



Efek Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium Cepa*) 55% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar

Dina Monika^{1*}, I Gusti Agung Sri Pradnyani², I.A Ika Wahyuniari³

ABSTRACT

Wound is the loss of body tissue structure which causes disruption in the continuity of tissue structure. Fibroblast have an important role in proliferation phase to response healing process. Onion (*Allium cepa*) has wound healing activity due to its chemicals compounds such as flavonoids, saponins, tannins, phenols, and steroids. The purpose of this study was to determine the number of fibroblast from 36 left buccal mucosa after being given the 55% ethanol extract of onion bulbs (*Allium cepa*). In the treatment group was applied 55% ethanol extract of onion bulbs (*Allium cepa*), povidon iodine

was applied to positive control and aquadest was applied to negative control. The average number of fibroblast in the control group was lower than the treatment group. The mean of fibroblasts in treatment group on day 3, 5, and 7 were 32.33, 25.33, and 21.67, respectively. Statistical results showed a significant increase in number of fibroblasts between all groups and on all days (ANOVA, $P < 0.05$). In conclusion, the number of fibroblast may increase by giving the 55% ethanol extract of onion bulbs.

Keywords: *Allium cepa*, wound healing, fibroblasts.

Cite This Article: Monika, D., Pradnyani, I.G.A.S., Wahyuniari, I.A.I. 2023. Efek Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium Cepa*) 55% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar. *Bali Dental Journal* 7(1): 42-47. DOI: [10.37466/bdj.v7i1.220](https://doi.org/10.37466/bdj.v7i1.220)

ABSTRAK

Luka merupakan suatu kondisi hilangnya struktur jaringan tubuh yang menyebabkan kontinuitas jaringan akan terganggu. Pasca terjadinya luka, fibroblas berperan penting pada fase proliferasi sebagai respons dalam proses penyembuhan. Bawang merah (*Allium cepa*) mempunyai kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, saponin dan fenol yang berperan dalam penyembuhan luka. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui jumlah fibroblas dari sedian 36 mukosa bukal kiri tikus setelah diberikan ekstrak etanol umbi bawang merah 55% dan dieutanasia pada hari ke 3, 5, dan 7. Ekstrak etanol umbi bawang merah 55% diaplikasikan pada kelompok perlakuan, povidon iodine

diaplikasikan pada kontrol positif dan aquades pada kontrol negatif. Pada penelitian ini didapatkan rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol lebih sedikit dari kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah 55%. Rerata jumlah fibroblas di hari ke 3 sebesar 32.33, hari ke 5 sebanyak 25.33, dan hari ke 7 sebanyak 21.67 pada kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah 55%. Hasil statistik menunjukkan adanya peningkatan jumlah fibroblas yang bermakna pada kelompok perlakuan serta hari pengamatan (ANOVA, $P < 0,05$). Sehingga, dapat disimpulkan bahwa jumlah fibroblas dapat ditingkatkan dengan pemberian ekstrak etanol umbi bawang merah 55%.

Kata Kunci: *Allium cepa*, penyembuhan luka, fibroblast.

Sitasi Artikel ini: Monika, D., Pradnyani, I.G.A.S., Wahyuniari, I.A.I. 2023. Efek Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium Cepa*) 55% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar. *Bali Dental Journal* 7(1): 42-47. DOI: [10.37466/bdj.v7i1.220](https://doi.org/10.37466/bdj.v7i1.220)

¹Program Studi Pendidikan Dokter Gigi FK UNUD;

²Departemen Biomedik Program Studi Pendidikan Dokter Gigi FK UNUD;

³Departemen Histologi FK UNUD Universitas Udayana, Denpasar;

*Korespondensi:

Dina Monika;
Program Studi Pendidikan Dokter Gigi FK UNUD;
dinamonika8898@gmail.com

Diterima : 05 November 2022

Disetujui : 21 Desember 2022

Diterbitkan : 13 Januari 2023

PENDAHULUAN

Tindakan dalam bidang kedokteran gigi sering kali dapat menyebabkan luka pada mukosa rongga mulut. Luka merupakan hilangnya struktur jaringan tubuh yang menyebabkan terganggunya kontinuitas struktur jaringan. Berdasarkan penyebabnya, luka pada mukosa dapat terjadi

karena zat kimia, trauma mekanis, dan termal. Luka yang paling sering terjadi di rongga mulut, biasanya disebabkan oleh trauma atau tindakan pembedahan seperti insisi dan biopsi¹.

Pasca terjadinya luka, tubuh akan memberikan respons dengan melakukan proses regenerasi jaringan dengan empat fase yang saling berhubungan yaitu



hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi².

Fase proliferasi secara klinis ditandai salah satunya dengan proses fibroblasia yang berlangsung dengan sel fibroblas sebagai komponen yang paling penting³. Sel fibroblas berupa sel induk yang bermigrasi ke daerah luka dan berfungsi untuk membentuk serta melepaskan serat kolagen pada matriks. Kolagen yang dihasilkan berfungsi untuk memberikan integritas serta kekuatan pada proses rekonstruksi jaringan baru. Dengan demikian jumlah sel fibroblas yang semakin meningkat, akan menyebabkan peningkatan jumlah serat kolagen, sehingga proses penyembuhan luka terjadi lebih cepat⁴.

Terapi yang diberikan untuk mengatasi luka sering kali menggunakan bahan kimia berupa antibiotik serta antiseptik baik secara topikal atau sistemik, tetapi pemberian agen bahan kimia ini mampu menimbulkan efek samping seperti reaksi alergi, resistensi serta hipersensitivitas⁵. Mengingat efek samping yang bisa ditimbulkan oleh penggunaan bahan kimia, sehingga salah satu alternatif yang bisa dikembangkan ialah pengobatan berbahan dasar tanaman herbal. Tanaman ini diminati untuk terapi karena lebih ekonomis, memberikan sedikit efek samping, serta mudah dibudidayakan sendiri⁶.

Tanaman yang berpotensi menjadi obat herbal adalah bawang merah (*Allium cepa*). Bawang merah digemari karena selalu dipakai sebagai bumbu penyedap makanan, dan mempunyai karakteristik rasa dan aroma yang khas. Analisis fitokimia pada ekstrak bawang merah menunjukkan kandungan flavonoid, quercetin, saponin, allisin, dan tanin. Senyawa ini dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antijamur, dan antikanker⁷.

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Durmus *et al.* (2012), melaporkan bahwa penggunaan gel CTBX yang terdiri atas ekstrak bawang merah, *heparin*, dan *gelallantoin* terbukti mempercepat penyembuhan pada luka bakar⁸. Penelitian serupa juga dilakukan pada tahun 2017 mengenai efek topikal ekstrak etanol bawang merah pada luka sayat di kulit mencit, yang menunjukkan konsentrasi 55% efektif mempercepat proses penyembuhan luka dengan mengurangi hiperemi luka, mempercepat kontraksi luka dan maturasi fibroblas⁷. Namun masih belum ada penelitian yang memanfaatkan bahan ini pada luka di mukosa rongga mulut.

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penulis ingin mengetahui jumlah fibroblas setelah diberikan ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*) 55%.

Bahan dan metode

Rancangan penelitian yang digunakan yaitu eksperimental *randomized post test only control group design*. Sampel penelitian ini yaitu umbi bawang merah (*allium cepa*) yang diperoleh dari petani di kecamatan kintamani, kabupaten bangli dan tikus putih *rattus norvegicus* yang didapatkan dari laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus Federer $1/(1-f)$

untuk mengantisipasi hilangnya sampel eksperimen dan berdasarkan rumus tersebut, sampel berjumlah 36 ekor tikus dengan 3 ekor tikus per kelompoknya⁹.

Alat dan bahan penelitian

Alat dan bahan yang digunakan adalah: sarung tangan, masker, vacuum rotary evaporator corong *buchner*, *Scalpel & blade* No 11, gunting bedah, pinset anatomi, *needle holder*, Syringe, microbrush, mikroskop cahaya, alat pengecatan HE, Pot jaringan, alat untuk pembuatan blok paraffin, mikrotom, ekstrak etanol umbi bawang merah 55%, etanol teknis sebagai pelarut, makanan tikus wistar, air putih, *xylazine hydrochloride* (2 mg/kg), *ketamin hydrochloride* (20 mg/kg), formalin 10%, alkohol 70%, 95%, 100% , xylol, *haematoxylin eosin*, paraffin⁹.

CARA PENELITIAN

Proses ekstraksi umbi bawang merah

Tiga kilogram umbi bawang merah (*allium cepa*) diperoleh dari petani di kecamatan kintamani. Umbi bawang merah dikupas, dipotong kasar dan dibersihkan, lalu diangin-anginkan dengan tidak terpapar sinar matahari. Setelah itu, umbi diubah menjadi bubuk dengan menggunakan blender. Umbi direndam dengan etanol 96% sebanyak 2 liter 2x24 jam. Kemudian dilakukan remaserasi setelah 1x24 jam, hasil rendaman disaring dengan kertas saring sampai bebas dari partikel kasar. Selanjutnya, dilakukan evaporasi untuk memisahkan ekstrak umbi bawang merah dengan pelarut etanol dengan menggunakan rotary evaporator sehingga menjadi ekstrak kental. Selanjutnya dilakukan pengenceran dengan aquades hingga mendapat konsentrasi 55%⁹.

Pembuatan Luka Insisi Pada Tikus Wistar

Sebelum perlakuan tikus putih di adaptasikan terlebih dahulu di Laboratorium Farmakologi FK Unud. selama tujuh hari, tikus diletakkan pada ruangan dengan suhu sekitar 25°C, makanan berupa pellet dan minum diberikan secara *ad libitum*. Tikus dianastesi injeksi intramuscular menggunakan *xylazine xylazine hydrochloride* dan 20 mg/kg *ketamine hydrochloride*. Perlakuan dibuat pada mukosa bukal kiri dengan menggunakan *scalpel blade* dan sepanjang ± 10 mm dengan kedalaman luka $\pm 1-2$ mm⁹.

Pengaplikasian ekstrak etanol umbi bawang merah

Pada kelompok perlakuan diaplikasikan ekstrak etanol umbi bawang merah 55% secara topikal sebanyak 0,1mL menggunakan *microbrush* dengan cara diolesi sebanyak 3 kali dan pengolesan terakhir didiamkan selama 1 menit. Aplikasi dilakukan dua kali, pagi hari pada pukul 08.00 dan sore hari pukul 16.00 selama 7 hari. Pada kelompok kontrol postif luka diberikan povidon iodine dan kontrol negatif diberikan akuades¹⁰.

Pembuatan Dan Pengamatan Preparat Histologi

Tikus di *euthanasia* menggunakan *xylazine* dan *kethamine* di hari ke 3, 5, dan 7. Kemudian dilakukan

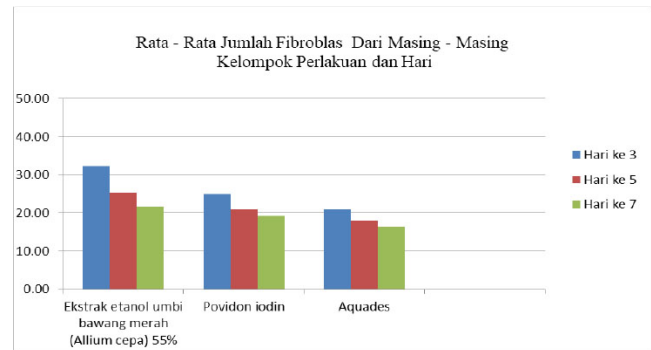


pemotongan jaringan dengan menggunakan gunting jaringan dan tikus selanjutnya dikubur. Pembuatan preparat histologi dimulai dengan proses fiksasi menggunakan formalin 10 % selama 3-4 hari, lalu jaringan dipotong dengan ketebalan 2-3 mm (*trimming*). Selanjutnya jaringan dimasukkan ke dalam alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, absolut I dan alkohol absolut II secara berurutan (*dehidrasi*). Kemudian, proses *clearing* dilakukan dengan cairan *xylol* I, II dan III dengan tujuan menghilangkan alkohol pada jaringan dan dilanjutkan dengan proses *impregnasi* menggunakan (*paraffin* I, II dan III). Selanjutnya dilakukan proses *embedding* dan pemotongan jaringan dengan menggunakan *rotary microtome*. Pewarnaan dimulai menggunakan *hematoxylin* selama 3 menit, setelah itu dibilas dengan air kemudian dicelupkan ke dalam alkohol, kemudian dibilas dengan air kembali dan dicelupkan ke dalam *eosin* selama 3 menit. Kemudian dilakukan penjernihan dengan 2 tabung *xylol*. Selanjutnya sediaan diberikan bahan mounting dan dilapisi dengan cover glass dengan hati-hati supaya tidak ada udara yang terperangkap. Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop olympus kamera digital optillab pada

pembesaran 400 kali dengan 3 lapang pandang⁹.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah 55% memiliki jumlah fibroblas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok povidon iodine dan aquades, dan kelompok perlakuan ekstrak etanol umbi



Gambar 1. Grafik jumlah fibroblas hari ke 3, 5, dan 7 pada semua kelompok perlakuan.

Tabel 1. Hasil Uji Normalitas

PERLAKUAN		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
JUMLAH FIBROBLAS	BAWANG MERAH	.169	9	.200*	.930	9	.477
	POVIDONE	.167	9	.200*	.937	9	.547
	AQUADES	.137	9	.200*	.952	9	.715

Tabel 2. Hasil Uji Homogenitas

F	df1	df2	Sig.
1.233	8	18	.336

Tabel 3. Hasil Uji Two-Way Anova

Kelompok	Jumlah kuadrat	Df	Rerata kuadrat	F	Sig.
Kelompok perlakuan	290.667	2	145.333	31.392	.000*
Hari pengamatan	228.667	2	114.333	24.696	.000*

Tabel 4. Hasil Uji LSD hari ke 3

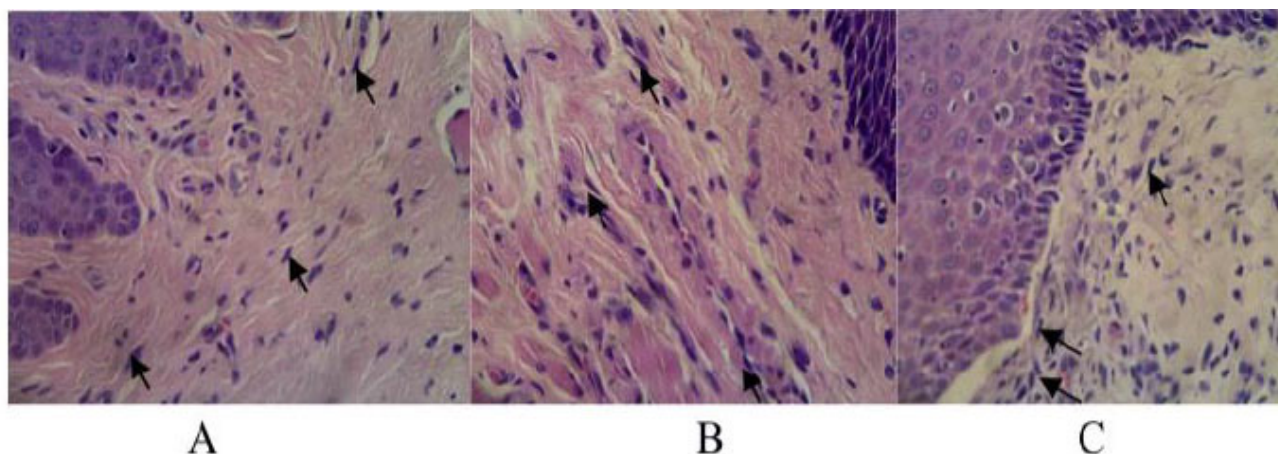
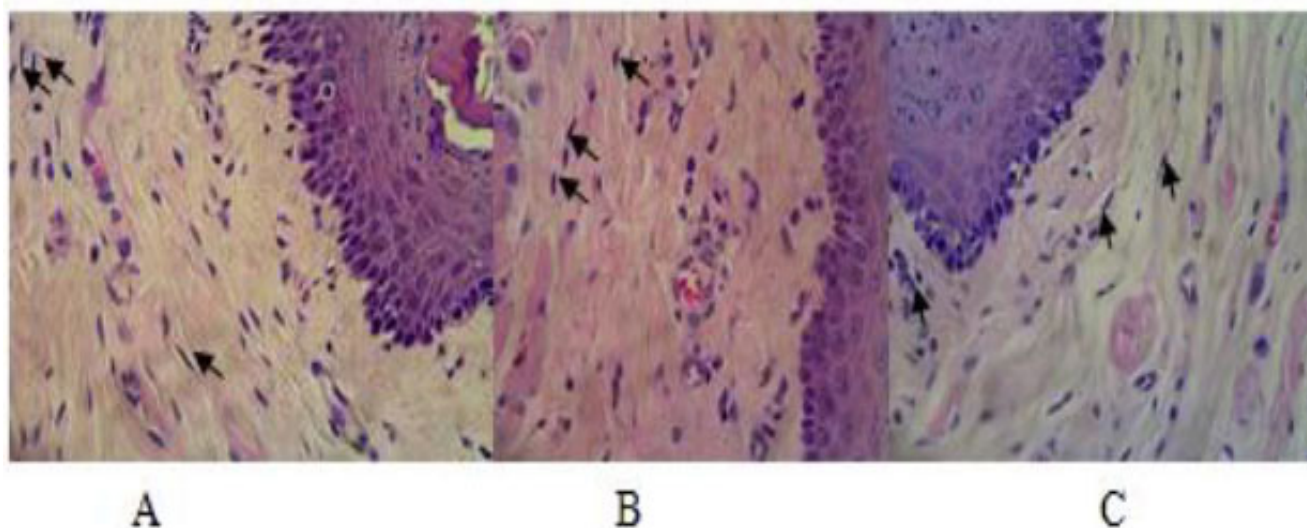
Kelompok perlakuan		Beda Rerata	Std. Error	Sig.
Bawang Merah	Povidone	7.33*	1.186	.001
	Aquades	11.33*	1.186	.000
Povidone	Bawang Merah	-7.33*	1.186	.001
	Aquades	4.00*	1.186	.015
Aquades	Bawang Merah	-11.33*	1.186	.000
	Povidone	-4.00*	1.186	.015

Tabel 5. Hasil Uji LSD hari ke 5

kelompok Perlakuan		Beda Rerata	Std. Error	Sig.
Bawang Merah	Povidone	4.33*	1.721	.045
	Aquades	7.33*	1.721	.005
Povidone	Bawang Merah	-4.33*	1.721	.045
	Aquades	3.00	1.721	.132
Aquades	Bawang Merah	-7.33*	1.721	.005
	Povidone	-3.00	1.721	.132

**Tabel 6.** Hasil Uji *LSD* hari ke 7

Kelompok perlakuan		Bedarerata	Std. Error	Sig.
Bawang Merah	Povidone	2.33	2.211	.332
	Aquades	5.33	2.211	.052
Povidone	Bawang Merah	-2.33	2.211	.332
	Aquades	3.00	2.211	.224
Aquades	Bawang Merah	-5.33	2.211	.052
	Povidone	-3.00	2.211	.224

**Gambar 2.** Gambaran mikroskopis fibroblas pada kelompok bawang merah (A), povidon iodin (B), dan aquades (C) pada hari ke 3 dengan pengecatan HE pembesaran 400x.**Gambar 3.** Gambaran mikroskopis fibroblas pada kelompok bawang merah (A), povidon iodin (B), dan aquades (C) pada hari ke 5 dengan pengecatan HE pembesaran 400x.

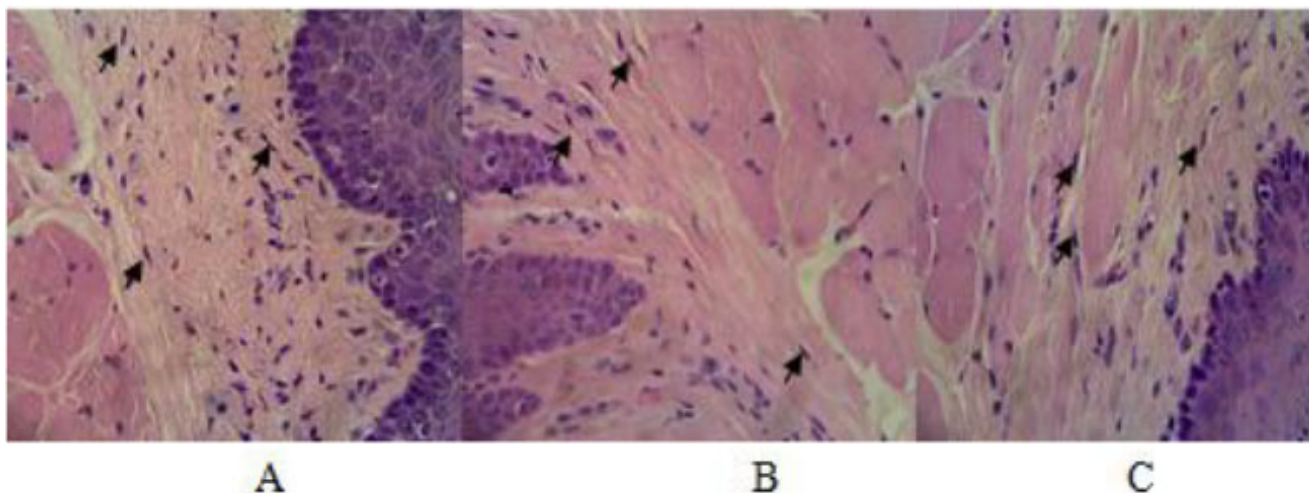
bawang merah 55% pada hari ke 3 memiliki rerata jumlah fibroblas yang paling tinggi (**Gambar 1**).

Dari data tersebut selanjutnya dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro wilk (**Tabel 1**) dan uji homogenitas menggunakan uji levene (**Tabel 2**).

Setelah dilakukan uji normalitas didapatkan nilai signifikansi masing-masing kelompok perlakuan yaitu kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah 55%

sebesar 0,477, kelompok povidon iodin sebesar 0,547, dan kelompok aquades sebesar 0,715. Sehingga, dengan ($p > 0,05$) memperlihatkan data yang berdistribusi normal. Data homogen juga di dapatkan pada penelitian ini karena nilai sig yaitu 0,336 ($p > 0,05$). Kemudian uji parametrik dilakukan dengan uji *Two-Way Anova* (**Tabel 3**) untuk melihat pengaruh antar kelompok dan hari pengamatan.

Hasil uji *Two-way Anova* menunjukkan adanya peningkatan jumlah fibroblas yang bermakna pada



Gambar 4. Gambaran mikroskopis fibroblas pada kelompok bawang merah (A), povidon iodin (B), dan aquades (C) pada hari ke 7 dengan pengecatan HE pembesaran 400x.

kelompok perlakuan serta hari pengamatan karena $p=0,000$ ($p<0,05$). Kemudian untuk melihat kelompok dan hari pengamatan yang berbeda signifikan dalam mempengaruhi jumlah fibroblas di setiap harinya dilakukan uji *Post Hoc* yaitu uji LSD (Tabel 4).

Dari uji LSD diatas memperlihatkan perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblast didapatkan di hari ke 3 serta hari ke 5 karena ($p<0,05$), namun demikian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada hari ke 7.

PEMBAHASAN

Berdasarkan (Gambar 1) rerata jumlah fibroblas pada kelompok kontrol lebih rendah dibanding kelompok perlakuan. Dari uji *two-way annova* didapatkan peningkatan jumlah fibroblas yang bermakna pada kelompok perlakuan serta hari pengamatan dengan $p=0,000$ ($p<0,05$). Kemudian uji LSD memperlihatkan adanya perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblas di hari ke 3 serta hari ke 5, namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna di hari ke 7.

Jumlah fibroblas yang lebih tinggi pada kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah 55% dibandingkan dengan kelompok kontrol pada penelitian ini, menyebabkan proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut dapat berlangsung lebih cepat melalui peran senyawa kimia pada umbi bawang merah yang dapat mempersingkat fase inflamasi sehingga fase proliferasi segera terjadi. Pada fase proliferasi akan terlihat peningkatan jumlah fibroblas, dimana fibroblas akan digunakan untuk mensekresikan kolagen yang akan memberikan kekuatan saat rekonstruksi jaringan yang baru, sehingga jumlah fibroblas dianggap sebagai parameter penyembuhan luka. Penelitian sebelumnya oleh Durmus *et al.* (2012) mengenai pemberian ekstrak bawang merah yang dapat meningkatkan penyembuhan luka bakar pada punggung tikus, serta penelitian yang dilakukan oleh Yunanda dan Rinanda (2017) mengenai efek topikal ekstrak etanol bawang merah pada luka sayat di kulit mencit, yang menunjukkan konsentrasi 55% efektif mempercepat

proses penyembuhan luka dengan meningkatkan maturasi fibroblast adalah penelitian yang mendukung hasil penelitian ini^{7,8}.

Pada hari ke 3 (Gambar 2) terlihat rerata jumlah fibroblas pada kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*) 55 % lebih tinggi dari kelompok kontrol, serta dari uji *Post Hoc* yang dilakukan pada hari ke 3 (Tabel 4) perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblas terdapat pada semua kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan senyawa kimia pada ekstrak etanol umbi bawang merah (*allium cepa*) 55%. Flavonoid memiliki efektivitas sebagai antibakteri dengan menghambat fungsi gyrase bakteri sehingga replikasi bakteri terhambat serta mengurangi ketahanan dan kekebalan dari suatu mikroorganisme¹¹. Kandungan antioksidan yang tinggi pada flavonoid berperan sebagai antiinflamasi sehingga dapat mengikat radikal bebas serta meningkatkan kinerja enzim *superoxidase dismutase* dan glutation transferase yang dapat mempercepat fase inflamasi. Saponin berperan sebagai antimikroba yang bekerja dengan mengaktifkan fungsi TGF- β , FGF, VEGF, dan EGF. TGF- β dan FGF akan memacu migrasi dan proliferasi fibroblas. Selain itu, tanin digunakan sebagai anti bakteri sehingga mampu mempercepat proses penyembuhan luka dengan bertindak sebagai astringen. Tanin juga sebagai antioksidan yang menginduksi TGF- β untuk proliferasi fibroblas¹².

Pada hari ke 5 jumlah fibroblas pada kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*) 55% mengalami penurunan dibandingkan pada hari ke 3 (Gambar 1), dan berdasar uji *Post Hoc* pada hari ke 5 perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblas terdapat pada kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah terhadap kelompok povidon iodine dan aquades. Penurunan jumlah fibroblas ini disebabkan karena proses sintesis kolagen sudah dimulai sehingga terjadi penurunan proliferasi fibroblas yang akan berlanjut sampai beberapa minggu tergantung dari besar dan luas ukuran luka. Kolagen yang dihasilkan akan mengendap dengan sangat cepat pada hari ke 5 sampai



20 hari setelah luka untuk menghasilkan kekuatan jaringan yang normal kembali³. Pada hari ke 5 jumlah fibroblas pada kelompok ekstrak etanol umbi bawang merah 55% lebih tinggi dibandingkan dengan dengan kelompok povidon iodine dan aquades (**Gambar 1**). Hal ini dikarenakan senyawa fenol dalam umbi bawang merah dapat meningkatkan proses mitosis pada kultur sel fibroblas tikus NIH-3T3, sehingga dapat meningkatkan aktivitas fibroblas pada jaringan luka¹³.

Pada hari ke 7 jumlah sel fibroblas terlihat mengalami penurunan (**Gambar 1**) dibandingkan dengan hari ke 5, dan berdasar uji LSD di hari ke 7 tidak ditemukan perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblas di semua kelompok perlakuan. Hal ini dikarenakan pada semua kelompok perlakuan tampak sel fibroblas sudah mulai meninggalkan daerah perlukaan sehingga terjadi penurunan jumlah fibroblas, dimana proses reepitelisasi sudah terjadi dan luka berada pada fase maturasi sehingga biasanya luka mukosa sudah tampak mengalami penutupan¹⁴. Penelitian yang dilakukan Sabol *et al*, (2012) mengenai perubahan histologi pada proses penyembuhan luka kulit tikus, dimana fase maturasi yang normalnya berlangsung pada hari ke-14, tetapi karena luka di mukosa mengalami proses penyembuhan yang lebih cepat, sehingga fase ini akan dimulai lebih awal dari seharusnya. Hal inilah yang menyebabkan jumlah fibroblas di hari ke 7 menjadi semakin berkurang¹⁵.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*) 55% dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka mukosa rongga mulut tikus wistar.

SARAN

1. Perlu dilakukan uji toksisitas supaya nantinya dapat digunakan pada manusia.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut pada sampel dengan jenis kelamin betina untuk mengetahui apakah ekstrak etanol umbi bawang merah (*Allium cepa*) 55% dalam mempercepat proses penyembuhan luka yang dipengaruhi oleh hormon menstruasi,
3. serta tikus memiliki kebiasaan menjilati daerah perlukaan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai jenis sediaan obat yang lain yang dapat terakumulasi lebih lama di daerah perlukaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Glick, M., M W. *Burket's Oral Medicine*. 12 ed. People's Medical Publ. House, Connecticut.; 2015.
2. Lee, Grossman. *complication in foot and ankle surgery: management strategies*. switzerland: springer international; 2008.
3. Nanci A. *Ten cate's oral histology*. 8 ed. St.Louis: mosby elsevier; 2012.
4. Mescher. A Junqueira. *Basic histology text and atlas*. 2018.
5. Ashoka, Murali, Goravanakolla, Madhavan. *Wound healing activity of wattakaka volubilis*. International Journal Appl Res Nat Prod. 2012;53:23-9.
6. Yulia N. Penggunaan Tumbuhan Obat Oleh Suku Tengger di Kabupaten Lumajang dan Malang, Jawa Timur. *Journal Pharmacy*. 2016;13:01:10-1.
7. Yunanda V, Rinanda T. *The activity of topical extract of onions on wound healing process in mice*. *Journal veteriner* 2017;17:4:14.
8. Durmus, Yaman, Chan. *Effects of Extract cepae, heparin, allantoin gel, and silver sulfadiazine on burn wound healing*. *Vet Med*. 2012;57:6:287-92.
9. Putri RP, Hakim RF, Rezeki S. Pengaruh pemberian ekstrak daun tapak dara (*catharanthus roseous*) terhadap jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka di mukosa rongga mulut. *journal caninus dentistry* 2017;2:1:20-30.
10. Pertiwi N. Pemberian Topikal Ekstrak Etanol Buah Adas (*foeniculum vulgare mill*) Lebih Mampu Meningkatkan Angiogenesis dan Reepitelisasi dari Povidone Iodine Untuk Penyembuhan Ulkus Traumatikus Mukosa Mulut Tikus. Tesis, universitas Udayana.; 2015.
11. Alfitasari D, Kusuma A, Hakim Z. Aktivitas Immunodulator Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium cepa L.*) terhadap Respon Imun Non Spesifik pada Mencit Jantan .*Biosfera*. 2017;34:2:75-9.
12. Nurdiana, Ulya I, Putra I. Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Melati (*Jasminum Sambac L. Ait*) Terhadap Jumlah Fibroblas Dalam Penyembuhan Luka Bakar Derajat II A Pada Tikus Putih. *Journal Nurs Sci*. 2016;4:1:1-11.
13. Adriyanif AF. Pemberian Krim Ekstrak Biji Markisa (*Foeniculum vulgare*) Meningkatkan Neovaskularisasi, Epitelisasi dan Jumlah Fibroblas Pada Luka Tikus (rattus norvegicus). Tesis. Universitas Udayana. 2017.
14. Fonseca, Walker B, Power F. *Oral and maxillofacial trauma*. 8 ed. St.Louis: Elsevier Saunders; 2013. 538 p.
15. Sabol, F. Dancakova, L. Gal, P. Vasilenko, T. Novotny, M, Smetana, K, Lenhard, T. *Immunohistological Changes In Skin Wounds, During The Early Periods Of Healing In A Rat Model*. *Veteriner Med. Slovak Republic*. 2012;57:2:77-82.



This work is licensed under
a Creative Commons Attribution