

EFEKTIFITAS GEL EKSTRAK KULIT BUAH JENGKOL PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI MARMUT JANTAN (Pengamatan Histopatologi terhadap Kepadatan Kolagen)

Lisa Lamusul Afiah* Ana Medawati**

*Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

**Bagian Biomedis, Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Absrak

Penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dipengaruhi oleh kemampuan sel melakukan regenerasi ke struktur normal. Sel yang berperan penting dalam penyembuhan luka adalah kepadatan serabut kolagen. Kulit buah jengkol mengandung senyawa aktif saponin, tanin, dan flavonoid yang dapat berperan sebagai penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas gel ekstrak kulit buah jengkol terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut jantan. Desain penelitian ini adalah eksperimental murni *in vivo*. Subjek pada penelitian ini menggunakan marmut jantan sebanyak 45 ekor. Dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu kelompok I (*povidone iodine*) sebagai kontrol positif, kelompok II (tanpa perlakuan) sebagai kontrol negatif, kelompok III pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol konsentrasi 1%, kelompok IV (gel konsentrasi 5%), dan kelompok V (gel konsentrasi 10%). Marmut didekapitulasi rahang pada hari pertama, ketiga, dan ketujuh. Analisa data menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk*, kemudian dilakukan uji hipotesis *One Way Anova*, dan uji lanjutan dengan uji *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)*. Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* menunjukkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* diperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), terdapat perbedaan kepadatan kolagen diantara kelima kelompok, hasil uji diperoleh kepadatan kolagen signifikan pada kelompok V (gel ekstrak kulit buah jengkol konsentrasi 10%). Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) konsentrasi 10% lebih efektif terhadap peningkatan kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan ($p < 0,05$).

Kata Kunci : Gel ekstrak kulit buah jengkol, Kepadatan kolagen, Penyembuhan luka, Pencabutan gigi.

Abstract

Wound healing after tooth extraction is influenced by the ability of cells to regenerate to normal structure. The important cell in wound healing process is the density of collagen fibers. The rind of jengkol, contains some active compound of saponins, tannins, and flavonoids can be as wound healing. This research aims to determine the effectiveness of jengkol rind extract gel towards collagen density in the process of wound healing after tooth extraction on male guinea pigs. The research design was purely experimental *in vivo*. The subject of this research was 45 male guinea pigs which were divided into five treatment groups. The first group is (*povidone iodine*) as a positive control, the second group is (without treatment) as a negative control, the third group is given jengkol extract gel with (1% concentration), the fourth group is given (5% concentration), and the fifth group is given (10% concentration). The guinea pigs experience the cutting of their jaw on the first, third, and seventh day. The preparat of tool was colored by Mallory. Data analysis was using the *Shapiro Wilk* normality test, and the it was tested by using the hypothesis *One Way Anova*, and advanced testing with the *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)*. This research results, the *Shapiro Wilk* normality, it indicates that the data has normal distribution of data ($p > 0,05$). *One Way Anova* test results significance value of 0,000 ($p < 0,05$), it means there is a difference test results the significant collagen density on the fifth group is given jengkol rind extract gel concentration of 10%. Conclusion ist the provision of jengkol rind extract gel concentration of 10% is effective to wards collagen density in the process of wound healing after tooth extraction ($p < 0,05$).

Keywords: jengkol rind extract gel, collagen density, wound healing, tooth extraction

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan hal yang umum dilakukan dalam praktek kedokteran gigi. Di Indonesia pemanfaatan pelayanan kesehatan gigi dan mulut untuk pencabutan gigi sangat tinggi yaitu mencapai 79,6%¹. Pencabutan gigi akan meninggalkan soket gigi dan menimbulkan luka disekitar jaringan lunak². Penyembuhan luka dipengaruhi oleh kemampuan sel dan jaringan melakukan regenerasi atau kembali ke struktur normal melalui pertumbuhan sel³.

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

membersihkan daerah jejas dan berfungsi mengecilkan luka⁴.

Obat yang biasa dipakai untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi adalah *povidone iodine* yang berperan sebagai bakteriostatik untuk semua kuman⁵. Penggunaan *povidone iodine* yang berlebihan dapat menimbulkan efek samping berupa rasa gatal, nyeri yang sangat pada sekitar daerah yang luka, bengkak, dan dermatitis. Saat ini telah banyak dikembangkan obat herbal yang mempunyai manfaat untuk kesehatan dengan efek samping yang rendah⁶.

Indonesia merupakan daerah tropis yang memiliki beranekaragam tumbuhan. Di Indonesia banyak tumbuhan yang digunakan sebagai obat herbal salah satu diantaranya adalah buah jengkol. Buah jengkol merupakan tanaman khas Asia Tenggara. Masyarakat Indonesia umumnya menggunakan buah jengkol sebagai bahan konsumsi. Bagian dari buah jengkol yang sering digunakan oleh

masyarakat Indonesia adalah bijinya, sedangkan kulit buah jengkol yang merupakan bagian dari buah jengkol dibuang sebagai sampah yang menyebabkan peningkatan limbah organik⁷.

Kulit buah jengkol memiliki kandungan senyawa aktif berupa saponin, tanin, flavonoid, alkanoid, glikosida, dan steroid atau triterpenoid. Saponin merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka dan menghentikan perdarahan. Flavonoid memberikan aktivitas antiinflamasi⁸. Kulit buah jengkol juga mengandung tanin yang memberikan manfaat sebagai astringen yang menyebabkan pori-pori kulit mengecil dan memperkeras kulit. Kulit buah jengkol memiliki manfaat sebagai antiseptik dan obat luka bakar⁹. Pemanfaatan kulit buah jengkol masih jarang terutama dalam bidang kedokteran gigi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas gel ekstrak kulit

buah jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan.

METODE

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

kelompok V (gel ekstrak kulit buah jengkol 10%).

Penelitian ini, marmut (*Cavia cobaya*) jantan sebelum dilakukan pencabutan gigi, marmut (*Cavia cobaya*) jantan dilakukan anestesi dengan injeksi ketamin untuk mengurangi rasa sakit. Ketamin akan menghasilkan blok terhadap reseptor opiat dalam otak dan medulla spinalis yang memberikan efek analgesik, sedangkan interaksi terhadap reseptor metil-aspartat dapat menyebabkan anestesi umum dan juga efek analgesik¹⁰. Marmut didiamkan hingga pingsan, dilanjutkan dengan pencabutan gigi menggunakan eksavator dan klem yang ditempatkan di sulkus gingival. Gigi digerakkan ke arah labial dan lingual selama beberapa kali, lalu gigi dirotasi atau diputar dalam sumbunya dan klem ditarik ketika jaringan periodontalnya sudah terlepas seluruhnya. Pemberian aplikasi gel kulit buah jengkol konsentrasi 1%, 5%, 10% atau *povidone*

iodin dilakukan setelah pencabutan gigi sesuai kelompok, diaplikasikan pada soket pasca pencabutan gigi dengan menggunakan *cotton bud* 0,1 ml. Pemberian aplikasi selama tujuh hari seluas kelompok hari dekapitulasi.

Pembuatan gel ekstrak kulit buah jengkol, menggunakan bahan dasar ekstrak dari kulit buah jengkol yang diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%. Metode maserasi merupakan proses pengekstrakan simplisia dengan cara perendaman menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur kamar. Rendaman tersebut disimpan untuk mencegah reaksi yang dikatalisasi oleh cahaya. Waktu maserasi selama lima hari, setelah waktu tersebut keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan luar sel tercapai¹¹.

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

Penelitian ini dilakukan dekapitulasi sebanyak tiga kali yaitu dekapitulasi rahang pada hari pertama, ketiga, dan ketujuh setelah diberi perlakuan. Pengamatan dilakukan pada hari pertama, ketiga, dan ketujuh, karena pada hari ketiga sudah mulai tampak serabut kolagen pada luka, pada hari ketujuh proliferasi kolagen semakin meningkat dan kolagen yang telah terbentuk menjadi semakin padat, sedangkan hari pertama sebagai pengamatan untuk melihat gambaran pada awal fase inflamasi pada kerusakan serabut kolagen sebagai pembanding pada hari selanjutnya¹². Prosedur untuk mengambil rahang marmut dengan melakukan proses euthanasia menggunakan klorofom. Marmut dimasukkan ke dalam toples yang tertutup rapat, setelah marmut mati proses pengambilan rahang dilakukan dengan menggunakan gunting bedah.

Pembuatan preparat dilakukan untuk melihat kepadatan serabut kolagen dapat

dilihat dengan pewarnaan *Mallory* karena hampir semua jaringan tubuh tidak memiliki warna sehingga diperlukan pewarnaan untuk mengamatinya. Jaringan difiksasikan dalam cairan formalin *buffer* 10%, dan ditutup dengan rapat, sebelum diwarnai jaringan akan menjalani serangkaian proses yang disebut *tissue processing*. Proses ini akan mencegah pembusukan, mengawetkan, dan memudahkan pewarnaan jaringan yang bersifat alamiah¹³.

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

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

4 : Serabut kolagen terlihat mengumpul tebal¹⁴.

HASIL PENELITIAN

Hasil rata-rata kepadatan kolagen setiap kelompok pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan, sesuai Tabel 1.

Tabel 1. Kepadatan Serabut Kolagen

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

Keterangan
 Kelompok I :Kontrol positif (*povidone iodin*)
 Kelompok II :Kontrol negatif (tanpa perlakuan)
 Kelompok III :Kelompok perlakuan gel ekstrak kulit buah jengkol 1%
 Kelompok IV :Kelompok perlakuan gel ekstrak kulit buah jengkol 5%
 Kelompok V :Kelompok perlakuan gel ekstrak kulit buah jengkol 10%.

Berdasarkan data dari Tabel 1, menunjukkan bahwa kepadatan kolagen

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

kolagen terendah pada semua kelompok perlakuan.

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

Perhitungan data dilanjutkan dengan uji homogenitas. Tujuan uji homogenitas untuk mengetahui kesamaan varian data pada setiap kelompok, karena syarat untuk melakukan uji parametrik *One Way Anova*, varian data harus sama. Uji

homogenitas diperoleh data signifikansi dengan nilai ($p = 0,878$), hal ini menunjukkan bahwa data yang diperoleh homogenitas karena nilai ($p > 0,05$). Pengujian distribusi dan variansi data didapatkan hasil normal dan variansinya sama, maka data tersebut dapat dilakukan pengujian berikutnya dengan menggunakan uji hipotesis parametrik *One Way Anova*, sesuai Tabel 2.

Tabel 2. Uji *One Way Anova*

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

Berdasarkan pada Tabel 2, uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa nilai signifikansi 0.000 atau ($p < 0,05$), nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efektifitas kepadatan kolagen pada tiap kelompok perlakuan. Pada uji *One Way Anova* hanya dapat menunjukkan ada tidaknya perbedaan efektifitas antara kelompok perlakuan,

untuk mengetahui besar perbedaan efektifitas dari setiap kelompok perlakuan maka dilakukan uji lanjutan. Uji lanjutan dilakukan dengan menggunakan uji *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)*.

Hasil uji *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)*, menunjukkan bahwa *Mean Difference* tertinggi pada kelompok V yaitu sebesar 9,778 dibandingkan dengan kelompok 2. Hasil dari data-data tersebut menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) konsentrasi 1%, 5%, dan 10% efektif terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan, sehingga hipotesis penelitian ini terbukti.

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka adalah proses dinamis dan kompleks untuk mencapai homeostasis dan integritas jaringan. Komponen yang mempengaruhi

integritas jaringan adalah kepadatan serabut kolagen. Kolagen merupakan agen hemostatik atau agen pertahanan pendarahan yang merupakan aksi pertama dalam penyembuhan¹⁵. Pada fase proliferasi kolagen memberikan kekuatan dan integritas struktural pada luka. Luka berkontraksi untuk membentuk permukaan kulit, selanjutnya pada proses *remodeling*, kekuatan serat kolagen bertambah karena ikatan intramolekul dan antarmolekul menguat sehingga terlihat pengerutan maksimal pada luka^{3,16}.

Hasil pengamatan kepadatan kolagen menunjukkan bahwa pada kelompok I kontrol positif (*povidone iodine*), kelompok II kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok III pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol konsentrasi 1%, kelompok IV pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol konsentrasi 5%, dan kelompok V pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol konsentrasi 10%, secara

umum hari dekapitulasi ketujuh pada kelima kelompok perlakuan tersebut menunjukkan kepadatan kolagen tertinggi pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan.

Pembentukan serabut kolagen pada proses penyembuhan luka soket gigi marmut pasca pencabutan gigi terjadi pada hari ketiga, kelima, ketujuh, dan keempat belas hari¹⁷. Peningkatan kepadatan serabut kolagen secara signifikan terjadi pada hari ketiga dan hari ketujuh pasca pencabutan gigi¹⁸.

Berdasarkan kelompok perlakuan, maka ditunjukkan bahwa kelompok V, pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol konsentrasi 10% memiliki kepadatan kolagen tertinggi diantara empat kelompok perlakuan lainnya dengan nilai rerata sebesar 29,67. Konsentrasi ekstrak tanaman yang terlalu rendah hanya mengandung senyawa aktif kimia dalam jumlah yang sedikit sehingga fungsi

biologisnya menjadi tidak optimal¹⁹. Hasil penelitian ini didapatkan kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan, disebabkan oleh kandungan senyawa kimia aktif dalam kulit jengkol yaitu saponin, tanin, dan flavonoid yang berguna sebagai antibiotik dan merangsang pertumbuhan sel-sel baru pada luka²⁰.

Flavonoid berfungsi untuk meningkatkan ekspresi *reseptor insulinlike growth factor-1* (IGF-1) sebagai mediator proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen²¹. Flavonoid juga dapat digunakan sebagai *vasculoprotector agent* yang merupakan agen untuk memperbaiki peredaran darah vena dengan meningkatkan tonus pembuluh serta mengurangi edema. Sifat-sifat yang dimiliki oleh flavonoid ini

dipertimbangkan memiliki peran dalam proses penyembuhan luka²².

Saponin merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka dan menghentikan perdarahan. Saponin memiliki sifat mengendapkan (*precipitating*) dan mengumpulkan (*coagulating*) sel darah merah⁸. Efek antibakteri saponin berperan dalam mengoptimalkan pembentukan kolagen kelompok perlakuan, dengan mencegah kerusakan jaringan akibat bakteri dan produknya. Hal ini juga dapat menstimulasi respons inflamasi²³.

Tanin melakukan aktivitas penyembuhan luka dengan meningkatkan regenerasi dan organisasi dari jaringan baru. Kelebihan lain yang dimiliki tanin diantaranya meringankan rasa nyeri, membatasi terjadinya infeksi sekunder, mencegah hilangnya plasma, dan promosi epitelisasi yang produktif^{24,25}. Pemberian ekstrak kulit buah jengkol yang mengandung senyawa-senyawa aktif

tersebut berperan dalam membantu proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi melalui mekanisme peningkatan kepadatan kolagen.

KESIMPULAN

Pemberian gel ekstrak kulit buah jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) konsentrasi 10% lebih efektif terhadap peningkatan kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*) jantan ($p < 0,05$).

SARAN

Penelitian yang telah dilakukan ini tidak lepas dari kekurangan, untuk itu bagi kemajuan ilmu pengetahuan terutama di bidang kesehatan maka peneliti mengajukan saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dari kulit buah jengkol mengenai bentuk sediaan obat yang efektif untuk diaplikasikan pada

penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dari kulit buah jengkol mengenai konsentrasi yang paling efektif untuk mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memisahkan dan menentukan zat senyawa aktif yang berfungsi untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

4. Perlu penelitian lebih lanjut tentang toksisitas dari gel ekstrak kulit buah jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) untuk mengevaluasi batas keamanan penggunaan.

5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dari gel ekstrak kulit buah jengkol terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi, mengenai ada tidaknya gangguan bau mulut untuk penggunaan jangka panjang

DAFTAR PUSTAKA

1. Agtini, D. 2010. Persentase Pengguna Protosa di Indonesia. *Media Litbang Kesehatan*, 20(2), 50-58.
2. Permatasari, N. 2011. Efek Ekstrak Gingseng Asia (*Panax ginseng*) pada Jumlah Sel Epitel Mukosa. *Journal Brawijaya*, 1(1), 1-6.
3. Perry, P., & Potter, G. 2006. *Buku Ajar Fundamental Keperawatan* (4thed.). Jakarta: EGC, h.216-218.
4. Robins, D. 2002. *Intisari Patologi*. Tangerang: Binarupa Aksara, h.125-132.
5. Sjamsuhidajat, R., & Jong, D. 2005. *Buku Ajar Ilmu Bedah* (2thed.). Jakarta: EGC, h.67-68.
6. Estuningtyas, & Arif, A. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, h.169-171.
7. Nurussakinah. 2010. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Tanaman Jengkol (*Pithecellobium Jiringa* (Jack) Prain.) terhadap Bakteri *Streptococcus Aureus*, dan *Escherichia Coli*. *Skripsi strata satu*, Universitas Sumatera Utara, Sumatera.
8. Harisaranraj, R., Suresh, K., Saravanababu, S. 2009. Evaluation of the Chemical Composition *Rauwolfia Serpentine* and *Ephedra Vulgaris*. *Advances in Biological Research*, 3(5), 174-178.
9. Darwin. 2011. Perbedaan Percepatan Penyembuhan Luka Bakar dari Ekstrak Kulit Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) dalam Bentuk Sediaan Salep dan Gel Secara Praktinis pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Skripsi strata satu*, Universitas Sumatera Utara, Sumatera.
10. Winarto, D. 2009. Pengaruh Pemberian Ketamin Dosis Induksi dan Analgesi terhadap Kapasitas Fagositosis Makrofag Intra Peritoneal Mencit BALB/C yang Terpapar Lipopolisakarita. *Skripsi strata satu*. Universitas Diponegoro, Semarang.
11. Ansel, H.C. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (4thed.). Jakarta: Universitas Indonesia, h.605-609.
12. Alimun. 2008. *Keterampilan Dasar Praktik Klinik Kebidanan* (2thed.). Jakarta: Salemba Medika, h.234-235.
13. Fawcett, M. 2002. *Buku Ajar Histologi* (12thed.). Jakarta: EGC, h.120-127.
14. Mawardi. 2002. Pengaruh Pemberian Propolis Secara Apikal Lokal pada Proses Penyembuhan Jaringan Kolagen Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia cobaya*). *Gajah Mada University Press*, 15(2), 1-8.
15. Novriansyah, R. 2008. Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari. *Skripsi strata satu*, Universitas Negeri Diponegoro, Semarang.
16. Sjamsuhidajat, R., Warko, K., Theddeus, Reno, R. 2012. *Buku Ajar Ilmu Bedah* (3thed.). Jakarta: EGC, h.95-101.
17. Bayu, Handajani, Susilowati 2012. Efek Pemberian Gel Getah Batang Tanaman Pisang secara Topikal terhadap Kepadatan Serabut Kolagen pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi Marmut. *Jurnal Veteriner*, 10(2), 70-73.
18. Rairisti, A. 2014. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca Catechu* L.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Jurnal Universitas Tanjungpura*, 1(1), 3-24.
19. Douglas, A., & Soejarto, D. 2002. Discovery of Terpenoid and Phenolic Sweeteners from Plants. *Pure Appl. Cham*, 74(7), 69-79.
20. Priosoeryanto, B., Huminto, H., Wientarsih, I., Estuningsih, S. 2006. Aktivitas Getah Batang Pohon Pisang dalam Proses Persembuhan Luka dan Efek Kosmetiknya pada Hewan. *Lembaga Penelitian dan Pemberdayaan Masyarakat. Institut Pertanian Bogor*, 11(2), 70-73.
21. Nayak, B., Sandiford, S., Maxwell, A. 2009. Evaluation of the Wound-Healing Activity of Ethanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. *eCAM*, 6(3), 347-351.
22. Hasanoglu. 2001. Efficacy of Micronized Flavonoid Fraction in Healing of Clean and Infected Wounds, *Medicina Oral*, 10(1), 41-44.
23. Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, C. 2000. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharm Rev*, 52(4), 673-751.
24. Karodi, R., Jadhav, Rub, Bafna. 2009. Evaluation of the wound healing activity of acruide extract of *Rubia cordifolia* L. (*Indian madder*) in mice. *International Journal of Applied Research*, 2(2), 12-18.
25. Hasselt, V. 2005. The Use of Tannins in the Local Treatment of Burn Wounds. *Malawi Med Journal*, 17(1), 19-20.