



Pengaruh Gel Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

I Gusti Ayu Agung Anggita Dewi Hartayani^{1*}, Sari Kusumadewi²,
Ni Nyoman Sri Budayanti³

ABSTRACT

Background: Body's injury could not only occur on skin but also on the oral mucous. The prevalence of oral cavities injury caused by trauma is quite high at around 3-24% in the population, it can be caused by diagnostic procedures, surgery procedures or when treatment was carried out. This study aimed to determine the effect of red dragon fruit gel extract (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% expected amount of fibroblast cells in the healing process of mucous wounds in oral cavity of rats.

Method: Experimental research has been carried out with post test only control group design in 36 wistar rats had been incised by scalpel and resulting in trauma on their left buccal mucous. The samples were divided into 3 namely the treatment group (red dragon fruit gel extract 7,5%),

positive control group (povidone iodine 10%) and negative control group (vaseline). Each group contain 12 rats and then 4 of it were euthanized on day 3, another 4 euthanized on day 5 and the last 4 left were euthanized on day 7. The rats were euthanized for tissue sampling and histologicals preparations were made by HE staining.

Result: The mean of fibroblast cells at treatment group by administration of red dragon fruit gel extract 7,5% (63,22) was higher than the average of positive control group was given povidone iodine 10% (56,22) and negative control group where was given vaseline (47,44).

Conclusion: It was concluded that the 7,5% of red dragon fruit gel extract enhance amount of fibroblast cells in healing process of mucous wound in oral cavity of rats.

Keywords: gel, red dragon fruit extract (*Hylocereus polyrhizus*), fibroblast cells, mucous wound.

Cite This Article: Hartayani, I.G.A.A.A.D., Kusumadewi, S., Budayanti, N.N.S. 2022. Pengaruh Gel Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Bali Dental Journal* 6(1): 37-41. DOI: [10.37466/bdj.v6i1.215](https://doi.org/10.37466/bdj.v6i1.215)

ABSTRAK

Latar Belakang: Luka pada tubuh tidak hanya dapat terjadi pada kulit namun juga pada mukosa rongga mulut. Prevalensi luka di rongga mulut yang disebabkan oleh trauma cukup tinggi yaitu sekitar 3-24% di populasi dimana penyebab trauma ini bisa disebabkan oleh prosedur diagnostik, bedah, ataupun ketika dilakukan perawatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) konsentrasi 7,5% terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus wistar.

Metode: Eksperimental *post test only control group design* pada 36 ekor tikus wistar jantan yang diinsisi dengan menggunakan scalpel sehingga terbentuk luka pada mukosa bukal kiri, selanjutnya dibagi menjadi 3 kelompok yakni kelompok perlakuan (gel ekstrak buah naga merah 7,5%), kelompok kontrol positif (povidone iodine 10%) dan

kelompok kontrol negatif (vaselin). Masing-masing sampel pada kelompok berjumlah 12 ekor tikus untuk kemudian di hari ke-3 dieutanasia 4 ekor, selanjutnya di hari ke-5 dieutanasia 4 ekor dan terakhir di hari ke-7 dieutanasia 4 ekor sisanya untuk dilakukan pengambilan jaringan mukosa bukal kiri untuk pembuatan preparat histologi dengan pengecatan stain HE.

Hasil: Hasil rerata sel fibroblas dari kelompok dengan pemberian gel ekstrak buah naga merah dengan konsentrasi 7,5% (63,22) lebih tinggi dibandingkan rerata kelompok kontrol yang diberikan povidone iodine 10% (56,22) dan kelompok negatif dengan pemberian vaselin (47,44).

Kesimpulan: Pemberian gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) pada konsentrasi 7,5% memiliki pengaruh terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka mukosa tikus wistar.

¹Program Studi Pendidikan Dokter Gigi dan Profesi Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali;

²Departemen Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali;

³Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali;

*Korespondensi:

I Gusti Ayu Agung Anggita Dewi Hartayani;
Program Studi Pendidikan Dokter Gigi dan Profesi Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali;
ayuangugitadewi@gmail.com

Diterima : 20 Desember 2021
Disetujui : 27 Januari 2022
Diterbitkan : 7 Februari 2022

**Kata Kunci :** gel, ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*), sel fibroblas, luka mukosa.**Sitasi Artikel ini:** Hartayani, I.G.A.A.A.D., Kusumadewi, S., Budayanti, N.N.S. 2022. Pengaruh Gel Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Bali Dental Journal* 6(1): 37-41. DOI: [10.37466/bdj.v6i1.215](https://doi.org/10.37466/bdj.v6i1.215)

PENDAHULUAN

Luka merupakan suatu keadaan terputus atau rusaknya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang bervariasi dimana sebagai akibat dari adanya trauma dari luar.¹ Apabila dibandingkan dengan luka pada kulit, luka yang terjadi pada mukosa rongga mulut mengandung lebih sedikit mediator imun, pembuluh darah, dan mediator profibrotik namun terdapat lebih banyak sel-sel sumsum tulang, tingkat re-epitelisasi yang lebih tinggi dan proliferasi fibroblas yang lebih cepat.² Penyebab trauma pada mukosa rongga mulut ini bisa disebabkan oleh prosedur diagnostik, bedah, ataupun ketika dilakukan perawatan.³

Tubuh secara langsung akan memberikan suatu reaksi atas terjadinya luka tersebut, yakni proses penyembuhan luka dengan melalui beberapa fase yakni hemostasis, inflamasi serta proliferasi. Saat dimulainya fase proliferasi ditandai dengan terjadinya suatu proses angiogenesis, kontraksi luka, re-epitelisasi jaringan serta deposisi kolagen.⁴ Salah satu sel yang sangat berperan aktif dalam fase proliferasi yaitu sel fibroblas. Pada saat terjadi inflamasi di jaringan, sel fibroblast akan mulai bermigrasi ke arah terjadinya luka untuk selanjutnya mulai berproliferasi memproduksi matriks kolagen yang berperan dalam perbaikan jaringan yang rusak.⁵ Tujuan utama dari penyembuhan luka adalah untuk mengembalikan bentuk dan fungsi jaringan kulit atau mukosa kembali normal dengan komplikasi lokal yang minimal.

Salah satu zat yang biasanya dimanfaatkan untuk membantu perawatan luka yaitu povidon iodine 10%. Zat ini memiliki antiseptik yang baik namun juga terdapat beberapa kekurangan dalam penggunaan povidon iodine 10% diantaranya bersifat lebih toksik jika masuk ke pembuluh darah dan iritatif.⁶ Pemilihan penggunaan obat alternatif dari alam secara umum dinilai lebih aman dengan lebih sedikit efek samping. Salah satu bahan sebagai alternatif herbal yang dinilai lebih aman serta efektif adalah buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*).

Mengacu pada uraian tersebut, muncul keingintahuan penulis untuk menggali lebih lanjut dengan melakukan penelitian yang bertujuan mengungkap pengaruh dari gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan konsentrasi 7,5% terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut tikus wistar.

METODE

Rancangan dan Sampel Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan merupakan *true experimental laboratories* yaitu penelitian dengan membandingkan perubahan yang terjadi terhadap subjek

yang diteliti dengan menggunakan kontrol dan dilakukan di laboratorium, dengan desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*. Jumlah sampel sebanyak 36 ekor tikus galur wistar, terbagi dalam 3 kelompok yakni kelompok perlakuan (gel ekstrak buah naga merah), kontrol positif (povidon iodine) dan kontrol negatif (vaselin) dimana setiap kelompok akan diisi 12 ekor tikus.

Perlakuan dan Ekstraksi Jaringan

Penelitian dilakukan dengan membuat luka sayat pada daerah mukosa bukal sebelah kiri tikus, kemudian diolesi masing-masing perlakuan dengan frekuensi 2 kali sehari untuk kemudian saat hari ke-3 tikus dieutanasia 4 ekor, hari ke-5 dieutanasia 4 ekor dan di hari ke 7 dieutanasia 4 ekor sisanya untuk dilakukan pengambilan jaringan mukosa bukal sebelah kiri untuk kemudian dibuat preparat histologi dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin* (HE). Pengamatan preparat histologis telah dilakukan menggunakan mikroskop cahaya Olympus dengan pembesaran 400x untuk menghitung jumlah sel fibroblast pada luka mukosa rongga mulut bukal kiri tikus wistar pada hari ke-3, 5, 7 dan didapatkan data hasil pengamatan.

Analisis Data

Data hasil perhitungan jumlah sel fibroblas yang telah dikumpulkan kemudian diolah menggunakan SPSS dan dilakukan uji statistik yang diawali dengan uji normalitas, uji homogenitas dan dilanjutkan dengan uji *Two Way Anova* serta uji *LSD Post Hoc*.

HASIL

Gambar 1 menunjukkan rerata total jumlah sel fibroblas dari kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% lebih tinggi apabila dibandingkan dengan rerata total kelompok kontrol yang diberikan povidon iodine 10% dan kelompok negatif dengan pemberian vasetin pada seluruh kelompok hari.

Uji Normalitas

Hasil dari uji normalitas dengan perhitungan Shapiro-wilk didapatkan nilai 0,728 ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa data yang digunakan terdistribusi normal pada semua kelompok.

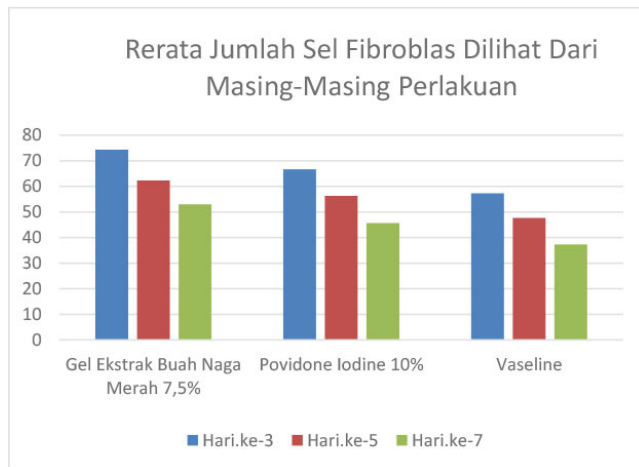
Uji Homogenitas

Data jumlah sel fibroblas diuji homogenitasnya dengan menggunakan uji *Lavene's test* dan didapatkan nilai 0,056 ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa varian data homogen.

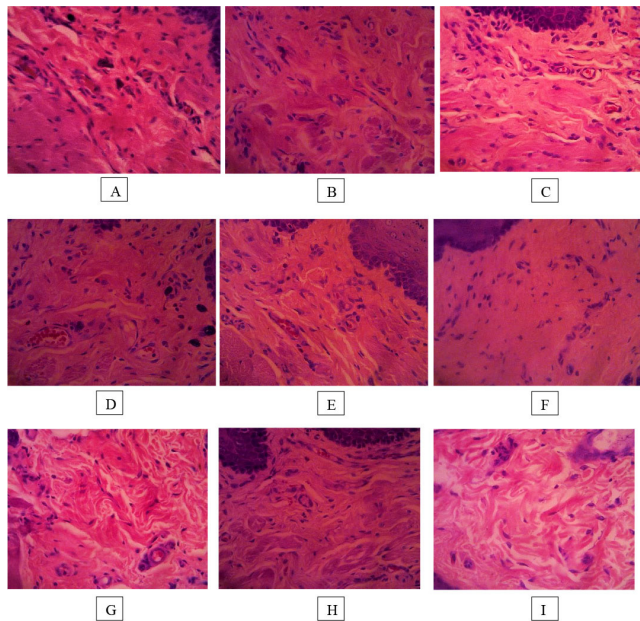


Uji Komparasi

Setelah data dinyatakan terdistribusi normal dan homogen, selanjutnya dapat dilakukan uji statistik *Two-way Anova*. Uji komparasi bertujuan untuk membandingkan rerata dari jumlah sel fibroblas antar kelompok.



Gambar 1. Histogram perbandingan rerata jumlah sel fibroblas.



Gambar 2. Gambaran histopatologi sel fibroblas dengan lama pemberian 3, 5 dan 7 hari.

Keterangan: Baris pertama merupakan lama pemberian 3 hari dengan A = kelompok gel ekstrak buah naga merah, B = kelompok povidon iodine, C = kelompok vaselin. Baris kedua merupakan lama pemberian 5 hari dengan D = kelompok gel ekstrak buah naga merah, E = kelompok povidon iodine, F = kelompok vaselin. Baris ketiga merupakan lama pemberian 7 hari dengan G = kelompok gel ekstrak buah naga merah, H = kelompok povidon iodine, dan I = kelompok vaselin.

Hasil uji menunjukkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang berarti kelompok perlakuan dan hari dekaputasinya memiliki pengaruh signifikan terhadap jumlah sel fibroblas, sedangkan interaksi antar hari dan kelompok perlakuan tidak berpengaruh signifikan ($p > 0,05$) menunjukkan tidak adanya pengaruh antara hari ke-3, 5 dan 7 dengan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol untuk pertumbuhan jumlah sel fibroblas. Kemudian dilakukan uji *Post Hoc* yaitu LSD (*Least Significant Different*) untuk melihat perbedaan yang signifikan antar hari dan kelompok manakah yang mempengaruhi jumlah dari sel fibroblas.

Hasil uji *Post Hoc LSD* menunjukkan ($p < 0,05$) yang berarti perbedaan bermakna rerata jumlah sel fibroblas terdapat diantara semua kelompok, serta diantara semua hari pengamatan.

PEMBAHASAN

Pemberian gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% dimaksudkan untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan dalam pembentukan sel fibroblas jika dibandingkan dengan pemberian povidon iodine dan vaselin. Pada proses penyembuhan luka, sel fibroblas berperan pada fase proliferasi terutama dalam proses fibroplasia.⁷ Saat terjadi perlukaan, sel fibroblas yang berada di sekitarnya akan aktif berproliferasi, migrasi dan memproduksi sejumlah besar matriks ekstraseluler yang akan membantu perbaikan kerusakan jaringan.⁸ Pada penelitian ini, proses pembentukan sel fibroblas diamati di hari ke-3, 5 dan 7 dikarenakan fibroblas biasanya mulai muncul pada daerah luka 3 hari setelah terjadinya luka sehingga pada hari tersebut proses fibroplasia berlangsung secara optimal dan sel fibroblas dapat terlihat dengan jelas.⁵

Rerata jumlah dari sel fibroblas di hari ke-3 pada kelompok gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% mengalami peningkatan paling banyak jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, ini dapat membuktikan bahwa gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% mampu mempercepat proses penyembuhan luka mukosa tikus wistar. Hal tersebut dapat disebabkan karena lebih terpenuhinya nutrisi yang diperlukan dalam masa penyembuhan. Berdasarkan hasil uji skrining fitokimia yang telah dilakukan, pada buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% terdapat kandungan flavonoid, tanin, fenol dan kapasitas antioksidan yang baik.

Senyawa flavonoid dan fenol dikenal mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid mampu merangsang produksi faktor pertumbuhan (*growth factor*) TGF- β yang mampu meningkatkan kemampuan kemotaksis dan proliferasi fibroblas di daerah terjadinya luka.⁹ Flavonoid juga dapat mencegah terjadinya kerusakan fibroblas yang lebih banyak dengan menghambat enzim degradatif dari sel neutrofil.¹⁰ Selain flavonoid, senyawa tanin yang juga terkandung dalam buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) juga memiliki peran penting. Peran senyawa ini sebagai antioksidan yang juga dapat menginduksi faktor pertumbuhan TGF- β sehingga berlangsungnya proliferasi



fibroblast. Tanin juga menginduksi limfokin untuk meningkatkan migrasi makrofag yang akan merangsang sekresi faktor pertumbuhan sehingga meningkatkan proliferasi fibroblast.¹¹ Kandungan senyawa-senyawa aktif pada buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dapat berperan dalam proses penyembuhan luka khususnya dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas.

Berdasarkan pengamatan hari ke-5, jumlah dari sel fibroblas dalam kelompok perlakuan dengan pemberian gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% mengalami penurunan dibandingkan dengan pengamatan hari ke-sebelumnya, hal tersebut disebabkan karena sel fibroblas mulai menghasilkan kolagen untuk menautkan luka, mempengaruhi proses re-epitelisasi, bermigrasi serta berproliferasi membentuk jaringan ikat baru. Selain itu, fibroblas juga menyintesis kolagen yang berpengaruh terhadap kekuatan (*tensile strength*) pada tempat

penyembuhan luka.¹²

Begitu pula dengan hasil pengamatan hari ke 7 dimana jumlah sel fibroblas terus menurun sehingga memiliki total fibroblas yang lebih sedikit dari hari ke 3 dan ke 5. Saat proses penyembuhan mengalami kemajuan, jumlah sel fibroblast yang berproliferasi dan pembuluh darah baru akan mengalami pengurangan.¹³ Sel fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi dan berdiferensiasi menjadi miofibroblas. Miofibroblas bertanggung jawab pada proses kontraksi luka yang akan membentuk kekuatan pada jaringan parut yang terbentuk.¹⁴ Selain itu, jika dibandingkan dengan luka pada kulit, luka yang terjadi pada mukosa rongga mulut memiliki tingkat re-epitelisasi yang lebih tinggi dan proliferasi fibroblas yang lebih.² Sehingga menyebabkan penyembuhan luka pada mukosa yang cenderung lebih cepat dibandingkan dengan kulit.

Jumlah sel fibroblas dalam kelompok povidon iodine pada semua hari lebih sedikit dibanding dengan kelompok perlakuan, hal ini dapat dikarenakan zat ini lebih bersifat toksik pada sel leukosit dan fibroblas yang mengakibatkan terhambatnya migrasi netrofil dan menurunkan jumlah monosit sehingga mengganggu proses penyatuan tepi luka.¹⁵ Selain itu, rerata sel fibroblas dari kelompok vaselin merupakan yang terendah pada semua hari. Hal tersebut dikarenakan vaselin tidak memiliki senyawa aktif sebagai efek terapeutik yang dapat meningkatkan proses

Tabel 1. Tabel Uji Normalitas Data.

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Jumlah Fibroblas	.975	27	.728

Tabel 2. Tabel Uji Homogenitas.

F	df1	df2	Sig.
2.426	8	18	.056

Tabel 3. Uji Statistik Two Way Anova.

Dependent Variable: Jumlah Fibroblas

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Hari	1943.185	2	971.593	57.655	.000
Perlakuan	1124.963	2	562.481	33.378	.000
Hari * Perlakuan	4.815	4	1.204	.071	.990

Tabel 4. Uji Statistik Post Hoc LSD menunjukkan perbedaan jumlah sel fibroblas berdasarkan jenis perlakuan. Multiple Comparisons

(I) Jenis Perlakuan	(J) Jenis Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower.Bound	Upper.Bound
Buah Naga Merah	Kontrol Positif	7.00 [*]	1.935	.002	2.93	11.07
	Kontrol Negatif	15.78 [*]	1.935	.000	11.71	19.84
Kontrol Positif	Buah Naga Merah	-7.00 [*]	1.935	.002	-11.07	-2.93
	Kontrol Negatif	8.78 [*]	1.935	.000	4.71	12.84
Kontrol Negatif	Buah Naga Merah	-15.78 [*]	1.935	.000	-19.84	-11.71
	Kontrol Positif	-8.78 [*]	1.935	.000	-12.84	-4.71

Tabel 5. Uji Statistik Post Hoc LSD menunjukkan perbedaan jumlah sel fibroblas berdasarkan hari perlakuan. Multiple Comparisons

(I) Hari Perlakuan	(J) Hari Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower.Bound	Upper.Bound
hari ke-3	hari ke-5	10.67 [*]	1.935	.000	6.60	14.73
	hari ke-7	20.78 [*]	1.935	.000	16.71	24.84
hari ke-5	hari ke-3	-10.67 [*]	1.935	.000	-14.73	-6.60
	hari ke-7	10.11 [*]	1.935	.000	6.05	14.18
hari ke-7	hari ke-3	-20.78 [*]	1.935	.000	-24.84	-16.71
	hari ke-5	-10.11 [*]	1.935	.000	-14.18	-6.05



penyembuhan luka.

Hasil penelitian dan pembahasan menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% dengan kelompok povidone iodine dan vaseline, sehingga pemberian gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 7,5% terbukti memiliki pengaruh terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan konsentrasi 7,5% memiliki pengaruh terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus wistar, dengan hasil yang baik ditandai dengan ditemukannya sel fibroblas paling banyak terdapat di kelompok gel ekstrak buah naga (*Hylocereus polyrhizus*) pada hari ke 3.

SARAN

1. Disarankan adanya penelitian lebih lanjut dari pengaruh gel ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap jumlah sel fibroblas dengan konsentrasi dan bentuk sediaan yang lebih bervariasi.
2. Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut secara molekular untuk hasil yang lebih spesifik.
3. Disarankan untuk melakukan penelitian dengan durasi waktu yang lebih lama dengan melalui fase-fase penyembuhan luka yang lebih lengkap.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel penelitian ini

PENDANAAN

Penelitian ini didanai oleh peneliti tanpa adanya bantuan pendanaan dari pihak sponsor, grant, atau sumber pendanaan lainnya.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh author memiliki kontribusi yang setara dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan artikel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Velnar, T., Smrkolj, V., Bailey, T. The Wounds Healing Processed : an Overviewed of Cellulars and Molecular Mechanism. The J of Internationals Medical Researched 2009:1528-42.

2. Glim JE, Beelen RH, Egmond MV., Everts V., Niessen FB. 2013. Detrimental dermal wounds healing: What canwe learned from the oral mucous. Internationals Journal of tissue.repair and regeneration. 2013;121(5): 648.660.
3. Glick, M. Burket's Oral Medicines 12th ed. People. Medical publishing House, Connectivut-USA. 2015. P86-8.
4. Röhl J, Murray RZ., Rudolph M., Zaharia A. The roles of inflammation in cutaneous repair. Wound.Pract Res. 2015.23(1):8-15.
5. Ardiana, T., Firdausy, M., Kusuma, A. Efektivitas Pemberian.Gel Binahong (*Anrederae Cordifolia*) 5% Terhadap Jumlah Sel Fibroblast Pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Caviae Cobaya*). ODONTO. Dental Journal 2015; 02(01).
6. Nurdiantini, I., Nurmaningsari, T., Prastiwi, S. Perbedaan Efektivitas Penggunaan Povidon Iodin 10% dengan Minyak Zaitun terhadap Penyembuhan Luka Robek (Lacerated Wounds). Nursing News 2017;02(01).
7. Wu, Li-chen & Hsu, Chih-Chung & Lin, Yu-In & Ho, Chen & Chiu, Ja-an Annie, Hsiu-Wen & Yun. Antioxidants and antiproliferative.activities of reds pitaya. Food Chemistry – FOOD CHEM 2006;095:319-327.
8. Khoswanto, C. The effect of mengkudu (*Morinda citrifolia* linn.) in accelerating the escalation of fbroblast post extraction. Surabaya. Majalah Kedokteran Gigi; 43(1):31-34.
9. Taqwim, A., Ramadhani, A.T., dan Sucipto, N.O. *Flavonoid Meningkatkan Angiogenesis Pada Proses Penyembuhan Luka*. Karya Ilmiah, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jember. 2010
10. Sabirin, I., Hernowo, B., Maskoen, A. Peran dari Ekstrak Etanol Topikal Daun Mengkudu (*Morindae citrifolia* L.) pada Penyembuhan Luka Ditinjau dari Imuno.ekspresi CD34 dan Kolagen pada Tikus Galur Wistar, MKB 2013; 045(04): 228 – 232.
11. Gurib Fakim, A. Medicinal Plant's: Tradition of Yesterday and Drug of Tomorrow.Mol Aspects Med, 2018; 27 (1):01-93.
12. Putri, R., Rezeki, S. Hakim, R. Pengaruh Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus Roseus*) Terhadap Jumlah Fibroblast Pada Proses Penyembuhan.Luka Di Mukosa Oral. Journal Caninus Dentistry 2017; 2(01): 20 – 30
13. Robbins, et.al. *Buku Ajar patologi.Robbins Ed.7, Vol.01*. Alih bahasa oleh Awal Prasetyo dkk. Jakarta:EGC. 2007.
14. Mercandetti, M., A. Cohen. Wound Healing, Healing and Repair. E.Medicine. 2002Tersedia di:http://www.eMedicine.com.Inc. Diakses 30 April 2019.
15. Zakaria, M. Efektifitas Perawatan Luka Incisi Dengan Madu dan Povidone Iodine 10%. Ners journal 2009;04(01): 1-8.



This work is licensed under
a Creative Commons Attribution