

Efek Pemberian Gel Ekstrak Biji Kacang Hijau Konsentrasi 10% (*Vigna Radiata L.*) Terhadap Penyembuhan Ulser Traumatik Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*)

(Effect of Mung Beans (*Vigna Radiata L.*) Seed Extract Gel with 10 % Concentration on Traumatic Ulcer Healing in Male Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*))

Della Faiqotul Fitri¹, Ayu Mashartini Prihanti², Leni Rokhma Dewi²

¹ Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

² Bagian Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstrak

Ulserasi mukosa rongga mulut merupakan hilangnya lapisan epitelium hingga melebihi membrane basalis dan dapat mengenai lamina propria. Salah satu penyebab ulserasi yang paling sering adalah trauma. Trauma bisa berupa trauma fisik ataupun mekanik. Pengobatan dibutuhkan untuk mengurangi inflamasi, mempercepat penyembuhan lesi, dan mencegah masuknya mikroorganisme melalui lesi. Biji kacang hijau berkhasiat untuk meningkatkan pembentukan serabut kolagen, menginisiasi fibroblas dan meningkatkan *tensile strength* pada suatu luka. Kemampuan tersebut diperoleh dari kandungan kimia berupa flavonoid, alkaloid, terpenoid, vitamin A, vitamin C, kalsium, dan zat besi. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efek pemberian gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% terhadap penyembuhan ulser traumatik pada tikus wistar jantan. 27 ekor tikus yang dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri atas kelompok kontrol negatif (tanpa diberi apapun), kelompok perlakuan (diberi gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% secara topikal), dan kelompok kontrol positif (diberi gel *Aloe vera* secara topikal) dibuat ulser pada mukosa bukal kanan dengan menggunakan *punch biopsy* berdiameter 4 mm dengan kedalaman ± 1 mm. Pemberian perlakuan dilakukan dua kali sehari dan pengukuran diameter ulser dengan meletakkan probe periodontal di diameter ulser terpanjang secara horizontal atau vertikal dilakukan setiap hari hingga ulser sembuh. Waktu penyembuhan dan penurunan diameter ulser pada kelompok perlakuan lebih cepat daripada kelompok kontrol negatif dan terjadi pada hari kesembilan. Kesimpulannya gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% memberikan efek dalam mempercepat penyembuhan ulser traumatik.

Kata Kunci: Gel ekstrak biji kacang hijau, Ulser traumatik, Waktu penyembuhan diameter ulser

Abstract

Oral mucosa ulceration is the loss of the epithelial layer beyond the basement membrane and can affect the lamina propria. One of the most common causes of ulceration is trauma. Trauma can be physical or mechanical trauma. Treatment is needed to reduce inflammation, accelerate lesion healing, and prevent the entry of microorganisms through the lesion. Mung bean seeds are efficacious for increasing the formation of collagen fibers, initiating fibroblasts and increasing the tensile strength of a wound. This ability is obtained from the chemical content in the form of flavonoids, alkaloids, terpenoids, vitamin A, vitamin C, calcium, and iron. The purpose of the study was to determine the effect of giving 10% mung bean seed extract gel on healing of traumatic ulcers in male wistar rats. 27 rats were divided into 3 groups consisting of a negative control group (without being given anything), a treatment group (administered with 10% mung bean seed extract gel topically), and a positive control group (administered with *Aloe vera* gel topically). On the right buccal mucosa using a *punch biopsy* with a diameter of 4 mm with a depth of ± 1 mm. The treatment was given twice a day and the measurement of the diameter of the ulcer by placing a periodontal probe on the diameter of the longest ulcer horizontally or vertically was carried out every day until the ulcer healed. The healing time and the decrease in ulcer diameter in the treatment group were faster than the negative control group and occurred on the ninth day. In conclusion, mung bean seed extract gel with a concentration of 10% has an effect in accelerating the healing of traumatic ulcers.

Keywords: Healing time of ulcer diameter, Mung bean seed extract gel, Traumatic ulcer

Korespondensi (Correspondence) : Ayu Mashartini Prihanti, Bagian Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Jl. Kalimantan No 37, Jember, Indonesia, Email: ayumashartini@gmail.com

Ulserasi mukosa rongga mulut merupakan hilangnya lapisan epitelium hingga melebihi membrane basalis dan dapat mengenai lamina propria¹. Salah satu penyebab ulserasi yang paling sering adalah trauma. Ulser traumatik merupakan salah satu lesi pada mukosa mulut yang sering terjadi². Prevalensi ulser traumatik cukup tinggi dibandingkan dibandingkan dengan lesi mulut lainnya. Pada tahun Pada tahun 2003 penelitian yang dilakukan oleh Castellanos, dkk. menunjukkan prevalensi ulser traumatik sebesar 40,24% terhadap 1000 orang di Meksiko serta dalam penelitian Cebeci, dkk. pada tahun 2005 di Turki menunjukkan prevalensi ulser traumatik sebesar 30,47%. Selain itu, terdapat prevalensi terjadinya ulser sebesar 41,08% dari 2945 pasien di King Hussein Medical Center Jordania dengan urutan 3 tertinggi yaitu *Recurrent Aphthous Stomatitis*, ulser karena infeksi, dan ulser traumatik^{3,4}. Di

Indonesia sendiri pernah dilakukan penelitian tentang jumlah pasien yang dirawat di Klinik *Oral Medicine* Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada bulan Maret sampai November 2016. Penelitian tersebut didapatkan data bahwa prevalensi ulser traumatik sebesar 6,5% dari 766 pasien⁵. Penelitian yang dilakukan pada pasien RSGM FKG Universitas Mahasarawati menyatakan bahwa ulser yang disebabkan trauma tergigit sebesar 64,7%⁶. Penyebab adanya ulser traumatik bisa karena trauma fisik maupun mekanik. Contoh trauma fisik seperti restorasi gigi yang tajam yang mengenai mukosa rongga mulut dan bagian pada perangkat ortodontik yang cukup tajam. Ulser traumatik bisa disebabkan oleh bahan kimia seperti obat aspirin^{1,7}. Adanya faktor iatrogenik seperti pengaplikasian etsa gigi dan pemutihan gigi vital yang mengenai mukosa rongga mulut

serta penggunaan hidrogen peroksida dalam prosedur perawatan endodontik juga bisa menyebabkan ulser traumatik¹.

Patogenesis ulser traumatik terdiri dari 4 tahapan yaitu hemostatis, inflamasi, proliferasi dan maturasi/remodeling. Tahapan hemostatis diawali setelah terjadi trauma pada mukosa rongga mulut. Pada tahapan ini terjadi proses vasokonstriksi pembuluh darah dan agregasi platelet. Tahapan berikutnya adalah inflamasi yang berperan dalam proses netralisasi dan eliminasi agen baik agen penyerang maupun penghancuran jaringan nekrotik^{8,9}. Tahapan selanjutnya adalah tahapan proliferasi. Komponen utamanya adalah sel fibroblas yang dapat memperbaiki sel yang rusak. Fibroblas berasal dari sel – sel mesenkim lokal yang pertumbuhannya disebabkan oleh adanya sitokin yang diproduksi oleh makrofag, dan faktor infeksi mikroba. Fibroblas menjadi elemen utama dalam pembentukan jaringan pada proses pembentukan protein struktural. Tahapan maturasi/remodeling merupakan tahapan setelah proliferasi yang terjadi pada hari ke 21-365 hari. Tahapan ini menghasilkan kolagen dan matriks ekstraseluler^{8,10,11}.

Penatalaksanaan ulser traumatik dapat dilakukan dengan terapi kausatif yaitu menghilangkan faktor etiologi. Ulser traumatik biasanya dapat sembuh dalam beberapa hari apabila penyebabnya dihilangkan, namun jika trauma terjadi berulang dan tidak segera diatasi, maka ulser bisa bertambah parah. Pasien akan mengeluhkan rasa tidak nyaman, sakit ketika makan, dan kesulitan untuk berbicara ketika ulser muncul. Oleh karena itu dilakukan terapi untuk mengurangi inflamasi, mempercepat penyembuhan lesi, dan mencegah masuknya mikroorganisme melalui lesi^{2,3,5}.

Bahan alami yang diduga dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk ulser traumatik adalah biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.). Indonesia merupakan negara penghasil kacang hijau terbesar ke empat di dunia setelah India, Thailand, dan China dengan hasil luas panen sekitar 300.000 ha/tahun. Kabupaten Jember merupakan kabupaten dengan tingkat produksi kacang hijau yang tinggi di Provinsi Jawa Timur dengan luas panen 21,7 ha pada tahun 2017^{12,13}. Biji kacang hijau memiliki kandungan yang terdiri dari senyawa golongan flavonoid, terpenoid, dan alkaloid. Biji kacang hijau juga memiliki kandungan nutrisi yang kaya akan protein, asam lemak linoleat, asam lemak oleat, vitamin A, vitamin B1 (thiamin), vitamin B2 (riboflavin), vitamin B3 (niasin), vitamin B6 (piridoksin), vitamin C, beberapa mineral seperti besi, fosfor, kalsium, natrium, dan kalium¹⁴. Flavonoid dapat meningkatkan pembentukan serabut kolagen sehingga luka akan cepat menutup dan sembuh. Sedangkan alkaloid dapat menginisiasi fibroblas menuju daerah luka sehingga proses penutupan luka akan semakin cepat. Terpenoid yang merupakan senyawa metabolit sekunder memiliki aktivitas antimikroba sehingga dapat memicu pertumbuhan jaringan epitel pada jaringan luka, meningkatkan tensile strenght, dan sintesis kolagen. Kandungan beberapa vitamin seperti vitamin A dapat

meningkatkan berbagai aspek penyembuhan luka melalui sintesis kolagen, epitelisasi dan fibroplasia serta vitamin C yang dapat membantu dalam proses sintesis kolagen. Selain vitamin, mineral juga berperan dalam proses penyembuhan luka. Diantaranya adalah kalsium yang berperan dalam mengendalikan pembekuan darah dan zat besi sebagai kofaktor untuk sintesis kolagen^{15,16,17}.

Dalam penelitian sebelumnya yang bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi gel kacang hijau pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) dengan konsentrasi gel kacang hijau (5 %, 7,5 % dan 10 %), tanpa ekstrak (kontrol negatif) serta kontrol positif (obat antiseptik topikal). Hasil persentase perhitungan dari pengurangan perubahan diameter pada luka sayat diperoleh hasil bahwa gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% lebih cepat mengalami masa penyembuhan daripada gel ekstrak biji kacang hijau dengan konsentrasi lebih rendah sehingga didapatkan kesimpulan bahwa konsentrasi yang efektif dalam penyembuhan luka adalah 10%¹⁸. Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dibahas, maka penulis bermaksud untuk melakukan penelitian eksperimental laboratoris untuk mengetahui efek pemberian gel ekstrak biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) sebagai obat topikal ulser traumatik pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan menggunakan konsentrasi 10% secara *in vivo*.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris *in vivo* pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang sebelumnya dilakukan pengurusan *ethical clearance* Nomor 1216/UN25.8/KEPK/ DL/ 2021 di Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, identifikasi tanaman biji kacang hijau (*Vigna radiata* L.) di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember, pembuatan ekstrak biji kacang hijau di Laboratorium Bioscience Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, dan pembuatan sediaan gel di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember. Sampel yang digunakan adalah 27 ekor tikus yang dibuat ulser pada mukosa bukal kanan dengan menggunakan *punch biopsy* berdiameter 4 mm dan dilanjutkan disayat dengan scalpel dengan kedalaman ± 1 mm, kemudian ditunggu 24 jam. Kelompok terdiri atas kelompok kontrol negatif (tidak diberi perlakuan apapun), kelompok perlakuan (diberi gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% secara topikal), dan kelompok kontrol positif (diberi gel Aloe vera secara topikal). Pemberian perlakuan dilakukan dua kali sehari dan pengukuran diameter ulser dengan meletakkan probe periodontal di diameter ulser terpanjang secara horizontal atau vertikal kemudian ditandai dan diukur dengan jangka sorong digital dilakukan setiap hari hingga ulser

sembuh. Setelah itu waktu penyembuhan dan diameter ulser dihitung dan dianalisis.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, rata-rata diameter ulser pada masing-masing kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan, dan kontrol positif perharinya ditampilkan pada Gambar 1. Dari grafik rata-rata diameter ulser tersebut menunjukkan adanya penurunan ukuran diameter lesi setiap harinya pada semua kelompok. Grafik tersebut juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu penyembuhan pada setiap kelompok, kelompok kontrol positif mengalami penyembuhan paling cepat yaitu 8 hari, kelompok perlakuan selama 9 hari dan kelompok kontrol negatif mengalami penyembuhan paling akhir yaitu selama 11 hari.

Data yang diperoleh kemudian diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk* didapatkan hasil analisis waktu sembuh menunjukkan data berdistribusi normal dengan nilai signifikan (p)>0,05 dan dilanjutkan dengan uji homogenitas. Hasil uji homogenitas menunjukkan nilai signifikan (p)>0,05 sehingga data homogen. Data dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dan uji *LSD*. Berdasarkan uji tersebut diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif. Sedangkan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan tikus wistar jantan sebagai hewan coba berjumlah 27 ekor. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif tanpa diberi perlakuan apapun, kelompok perlakuan diberi gel ekstrak biji kacang hijau secara topikal, dan kelompok kontrol positif diberi Gel *Aloe vera* secara topikal. Ulser traumatik yang dibuat pada mukosa bukal kanan hewan coba dengan menggunakan punch biopsy berdiameter 4 mm dengan kedalaman ±1mm diyakini sudah mencapai sub epitel, tetapi belum mencapai otot (submukosa) ¹⁹.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa ulser traumatik dari tiap-tiap kelompok mengalami waktu penyembuhan yang berbeda. Kelompok kontrol positif yang diberi gel ekstrak *Aloe vera* secara topikal mengalami waktu penyembuhan yang lebih cepat dibanding kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan yaitu pada hari kedelapan yang diamati dari

diameter ulser traumatik sebesar 0 mm. Hal tersebut karena ekstrak gel *Aloe vera* memiliki beberapa kandungan seperti: *sodium hyaluronate* yang berguna untuk meningkatkan hidrasi jaringan, sehingga dapat melembabkan luka, *glycyrrhetic acid* dapat mengurangi pembengkakan dan rasa nyeri ²⁰.

Kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% mengalami waktu penyembuhan yang lebih cepat dari kontrol negatif yaitu selama 9 hari. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% sudah memiliki potensi dalam menyembuhkan ulser traumatik dan lebih efektif apabila dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal tersebut karena berbagai kandungan yang ada pada biji kacang hijau seperti flavonoid yang telah terbukti dapat meningkatkan IL-2 dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel CD4+, yang akan menyebabkan sel Th1 teraktivasi. Sel Th1 yang telah teraktivasi akan mempengaruhi SMAF (*Spesific Makrofaq Activating Factor*), seperti IFN-γ. IFN-γ (*Interferon-γ*) akan mengaktifkan makrofag, sehingga makrofag akan mengalami peningkatan aktivitas. Flavonoid juga memiliki mekanisme kerja dengan cara mengaktifkan sel NK untuk merangsang produksi IFN-γ. IFN-γ (*Interferon-γ*) merupakan sitokin utama MAC (*Macrophage Activating Cytokine*) yang akan mengaktifkan makrofag ²¹. Adanya makrofag berperan dalam proses fagositosis, melepaskan *growth factors* dan sitokin yang menarik sel-sel yang berperan dalam fase proliferasi ke lokasi luka serta menstimulasi sel-sel yang berperan dalam proses reepitelisasi luka dan matriks ekstraseluler ²². Selain itu, flavonoid dapat meningkatkan proses biosintesis asam mukopolisakarida dari jaringan ikat sehingga menyebabkan peningkatan pembentukan serabut kolagen sehingga luka akan cepat menutup dan sembuh ¹⁵, alkaloid berperan dalam merangsang pembentukan prekursor fibroblas. Perangsangan fibroblas akan meningkatkan sekresi fibroblas dimana fibroblas berperan dalam penutupan luka ²³. Semakin banyak senyawa fibroblas dalam suatu jaringan maka berbanding lurus dengan sintesis kolagen sehingga proses penutupan luka akan semakin cepat. Terpenoid yang merupakan senyawa metabolit sekunder memiliki aktivitas antimikroba sehingga dapat memicu pertumbuhan jaringan epitel pada jaringan luka, meningkatkan *tensile strenght*, dan sintesis kolagen ^{16,24}.

Tabel 1. Rata-rata diameter ulser

Kelompok	Observasi hari ke-										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
K(-)	3.96	3.75	3.65	3.50	3.30	3.10	3.00	2.50	2.25	1.20	0
Perlakuan	3.90	3.10	3.04	2.50	2.10	1.45	0.65	0.41	0		
K(+)	3.90	2.90	2.45	2.00	1.75	1.30	0.50	0			

Kandungan beberapa vitamin pada biji kacang hijau, seperti vitamin A dapat meningkatkan berbagai aspek penyembuhan luka melalui sintesis kolagen, epitelisasi dan fibroplasia. Vitamin A mampu meningkatkan jumlah monosit dan makrofag di daerah luka²⁵. Vitamin C yang dapat membantu dalam proses sintesis kolagen dan memfasilitasi penyembuhan luka karena vitamin C bekerja sebagai kofaktor pada proses hidroksilasi sehingga mengaktifkan prolil hidroksilase untuk mengubah prokolagen menjadi kolagen^{26,27}.

Terdapat reseptor tirosin kinase (RTK) merupakan reseptor yang bertugas untuk berbagai respon seluler, terutama yang terkait dengan pertumbuhan dan perkembangan sel. Reseptor ini berespon terhadap berbagai ligan seperti : berbagai faktor pertumbuhan seperti : endotel vaskuler, trombosit, fibroblast, epidermis, serta faktor pemicu kolonisasi makrofag²⁸. Selain vitamin, mineral juga berperan dalam proses penyembuhan luka. *Channel-linked receptor* (juga disebut sebagai *ligand-gated ion channel*) yang memiliki fungsi reseptor dapat berinteraksi dengan adanya kandungan suatu zat menyebabkan masuknya ion-ion kalsium sehingga kalsium dapat berperan dalam mengendalikan pembekuan darah karena kalsium membentuk protrombin converting complex yang akan mengubah protrombin menjadi trombin^{25,29}. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan zat besi sebagai kofaktor untuk sintesis kolagen. Pada penyembuhan luka, defisiensi zat besi dapat menyebabkan penurunan kekuatan tarik dan sintesis kolagen pada fase proliferasi.

Pelarut etanol yang digunakan dapat menembus semua jaringan tanaman untuk menarik senyawa aktif keluar dari jaringan sel bahan. Etanol dapat melarutkan senyawa organik yang ada pada sampel, baik senyawa polar maupun senyawa non polar, sehingga senyawa-senyawa kimia aktif dapat terlarut dalam pelarut. Dalam biji kacang hijau juga terdapat zat antigi yang berupa asam fitat yang bisa berikatan dengan mineral seperti kalsium dan zat besi. Adanya ikatan tersebut menyebabkan pembentukan senyawa kompleks sehingga penyerapan mineral menurun^{30,31}.

Terdapat perbedaan konsistensi dari gel biji kacang hijau dan Gel *Aloe vera*. Gel *Aloe vera* memiliki konsistensi yang lebih kental daripada gel ekstrak biji kacang hijau sehingga daya lekat Gel *Aloe vera* pada mukosa oral lebih lama dan dapat memberikan efek terapi yang lebih lama.

Berdasarkan penelitian ini, didapatkan bahwa gel ekstrak biji kacang hijau konsentrasi 10% memiliki efek dalam mempercepat penyembuhan ulser traumatik dibandingkan dengan kontrol negatif sehingga hipotesis diterima dan terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan dan kontrol positif. Meskipun waktu penyembuhan antara kelompok perlakuan dan kontrol positif berbeda, tidak terdapat perbedaan yang bermakna menunjukkan bahwa keduanya memiliki efek yang tidak jauh berbeda dalam mempercepat penyembuhan ulser trauma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi., Sciubba., Jordan. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations 7thEd. California: Elsevier. 2017.
2. Apriasari, M. L. 2012. The Management of Chronic Traumatic Ulcer in Oral Cavity. *Dental Journal*. 45(2): 68-72.
3. Anindita, P.S., Hutagalung, B., Manoppo, S.K.P. 2013. Gambaran Ulser Traumatik pada Mahasiswa Pengguna Alat Ortodontik Cekat di Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. *Jurnal e-GiGi*. 1(2): 1-9.
4. Muhaidat., Zuhair., Rodan, E.R. 2013. Prevalence of Oral Ulceration Amon Jordanian People. *Pakistan Oral & Dental Journal*. 33(1)
5. Asmara, D. T. 2019. Pengaruh Ekstrak Kecambah Kacang Hijau (*Vigna radiata* (L) R. Wilczek) pada Pertumbuhan Planlet Anggrek Macan (*Grammatophyllum scriptum* (Lindl) Bl.) Secara In Vitro. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang.
6. Trisutrisna, R. S. 2015. Prevalensi Pasien yang Menderita Traumatik Ulser di RSGM Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati Periode April 2014-Juni 2015. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati.
7. Fadhila, F. N., S. Isodara. K., Nafi'ah. 2018. Efektivitas Pemberian Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Ulser Traumatikus *Rattus norvegicus* Strain Wistar. *Jurnal Kedokteran Gigi*. 12(2).
8. Lee dan Grossman. 2008. *Complications in Foot and Ankle Surgery: Management Strategies*. Switzerland: Springer International.
9. Hidayati, F., Agusmawanti, P., Firdausy, M. D. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var. *Rubrum*) Terhadap Jumlah Sel Makrofag Ulser Traumatikus Mukosa Mulut Akibat Bahan Kimiawi Penelitian In Vivo Pada *Rattus norvegicus*. *Odonto Dental Journal*. 2(1).
10. Nanci, A. 2008. *Ten Cates Oral Histology: Development, Structure, and Function*. St. Louis: Mosby Inc.
11. Velnar, T., T. Bailey, dan V. Smrkolj. 2009. The Wound Healing Process: An Overview Of The Cellular And Molecular Mechanisms. *The Journal of International Medical Research*. 37(5): 1528 – 1542.
12. Pusat Penelitian dan Pengembangan

- Tanaman Pangan. 2012. VIMA 1, VUB Kacang Hijau Umur Genjah, Masak Serempak, dan Tahan Penyakit Embun. www.puslittan.bogor.net. [Diakses tanggal 24 Maret 2021].
13. Setyanti, Sri Wahyu Lelly Hana, Lina Winarti, and S. Farm. 2015. *IbM Wirusaha Minuman Sehat Berbahan Kacang-Kacangan (Kedelai, Kacang Hijau dan Kacang Merah) di PKK Kelurahan Mangli Kecamatan Kaliwates Kabupaten Jember*. Jember: Fakultas Ekonomi Universitas Jember
 14. N, Kavya., B. Kavya., V. Ramaro., R. Kishore Kumar., and G. Venskateshwarlu. 2014. Nutritional and Therapeutic of Mudga (*Vigna radiata (L.) R. Wilczek* : A Potential Interventional Dietary Compent. *International Journal of ResearchAyuverda and Pharmacy*. 5(2): 238-241.
 15. Sabir, A. 2003. Pemanfaatan Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. *Majalah Kedokteran Gigi (Dental Journal)*. 36(3): 81-87.
 16. Astuti MD, Sriwinarti T, Mustikasari K, 2017. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Terpenoid dari Ekstrak n-Heksana Daun Kelopak Tambahan Tumbuhan Permot (*Passiflora foetida*). *Sains dan terapan kimia*. 11(2): 80-89.
 17. Karina, A., S. Revianti dan I. Karsini. 2014. Khasiat Ekstrak *Sargassum*sp Terhadap Kepadatan Kolagen pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus. *Dental Jurnal Kedokteran Gigi*. 8(1): 34-42
 18. Meilina, R dan Afriana, S. 2019. Efek Antiinflamasi Gel Kacang Hijau Pada Mencit Putih (*Mus musculus*). *Journal of Healthcare Technology and Medicine*. 5(2)
 19. Apriasari, M. L., Diah, S. E. 2017. Potensi Gel Ekstrak Batang Pisang Mauli (*Musa acuminata*) Sebagai Obat Topikal Ulser Mulut Melalui Kajian Molekular. Banjarmasin: Universitas Lambung Mangkurat
 20. Sunarjo, L., R. Hendari, dan H. Rimbyastuti. 2015. Manfaat Xanthone terhadap Kesembuhan Ulser Rongga Mulut Dilihat dari Jumlah Sel PMN dan Fibroblast. *ODONTO Dental Journal*. 2(2).
 21. Sulistiani, R. P., dan Rahayuningsih, H. M. 2015. Pengaruh Ekstrak Lompong Mentah (*Colocasia esculenta L Schoot*) Terhadap Aktivitas Fagositosis dan Kadar NO (*Nitrit Oksida*) Mencit Balb/C Sebelum dan Sesudah Terinfeksi *Listeria monocytogenes* . *Disertasi*. Semarang: Universitas Diponegoro.
 22. Primadina, N., Basori, A., Perdanakusuma, D. S. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Medika-Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 3(1).
 23. Giri, I. M. D. S., Wardani, I. G. A. A. K., dan Suena, N. M. D. S. 2021. Peran Metabolit Sekunder Tumbuhan dalam Pembentukan Kolagen pada Kulit Tikus yang Mengalami Luka Bakar. *Jurnal Integrasi Obat Tradisional*. 1(1): 23-29.
 24. Handayani, E., Siswanto, E, Pangesti A.Y, 2015. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kulit Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manutung*. 1(2): 134-139.
 25. Mardiyantoro, F., Munika, K., Sutanti, V., Cahyati, M., dan Pratiwi, A. R. 2018. *Penyembuhan Luka Rongga Mulut*. Malang: Universitas Brawijaya Press.
 26. Dwijayanto, F. 2019. Penyembuhan Luka Bakar Mid Dermal dengan Pemberian Vitamin C Topikal pada Tikus Wistar. *Tesis*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
 27. Dwijayanto, F. 2019. Penyembuhan Luka Bakar Mid Dermal dengan Pemberian Vitamin C Topikal pada Tikus Wistar. *Tesis*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
 28. Suharsono, H. 2017. Hubungan CA Lambung Dengan Infeksi Kronis *Helicobacter Pylori*. *Disertasi*. Denpasar: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana.
 29. Malinda, A. 2020. Efektivitas dari Kadar Vitamin dan Mineral yang Terkandung pada Alga Coklat (*Sargassum spp.*) dalam Membantu Penyembuhan Luka. *Skripsi*. Makassar: Universitas Hasanudin.
 30. Nurcahyanti, O. 2014. Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Daun Baru Laut (*Thespesia populnea (L.) Soland Ex Correa*) pada *Mus musculus* Terinfeksi *Plasmodium berghei* dan Karakterisasi Hasil Isolasinya. *Disertasi*. Bengkulu: Universitas Bengkulu.
 31. Karepu, M. G., Suryanto, E., dan Momuat, L. I. 2020. Komposisi Kimia Dan Aktivitas Antioksidan Dari Paring Kelapa (*Cocos nucifera*). *Chemistry Progress*. 13(1).