One Way Anova* adalah sebesar 0,000 ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada seluruh kelompok. Selanjutnya dilakukan uji lanjutan berupa uji *Least Significant Difference (LSD)* untuk mengetahui besarnya perbedaan pada tiap-tiap kelompok untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing kelompok.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data hasil pengamatan menunjukkan bahwa pada hari ke-3 setelah terjadinya luka telah timbul peradangan pada jaringan sekitar luka. Pada data hari ke-7 terjadi peningkatan jumlah sel fibroblas. Hal ini sesuai dengan teori bahwa sel fibroblas akan mulai muncul secara bermakna pada hari ke-3 setelah terjadinya luka dan akan terus meningkat dan mencapai puncaknya pada hari ke-7.⁸

Sesaat setelah terjadinya luka pada gingiva jaringan sekitar akan merespon jejas tersebut dengan adanya proses inflamasi. Fase pertama dari fase inflamasi adalah fase koagulasi dan hemostasis yang bertujuan untuk menahan mikroorganisme agar tidak menyebar ke jaringan yang lebih dalam, selain itu fase ini juga bertujuan untuk menyediakan matriks yang nantinya akan menjembatani migrasi sel-sel yang berperan dalam penyembuhan jaringan. Pada fase koagulasi akan terbentuk *blood clot* pada daerah luka. *Blood clot* terdiri dari platelet, sitoplasma dari platelet mengandung berbagai macam *growth factor* diantaranya adalah PDGF dan TGF- β yang akan memicu aktivasi sel fibroblast.⁹

Fase selanjutnya adalah fase inflamasi, fase ini terjadi setelah fase koagulasi dan hemostasis. Fase ini didahului oleh adanya migrasi dari sel neutrofil ke daerah luka. Neutrofil akan melakukan fagositosis terhadap bakteri, benda asing, maupun jaringan yang rusak dengan cara melepaskan enzim proteolitik dan juga spesi oksigen reaktif.¹⁰

Setelah fase inflamasi selesai, akan berlangsung fase proliferasi pada hari ke-3 yang

ditandai oleh adanya migrasi sel fibroblas ke daerah luka yang di stimulasi oleh TGF- β dan PDGF. Setelah terjadinya luka, akan terbentuk suatu jaringan ikat yang kaya akan pemuluh darah yang disebut dengan jaringan granulasi.¹¹ Jaringan granulasi akan terbentuk dan akan nampak adanya fibroblas secara bermakna pada hari ke-3 dan akan terus bertambah hingga mencapai puncaknya pada hari ke-7.⁸ Maka dari itu berdasarkan hasil penelitian, jumlah fibroblas pada hari subkelompok hari ke-3 telah nampak dan jumlahnya meningkat pada subkelompok hari ke-7.

Gel ekstrak biji kopi robusta dengan konsentrasi 40% telah memiliki efek terapeutik pada penyembuhan luka dengan indikasi adanya peningkatan fibroblas jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Terjadi peningkatan jumlah fibroblast pada subkelompok hari ke-7, hal ini terjadi karena dikarenakan pada hari ke-7 fase penyembuhan luka akan memasuki fase remodeling yang terjadi *overlapping* dengan fase proliferasi. Pada fase remodeling akan tampak jumlah sel fibroblas yang lebih sedikit, dan matriks jaringan yang lebih banyak dikarenakan adanya proses normal dari pembentukan serat-serat kolagen tersebut.¹²

Konsentrasi 50% ini juga memberikan efek terapeutik pada penelitian kali ini. Pada kelompok konsentrasi 50%, jumlah fibroblas meningkat pada hari ke-7, hal ini disebabkan karena pada hari ke-7 masih berlangsung adanya proliferasi dari fibroblas yang akan mencapai puncak proliferasinya pada hari ke-7. Jumlah fibroblas hari ke-7 pada kelompok konsentrasi 50% lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok konsentrasi 40%, kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan respon host dari sampel pada kedua kelompok tersebut sehingga jumlah fibroblas kelompok konsentrasi 50% lebih tinggi dimungkinkan karena kemampuan fibroblas untuk menghasilkan serat-serat kolagen lebih rendah dibandingkan kelompok konsentrasi 40%.¹²

Gel ekstrak biji kopi robusta konsentrasi 60% menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Namun kelompok konsentrasi 60% menunjukkan penurunan jumlah sel fibroblas pada hari ke-3 maupun hari ke-7. Hal ini dapat disebabkan karena adanya keterbatasan sel untuk berproliferasi. Pada jaringan yang stabil, jaringan akan mempunyai kapasitas untuk melakukan regenerasi setelah adanya jejas. Pada kelompok 60%, diduga fibroblas telah mencapai kapasitasnya untuk berproliferasi. Selain itu adanya "*Ceiling Effect*" dari obat juga dapat mempengaruhi hal ini. *Ceiling Effect* adalah titik dimana ketika dosis obat yang diberikan sudah mencapai maksimum, peningkatan dosis ini tidak lagi dapat memberikan peningkatan efek terapi,

namun kemungkinan dapat menyebabkan meningkatnya efek samping.

Gel ekstrak biji kopi robusta memberikan dampak yang bermakna pada penyembuhan luka pasca gingivektomi yang mana hal ini sesuai dengan teori yang mendukung adanya penelitian ini bahwa adanya zat aktif yang pada kopi robusta dapat mempercepat proses penyembuhan luka.¹⁷ Hal ini terjadi karena pada kopi robusta terkandung beberapa senyawa aktif diantaranya adalah flavonoid, alkaloid, dan asam klorogenat. Zat-zat aktif tersebut memiliki fungsi sebagai antiinflamasi dan juga berperan sebagai antioksidan yang berperan dalam proses penyembuhan luka.¹³

Flavonoid dan fenol merupakan salah satu zat aktif yang terkandung dalam biji kopi robusta. Flavonoid dan fenol bertindak sebagai senyawa antiinflamasi. Flavonoid dan fenol bekerja sebagai antiinflamasi dengan menurunkan permeabilitas kapiler, menghambat metabolisme dari asam arakidonat dan juga menghambat sekresi enzim dan membrane lisosom yang akan menutup jalur siklooksigenase sehingga agen inflamatori akan menurun.¹⁴

Selain sebagai antiinflamasi terdapat pula zat aktif pada kopi yang berperan sebagai antioksidan, yaitu diantaranya adalah asam klorogenat dan asam kafeat. Asam klorogenat dan asam kafeat berfungsi sebagai penetralisir *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dipelakan oleh PMN saat terjadinya perlukaan, dimana jika ROS berlebihan akan menyebabkan stress oksidatif yang dapat memicu adanya kerusakan sel.¹⁵ Sifat antioksidan pada zat aktif yang terkandung dalam kopi robusta juga berperan dalam menstimulasi *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) yang merupakan kemoatraktan untuk menstimulasi *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan juga makrofag. Sehingga adanya zat aktif ini akan mempercepat sintesis matriks kolagen oleh fibroblas yang akan mempercepat penyembuhan luka.¹⁶

Polifenol dapat berperan sebagai antioksidan kuat dan juga dapat melindungi jaringan dari kerusakan biologis akibat adanya radikal bebas.⁸ Polifenol bekerja dengan mencegah peningkatan produksi sitokin inflamasi oleh sel makrofag dan limfosit yang teraktivasi oleh radikal bebas. Polifenol juga dapat berperan menurunkan histamin, bradikinin, dan leukotrin yang dapat menurunkan aktivitas komplemen.⁶

Hasil pembahasan diatas dapat dikatakan bahwa gel ekstrak biji kopi robusta merupakan alternatif perawatan medikasi yang bersifat sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas pada luka pasca gingivektomi dengan konsentrasi optimal 50%. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa konsentrasi optimal pemberian salep ekstrak biji kopi robusta untuk

penyembuhan luka adalah 45%. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa konsentrasi optimal pemberian gel ekstrak biji kopi robusta untuk terapi periodontitis adalah 50%.⁶

Kesimpulan dari penelitian ini adalah gel ekstrak biji kopi robusta merupakan alternatif perawatan medikasi yang dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas pada luka pasca gingivektomi dengan konsentrasi efektif 40% dan 50%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Newman MG., Takei H., Klokkevold PR and Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book. Elsevier Health Sciences. 2019
2. Ardana M., Aeyani V., Ibrahim A. Formulasi dan Optimasi Gel HPMC (*Hidroxy Propyl Methyl Celulose*) dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. Samarinda: Laboratorium Penelitian dan Pengembangan FARMAKA TROPIS, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman. 2015.
3. Eming SA., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Trans Med*, 2014; 6(256).
4. Purwaningsih NV. Perbandingan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Minum Kopi. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 2017; 1(1): 61-66.
5. Rahardjo P. *Berkebun Kopi*. Jakarta: Penebar Swadaya. 2017.
6. Hutomo S., Suryanto Y., Heni S., Pyhm AR., Mahaswara DC. *Eksresi Caspase-3 pada Sel Epitel Rongga Mulut (KB Cell Line) setelah Paparan Ekstrak Kopi*. Jurnal. Yogyakarta: Universitas Kristen Duta Wacana – Fakultas Kedokteran. 2016.
7. Eming SA., Wynn TA., & Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*, 2017; 356(6342): 1026-30.
8. Fazal SS., Singla RK. Review on the Pharmacognostical and Pharmacological Characterization of *Apiumgraveolens* Linn. *IndGlob J.PharmaScience*, 2012; 2(1): 36-42.
9. Cockerham LG. *Basic environmental toxicology*. Routledge. 2018.
10. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*, 2016; 73(20): 3861-85.

11. Payadnya IPPA., Jayantika IGANT. *Panduan Penelitian Eksperimen Beserta Analisis Statistika dengan SPSS*. Deepublish. 2018.
12. Suryanto E., dan Wehantouw F. Aktivitas penangkap radikal bebas dari ekstrak fenolik daun sukun (*Artocarpus altilis* F.) *Chemistry Progress*, 2019; 2(1).
13. Syamsuni. *Farmasetika Dasar Dan Hitungan Farmasi*, Jakarta: EGC. 2006.
14. David K., Heather O. *Wound Care Canada: The Basic Principles of Wound Healing*. 2013.
15. Nofikasari I., Rufaida A., Aqmarina CD., Failasofia, Fauzia AR., Handajani, J. Efek Aplikasi Gel Ekstrak Pandan Wangi terhadap penyembuhan Luka Gingiva, *Maj Ked Gi Ind.*, 2016.; 2(2): 53-9.
16. Anthony A., Paparo AA., Leeson CR., Leeson TS., Koespati S., Thomas S., Roland C., *Buku Ajar Histologi Ed. 5*. Jakarta: EGC. 2017.