

**“PENGARUH EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum*
Corr) TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PASCA
PENCABUTAN GIGI TIKUS WISTAR”**

SKRIPSI



Oleh:
ANGGUN PUTRI PRATIWI
04031181823018

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2022**

**“PENGARUH EKSTRAK BLJI DUKU (*Lansium domesticum*
Corr) TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PASCA
PENCABUTAN GIGI TIKUS WISTAR”**

**Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
Gigi Universitas Sriwijaya**

**Oleh:
ANGGUN PUTRI PRATIWI
04031181823018**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG**

2022

HALAMAN PERSETUJUAN

DOSEN PEMBIMBING

Skripsi yang berjudul:

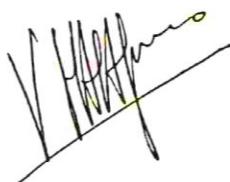
“PENGARUH EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum Corr*)
TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PASCA PENCABUTAN
GIGI TIKUS WISTAR”

Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya

Palembang, 12 September 2022

Menyetujui,

Dosen Pembimbing I,



drg. Valentino Haksajiwo, Sp.BM., drg. Galuh Anggraini A.,MARS
M.Kes., MARS
NIP. 3100122012

Dosen Pembimbing II,



NIP. 197401112008012009

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**“PENGARUH EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum Corr*)
TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS
WISTAR”**

Disusun oleh :
Anggun Putri Pratiwi
04031181823018

**Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan didepan Tim Pengaji Bagian Kedokteran Gigi
dan Mulut**
Tanggal 12 September
Yang terdiri dari :

Pembimbing I

drg. Valentino Haksajiwu, Sp.BM., M.Kes., MARS
NIP. 3100122012

Pengaji I

Pembimbing II

drg. Galuh Anggraini A.,MARS
NIP. 197401112008012009

Pengaji II

drg. Anton, Sp.BMM



Mengetahui,
Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

drg. Sri Wahyuningsih Rais, M. Kes., Sp.Pros
NIP : 196911302000122001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini penulis menyatakan :

1. Karya tulis penulis, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (SKG), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian penulis sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing dan masukan Tim Pengaji.
3. Isi pada karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pelaksanaan prosedur penelitian yang dilakukan dalam proses pembuatan karya tulis ini adalah sesuai dengan prosedur penelitian yang tercantum.
5. Hasil penelitian yang dicantumkan pada karya tulis adalah benar hasil yang didapatkan pada saat penelitian, dan bukan hasil rekayasa.
6. Pernyataan ini penulis buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 19 september 2022
Yang membuat pernyataan,



Anggun Putri Pratiwi
NIM. 04031181823018

HALAMAN PERSEMBAHAN

اللَّهُمَّ يَسِّرْ وَ لَا تُعَسِّرْ

“Ya Allah permudahkanlah urusanku dan jangan Engkau persulit”

‘Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan’ (QS. Al-Insyirah : 5-6)

Skripsi ini dipersembahkan untuk:

Kedua orang tua saya Bapak, Ibu, serta adik saya Adel dan seluruh keluarga besar yang selalu menyayangi, mendukung, dan memberikan doa tanpa henti

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah subhanahu wa ta'ala atas segala rahmat dan ridhoNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Biji Duku (*Lansium Domesticum Corr*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar.” Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi pada Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesarbesarnya kepada semua pihak yang turut membantu penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi, khususnya kepada:

1. Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat beserta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orangtuaku tercinta bapak dan ibu serta adikku Adelia yang selalu memberikan doa, dukungan, perhatian dan semangat yang tiada henti-hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
3. drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp.Pros selaku Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.
4. drg. Akhyar Dyni Zakyah dan drg. Tyas Hestiningsih, M.Biomed selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi dukungan dan arahan dalam kegiatan akademik selama perkuliahan
5. drg. Valentino Haksajiw, Sp.BM., M.Kes., MARS selaku dosen pembimbing utama dan drg. Galuh Anggraini Adityaningrum, MARS selaku dosen pembimbing pendamping yang telah melungkan waktunya untuk memberikan bimbingan, dukungan, dan semangat serta ilmu yang sangat banyak dalam membimbing sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. drg. Anton, Sp.BM dan drg. Bambang Nuryadi, M.Biomed sebagai penguji atas kesediaan selama menguji, membimbing, menasihati, dan memberikan saran serta ilmu yang sangat banyak kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Seluruh staf dosen Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu dan keterampilan selama proses belajar mengajar
8. Seluruh staf pegawai Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bantuan dalam mengurus kelengkapan berkas dan menyediakan sarana dan prasarana pendukung yang diperlukan

- penulis selama proses belajar mengajar dan penyusunan skripsi
9. Ibu Amirna dan ibu dian selaku dosen biostatistik serta kak ana yang telah meluangkan waktu untuk membantu membimbing pengolahan data hasil penelitian selama penelitian skripsi ini.
 10. Kepala dan seluruh staf Laboratorium Teknik Kimia Politeknik Negeri Sriwijaya Palembang khususnya kepada pak Agus, Putri dan Farras yang telah memberikan bantuan, arahan, dan dukungan dalam penelitian penulis.
 11. Kepala dan seluruh staf *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya khususnya kepada pak Man yang telah banyak membantu dan memberikan arahan kepada peneliti saat melakukan penelitian
 12. Kepala dan seluruh staf Laboratorium Khusus Patologi Anatomi Dyatnitalis Palembang khususnya mbak juwita yang telah banyak membantu penelitian penulis
 13. Sahabat- sahabatku tercinta yaitu Ragil, Firma, Nola, Tyas dan Audina yang telah memberikan banyak bantuan, waktu, dukungan, semangat, serta menghibur penulis dengan canda dan tawa dari awal kuliah hingga sekarang
 14. Teman-temanku Hana dan Afrah yang banyak membantu penulis selama penelitian
 15. Teman-teman seperbimbingan Skripsi Bedah Mulut yang berjuang bersama selama penelitian penulis.
 16. Teman-teman satu angkatan 2018 “Orthogenzia”, kakak tingkat yang selalu memberikan saran dan semangat dari awal perkuliahan hingga sekarang.
 17. Semua pihak yang membantu secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan selama ini. Akhirnya, kiranya skripsi ini dapat memberikan manfaat dan masukan bagi pembaca.
 18. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for never quit.*

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, sehingga penulis membutuhkan dukungan dan bimbingan berupa sumbangsih pikiran dan saran yang bersifat membangun. Penulis berharap besar skripsi ini dapat memberikan manfaat untuk para peneliti dan pembaca kedepannya. Semoga kita semua selalu diberikan kesehatan dan keberkahan Allah SWT.

Palembang, 19 september 2022
Penulis

Anggun Putri Pratiwi
NIM. 04031181823018

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
Abstrak.....	xiii
Abstract	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Bagi Penelitian	6
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan	6
1.4.3 Bagi Masyarakat	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Pencabutan Gigi (Ekstraksi Gigi)	7
2.1.1 Indikasi dan Kontraindikasi Ekstraksi Gigi	7
2.1.1.1 Indikasi	7
2.1.1.2 Kontraindikasi	9
2.1.2 Prosedur Ekstraksi.....	13
2.1.3 Instruksi Pasca Ekstraksi.....	16
2.1.4 Komplikasi Ekstraksi Gigi	17
2.2 Penyembuhan Luka.....	20
2.2.1 Fase Penyembuhan Luka.....	21
2.2.1.1 Fase Hemostasis dan Pembentukan <i>Blood Clot</i>	19
2.2.1.2 Fase Inflamasi	20
2.2.1.3 Fase Proliferasi.....	21
2.2.1.4 Fase Remodeling	22
2.2.2 Penyembuhan Luka pada Soket Pasca Pencabutan Gigi.....	25
2.2.3 Peranan Neutrofil dalam Fase Penyembuhan Luka	27
2.2.3.1 Gambaran neutrofil secara histologi.....	28
2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka	28
2.2.4.1 Faktor Lokal yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	28
2.2.4.2 Faktor Sistemik yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	29
2.3 Duku (<i>Lansium Domesticum Corr</i>).....	32

2.3.1 Taksonomi.....	29
2.3.2 Deskripsi Tanaman Duku.....	29
2.3.2.1 Batang Duku.....	30
2.3.2.2 Daun Duku	30
2.3.2.3 Bunga Duku	30
2.3.2.4 Buah Duku	31
2.3.2.5 Biji Duku	31
2.3.3 Fitokimia (Kandungan) Biji Duku	32
2.3.4 Manfaat Biji Duku (<i>Lansium Domesticum Corr</i>) terhadap..... Proses Penyembuhan Luka	33
2.4 Tikus Putih Jantan Galur Wistar (<i>Rattus Norvegicus</i>)	36
2.5 Kerangka Teori.....	38
2.6 Hipotesis.....	39
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian.....	40
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	40
3.2.1 Waktu Penelitian	40
3.2.2 Tempat Penelitian.....	40
3.3 Subjek Penelitian, Objek Penelitian, dan Besar Sampel	41
3.3.1 Subjek Penelitian.....	41
3.3.1.1 Kriteria Inklusi	41
3.3.1.2 Kriteria Eksklusi.....	41
3.3.2 Objek Penelitian	41
3.3.3 Besar Sampel.....	42
3.4 Teknik Pengambilan Sampel.....	44
3.5 Variabel Penelitian	44
3.5.1 Variabel Bebas	44
3.5.2 Variabel Terikat	44
3.5.3 Variabel Terkendali.....	44
3.5.4 Variabel Tidak Terkendali	45
3.6 Kerangka Konsep	45
3.7 Definisi Operasional.....	46
3.8 Alat dan Bahan Penelitian	46
3.8.1 Alat Penelitian.....	46
3.8.2 Bahan Penelitian.....	47
3.9 Cara Kerja	48
3.9.1 <i>Ethical Clearance</i>	48
3.9.2 Persiapan Hewan Coba	48
3.9.3 Pembuatan Ekstrak Biji Duku (<i>Lansium Domesticum Corr</i>)....	49
3.9.4 Ekstraksi Gigi pada Tikus	52
3.9.5 Pemberian Perlakuan pada Luka Soket Pasca Pencabutan	56
3.9.6 Eutanasia	53
3.9.7 Fiksasi Jaringan	53
3.9.8 Pengolahan Jaringan.....	54
3.9.9 Pengamatan Jaringan di Bawah Mikroskop	60
3.9.10 Pengambilan dan Analisis Foto Jaringan	60

3.10 Parameter Keberhasilan.....	57
3.11 Analisis Data	57
3.12 Alur Penelitian	58
BAB 4 PENDAHULUAN	
4.1 Hasil Penelitian	59
4.2 Pembahasan.....	65
BAB 5 PENDAHULUAN	
5.1 Kesimpulan	69
5.2 Saran.....	69
DAFTAR PUSTAKA	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Gizi buah duku (<i>Lansium domesticum Corr</i>) per 100g. ..33
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel48
Tabel 3.2 Formulasi pembuatan sediaan gel ekstrak biji duku54
Tabel 4.1 Rata-rata dan standar deviasi jumlah neutrofil.....64
Tabel 4.2 Hasil Uji Mann Whitney66
Tabel 4.3 Hasil Uji Kruskal Wallis Antar Kelompok67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Posisi operator selama ekstraksi	14
Gambar 2.2 Cara memegang forceps	15
Gambar 2.3 Gambaran neutrofil pada pemeriksaan histologi	25
Gambar 2.4 Kulit batang duku	33
Gambar 2.5 Daun Duku.....	32
Gambar 2.6 Buah duku	32
Gambar 2.7 Biji duku	33
Gambar 2.8 Tikus putih jantan galur wistar	37
Gambar 3.1 Neutrofil pada pemeriksaan histologi.....	59
Gambar 4.1 Foto mikroskopis soket pasca ekstraksi gigi tikus (400x) yang menunjukkan neutrofil (PMN).....	62
Gambar 4.2 Grafik Rata-rata Jumlah Neutrofil	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil jumlah neutrofil setelah perlakuan	71
Lampiran 2. Hasil uji statistik penelitian.....	76
Lampiran 3. Foto penelitian	81
Lampiran 4. Sertifikat Persetujuan Etik	91
Lampiran 5. Surat izin penelitian laboratorium teknik kimia polsri	92
Lampiran 6. Surat izin penelitian <i>animal house</i> fk unsri.	93
Lampiran 7. Surat izin penelitian lab patologi aanatomii dyatnitalis	94
Lampiran 8. Surat selesai penelitian laboratorium teknik kimia polsri.....	95
Lampiran 9. Surat selesai penelitian <i>animal house</i> fk unsri.....	96
Lampiran 10. Surat selesai penelitian lab patologi anatomi dyatnitalis.....	97
Lampiran 11. Sertifikat hewan penelitian	98
Lampiran 12. Surat tanda uji kandungan ekstrak biji duku.....	99

“PENGARUH EKSTRAK BIJI DUKU (*Lansium domesticum* Corr) TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PASCA PENCABUTAN GIGI TIKUS WISTAR”

Anggun Putri Pratiwi

Program studi kedokteran gigi

Fakultas kedokteran universitas sriwijaya

Abstrak

Latar belakang: Ekstraksi merupakan suatu prosedur bedah mulut minor yang dilakukan untuk mencabut gigi atau akar gigi dari soketnya pada tulang alveolar dalam rongga mulut. Proses pencabutan gigi menyebabkan kerusakan jaringan keras dan jaringan lunak. Saat ini banyak penelitian menggunakan bahan-bahan berbasis hayati, contohnya yang berasal dari tumbuhan. Salah satu jenis tumbuhan yang mengandung senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan adalah biji duku. Berdasarkan uji fitokimia biji duku memiliki kandungan senyawa yang dapat mempercepat fase inflamasi pada proses penyembuhan luka yaitu; flavonoid, triterpenoid, dan saponin. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji duku (*lansium domesticum corr*) terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus Wistar. **Metode:** Jenis penelitian yang digunakan adalah *true eksperimental laboratoris* dengan desain rancangan penelitian *post test only control group design* sebanyak 48 ekor tikus wistar dibagi dalam 12 kelompok yaitu 3 kelompok kontrol (gel plasebo) dan 9 kelompok perlakuan (gel ekstrak biji duku konsentrasi 50%, 60% dan 75% selama 3 hari). Gigi insisisus RB kiri tikus dianastesi dan kemudian diekstraksi menggunakan *needle holder*. Setelah ekstraksi, aplikasikan ekstrak biji duku pada soket gigi tikus sesuai dengan kelompok perlakuan sebanyak 2 kali sehari. Kelompok 1, 2, 3 dan 10 dieutanasia pada hari ke-1, kelompok 4, 5, 6 dan 11 dieustanasia pada hari ke-2, serta kelompok 7, 8, 9 dan 12 dieutanasia pada hari ke-3, kemudian jaringan diambil dan dibuat preparat histologi. Jumlah neutrofil dihitung menggunakan *software Olympus* dan dianalisis secara statistik. **Hasil:** Rata-rata jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol (baik setelah perlakuan selama 1 hari, 2 hari, maupun 3 hari), terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik terutama pada kelompok 75%. Namun, pada kelompok perlakuan 50% dan 60% terdapat perbedaan rata-rata yang tidak signifikan secara statistik. Rata-rata jumlah neutrofil (PMN) pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak biji duku 75% dibandingkan dengan gel plasebo menunjukkan selisih rata-rata yang paling besar. **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak biji duku konsentrasi 50%, 60% dan 75% dalam menurunkan jumlah neutrofil dibandingkan kelompok kontrol (baik setelah perlakuan selama 1 hari, 2 hari, maupun 3 hari). Namun, secara statistik tidak signifikan pada kelompok 50% dan 60%. Gel ekstrak biji duku konsentrasi 75% merupakan konsentrasi ekstrak biji duku yang paling efektif dalam menurunkan jumlah neutrofil.

Kata kunci: biji duku, ekstraksi gigi, neutrofil, tikus wistar

“THE EFFECT OF DUKU SEED EXTRACT (*Lansium Domesticum Corr*) ON THE NUMBER OF NEUTROPHIL AFTER TOOTH EXTRACTION OF WISTAR RATS”

Anggun Putri Pratiwi
Dentistry Study Program
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Abstract

Background: Extraction is a minor oral surgical procedure performed to remove a tooth or tooth root from its socket on the alveolar bone in the oral cavity. The process of tooth extraction causes hard and soft tissue damage. Currently, many studies use bio-based materials, for example those from plants. One type of plant that contains bioactive compounds that can be developed is duku seeds. Based on phytochemical tests, duku seeds contain compounds that can accelerate the inflammatory phase of the wound healing process, namely; flavonoids, triterpenoids, and saponins. Objective: To determine the effect of administration of duku seed extract (*Lansium domesticum corr*) on the number of neutrophils after tooth extraction of Wistar rats. Methods: The type of research used is a true experimental laboratory with a post test only control group design research design as many as 48 wistar rats divided into 12 groups, namely 3 control groups (placebo gel) and 9 treatment groups (50% duku seed extract gel, 60% and 75% for 3 days). The left maxillary incisor of the rat was anesthetized and then extracted using a needle holder. After extraction, apply duku seed extract on the tooth sockets of the rat according to the treatment group 2 times a day. Groups 1, 2, 3 and 10 were euthanized on day 1, groups 4, 5, 6 and 11 were euthanized on day 2, and groups 7, 8, 9 and 12 were euthanized on day 3, then tissues were taken and histological preparations were made. The number of neutrophils was calculated using Olympus software and analyzed statistically. Results: The average number of neutrophils in the treatment group was less than the control group (both after treatment for 1 day, 2 days, or 3 days), there was a statistically significant difference, especially in the 75% group. However, in the 50% and 60% treatment groups there was an average difference that was not statistically significant. The average number of neutrophils (PMN) in the treatment group that was given 75% duku seed extract compared to placebo gel showed the largest average difference. Conclusion: There was an effect of giving duku seed extract with concentrations of 50%, 60% and 75% in reducing the number of neutrophils compared to the control group (both after treatment for 1 day, 2 days, or 3 days). However, it was not statistically significant in the 50% and 60% groups. Duku seed extract gel with a concentration of 75% is the most effective concentration of duku seed extract in reducing the number of neutrophils.

Keywords: duku seed, tooth extraction, neutrophil, wistar rat

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pencabutan gigi atau dalam istilah Kedokteran Gigi disebut ekstraksi adalah suatu prosedur pencabutan gigi atau akarnya tanpa rasa sakit dari soket tulang alveolar dengan trauma minimal pada jaringan lunak di sekitarnya. Pencabutan gigi merupakan pilihan terakhir apabila kondisi gigi sudah tidak dapat dipertahankan lagi walaupun sudah dilakukan perawatan lain. Proses ekstraksi gigi menyebabkan rusaknya jaringan lunak serta jaringan keras, sehingga tubuh akan merespon secara fisiologis untuk menyembuhkan luka tersebut.^{1,3}

Penyembuhan luka merupakan respon terhadap kerusakan jaringan dimana sel-sel yang mati dan struktur yang hilang digantikan oleh sel-sel membentuk jaringan baru. Proses penyembuhan luka terdiri dari 4 fase. Fase tersebut yaitu hemostasis dan *blood clot*, inflamasi, proliferasi dan *remodeling*.^{2,3} Fase hemostasis merupakan suatu mekanisme untuk menghentikan kehilangan darah meliputi fase vaskular, fase platelet, sistem vaskular, sedangkan *blood clot* terbentuk di pembuluh yang mensuplai organ vital dan terjadi proses pembekuan darah, yang mana bekunya terdiri dari serat fibrin, platelet dan plasma untuk mencegah kehilangan darah lebih lanjut. Fase inflamasi merupakan proses menghilangkan sel atau jaringan yang rusak dan memakan pathogen

berupa mikroba dan memberikan debridemen luka. Fase ketiga adalah fase proliferasi yang merupakan proses regenerasi dan migrasi fibroblas serta produksi jaringan ikat, yang terdiri dari re-epitelisasi, fibroplasia dan angiogenesis. Fase yang terakhir adalah remodeling yang merupakan tahap akhir dari proses penyembuhan yang melibatkan renovasi kolagen dari tipe III yang semula diletakkan di jaringan granulasi menjadi tipe I yang lebih kuat ,untuk meningkatkan kakuatan luka dan mengembalikan kondisi normal jaringan.^{2,3} Jumlah neutrofil dari pembuluh darah ke daerah luka meningkat pada 24- 48 jam dan mengalami penurunan setelah hari ke-3 proses ini disebut fase inflamasi .⁴ Neutrofil berperan penting dalam proses penyembuhan karena dapat membantu fagositosis mikroorganisme seperti bakteri dan jejas sehingga dapat mempercepat fase inflamasi.³

Modifikasi penyembuhan luka pasca pencabutan gigi salah satunya adalah dengan menggunakan bahan yang memiliki pengaruh yang efektif untuk proses penyembuhan terutama dalam mempercepat fase inflamasi. Saat ini sudah banyak penelitian dengan menggunakan bahan-bahan yang mudah didapatkan dari alam atau berbasis hayati, contohnya adalah bahan yang berasal dari tumbuhan. Indonesia adalah salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang berpotensi memiliki khasiat dalam bidang kesehatan.⁵ Memanfaatkan tanaman untuk pengobatan saat ini semakin dikembangkan. Kelebihan pengobatan ini ada pada material dasarnya yang alami maka efek sampingnya dapat ditekan seminimal mungkin. Salah satu jenis tumbuhan yang mengandung

senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan adalah buah duku (*Lansium Domesticum Corr*).⁶

Buah duku (*Lansium Domesticum Corr*) adalah salah satu tanaman khas yang berasal dari Indonesia, yang banyak ditemukan di Palembang, Provinsi Sumatera Selatan. Duku mempunyai banyak manfaat aktivitas terapeutik seperti antitumor, antioksida, antimalaria, antibakteri, antimelanogenesis, antimutagenik dan antikanker.⁷ Buah duku memiliki kandungan terpenoid, alkaloid, flavonoid, saponin asam lansiosida, dan dukunolid. Buah duku mengandung banyak air dengan rasa manis keasaman yang umum dan sering dikonsumsi oleh masyarakat, sedangkan bagian bijinya tidak dikonsmsi dan menjadi sampah makanan yang tidak dimanfaatkan. Biji duku sebenarnya memiliki banyak potensi karena memiliki kandungan flavonoid, triterpenoid, terpenoid, alkaloid, saponin fenol, tannin, dukunoid, dan steroid.^{8,9} Senyawa tersebut mempunyai aktivitas antiinflamasi seperti flavonoid, saponin dan triterpenoid. Golongan flavonoid meliputi flavonon, kalkon, katekin flavon isoflavon. Flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dan kemampuan menarik radikal bebas. Efek antioksidan dari flavonoid tersebut secara tidak langsung juga mendukung efek antiinflamasinya karena radikal bebas dapat menarik berbagai mediator inflamasi.^{9,10,11,12} Selain itu kandungan triterpenoid dapat membantu proses penyembuhan pada fase inflamasi dengan menghambat produksi *Nitric Oxide* (NO) dan dapat mengambat sekresi TNF- α dan IL-1 β .¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Subandrate dkk (2016) dan *Klungsupya P et. al* (2015) melaporkan bahwa senyawa flavonoid dalam biji duku dapat

berpotensi memiliki potensi, sebagai antioksidan yang dapat mengurangi radikal bebas seperti hidrogen peroksida dan anion superokksida.⁶ Aktivitas antioksidan dari flavonoid tersebut secara tidak langsung dapat mendukung efek antiinflamasi karena radikal bebas dapat menarik berbagai mediator inflamasi sehingga respon inflamasi dapat berkurang.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Hanum dkk. (2013) menunjukkan bahwa buah duku mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas terapeutik yang luas diantaranya sebagai antikanker, antimalaria, antimikroba, antimelanogenesis, antioksidan, dan antibabesial.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Umar dkk. (2020) menyatakan bahwa gel ekstrak biji duku berpotensi dalam membantu proses penyembuhan luka pada tikus ditandai dengan penutupan luka yang baik dengan berkurangnya ukuran luka sebesar 0,3cm setelah hari perlakuan dengan kelompok perlakuan ekstrak 10%.⁹ *De-Almeida et.al* (2019) melaporkan bahwa triterpenoid dapat menghambat sekresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) dan Interleukin 1 Beta (IL-1 β) yang merupakan mediator inflamasi. Triterpenoid juga dapat menghambat produksi *Nitric Oxide* (NO) oleh makrofag yang merupakan salah satu sel inflamasi.¹³ Kandungan saponin pada duku memiliki manfaat dalam proses penyembuh karena saponin mampu mempercepat fase inflamasi dengan merangsang *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan menstimulasi pembentukan kolagen tipe 1 sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.

Berdasarkan uraian diatas, sudah banyak penelitian yang membuktikan efek antiinflamasi dan efek antioksidan senyawa aktif yaitu kandungan

flavonoid saponin dan tripenoid dari buah duku. Namun, belum ada penelitian sebelumnya yang membahas secara khusus pengaruh ekstrak dari biji buah duku terhadap jumlah neutrofil hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 dengan konsentrasi 50%, 60% dan 75%, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak biji duku (*Lansium Domesticum Corr*) dengan konsentrasi 50%, 60% dan 75% secara topikal terhadap jumlah neutrofil pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan melakukan pengamatan histopatologi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak biji duku (*lansium domesticum corr*) terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus Wistar.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji duku (*lansium domesticum corr*) terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus Wistar (*rattus norvegicus*)”

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan rata-rata jumlah neutrofil pada penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus galur Wistar (*rattus norvegicus*) setelah diaplikasikan ekstrak biji duku (*Lansium Domesticum Corr*) hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 dengan konsentrasi 50%, 60%, dan 75% dengan gel plasebo.

2. Mengetahui kesesuaian konsentrasi ekstrak biji duku yang paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Penelitian

Manfaat penelitian adalah diharapkan peneliti mendapatkan pengetahuan serta pengalaman dalam melaksanakan penelitian tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Duku (*Lansium Domesticum Corr*) terhadap Jumlah Neutrofil Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*)

1.4.2. Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi tambahan pustaka pendidikan mengenai pengaruh ekstrak biji duku (*lansium domesticum corr*) secara topikal terhadap jumlah neutrofil pasca pencabutan gigi tikus Wistar (*rattus norvegicus*)

1.4.3. Bagi Masyarakat

Manfaat bagi masyarakat adalah hasil penelitian ini dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak biji duku (*lansium domesticum corr*) sebagai sumber alternatif untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dengan melihat jumlah neutrofil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Luthfi M, Wisnu SJ , Yuniar AR, Elvina HW, Aisyah ER, Nidya POA. *Expression of fibroblast cells after extraction of wistar rat teeth after topical application of okra fruit (*Abelmoschus esculentus*) gel.* Infectious Disease Reports. 2020; 12(8726):40-42.
2. Kordestani SS. Atlas of wound healing A Tissue Regeneration Approach. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2019. p. 11-22.
3. Larjava H. Oral Wound Healing Cell Biology and Clinical Management. Canada: Wiley-Blackwell; 2012. p.1-7
4. Fadhila, FN, Isidora Karsini S, Nafi'ah. Efektivitas Pemberian Ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus *Rattus Novergicus Strain Wistar*. Denta jurnal kedokteran gigi. 2018;12(2): 8-14.
5. Hanum L, N Rina SK. *Tumbuhan Duku: Senyawa Bioaktif, Aktivitas Farmaklogis dan Prospeknya dalam Bidang Kesehatan.* Jurnal Biologi Papua. 2013; 5(2): 84-93.
6. Subandrate, Sadakata S, Sri W, M. Fakhri A , Fatmawati. *Potensi Antioksidan Ekstrak Biji Duku (*Lansium Domesticum Corr.*) Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Jantan Yang Diinduksi Alkohol.* Molekul. 2016; 11(1): 1-8.
7. Nayoung Han dan Marica Bakovic. Biologically Active Triterpenoids and Their Cardioprotective and Anti- Inflammatory Effects. J Bioanal Biomed. 2015; S12: 005. P. 1-9.
8. Mayanti T, Kandungan Kimia Dan Bioaktivitas Tanaman Duku. Bandung : Unpad press; 2009. p. 9-11.
9. Umar TP, Fernando W, Junoretta HE, Theodorus P. *The Effect Of *Lansium Domesticum Corr*(Duku) Seed Extract On Wound Healing.* Journal Of Nobel Medical College. 2020; 9(1) : 8-11.
10. Ni'mah, T., Reni O., Vivin M., Desy A. 2015. *Potensi Ekstrak Biji Duku (*Lansium domesticum Corr*) terhadap Aedes aegypti.* Buletin Penelitian Kesehatan, Vol. 43, No. 2 : 131 – 136
11. Klungsupya, P., Suthepakul, N., Muangman, T, Rerk-Am, U., & ThongdonA, J. 2015. *Determination of Free Radical Scavenging, Antioxidative DNA Damage Activities and Phytochemical Components of Active Fractions from *Lansium domesticum Corr*.* Fruit. Nutrients, 7, 6852-6873.
12. Nur S, Rumiyati1, Endang L. Screening Of Antioxidants, Anti-Aging And Tyrosinase Inhibitory Activities Of Ethanolic And Ethyl Acetate Extracts Of Fruit Flesh And Fruit Peel Langsat (*Lansium Domesticum Corr*) In Vitro. Traditional Medicine Journal. 2017; 22(1) : 63-71
13. De-Almeida, S.C.X. dkk. 2019. *Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a triterpene-rich fraction from *Himatanthus drasticus*.* Braz J Med and Biol Res 52(5).
14. Santoso, D., Sudiana I. K., Rahayu A.S. and Yunus M., 2019. *Antiinflammatory effect of ethyl acetate fraction of galing plant extract (*Cayratia trifolia*) on male wistar rats induced by carrageenan.* IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 1146

15. Kurnia PA, Hengky BA, Suhartini. *Potensi Ekstrak Teh Hijau (Camellia sinensis) Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas Soket Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar*. Jurnal Pustaka Kesehatan. 2015; 3(1): 122-126.
16. Balaji, SM. Textbook Of Oral And Maxillofacial Surgery 3th edition. India: Elsevier. 2018:808-900
17. Fragiskos, Fragiskos D. 2017. Oral Surgery. New York: Springer. 2017: 74-92
18. K Vinna, Sugiaman. *Peningkatan Penyembuhan Luka di Mukosa Oral Melalui Pemberian Aloe Vera (Linn.) Secara Topikal*. Jurnal Kedokteran Maranatha. 2011;11(1):72-73.
19. Turksen K. Wound Healing Stem Cells Repair and Restorations, Basic and Clinical Aspects. USA: Wiley Blackwell. 2018. p. 67-74.
20. Guyton AC, John EH. Textbook Of Medical Physiology Eleventh Edition. Philadelphia USA: Elsevier. 2006. p. 457-458.
21. Punchard, Neville A., Cliff J Whelan1, and Ian Adcock. 2004. The Journal of Inflammation. Journal of Inflammation, 1:1
22. Middleton JE. Wound Healing: Process, Phases And Promoting. New York: Nova Science Publishers, Inc.2011. p. 147-148.
23. Murdoch MJ. Wound Healing eBook. South Afrika: Medical center 18 eton. 2016. P. 3-17.
24. Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth Fourth Edition. Australia: Blackwell publishing company. 2007. p. 39-43.
25. Sugiarto A, Marisa H. Ekologi duku komering. Laboratorium Ekologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Alam Universitas Sriwijaya; 2018. p. 5-6
26. Apridamayanti P., Fajriaty I., Dan Hatita E. 2018. Antioxidant Activity And Analgesic Assessment Of Lansium Domesticum Stem Bark Infusion. Nusantara Bioscience 10 (2): 71-75
27. Kementerian Kesehatan RI. 2018. Komposisi Pangan Indonesia 2017. Jakarta Kemenkes RI. Diakses pada tanggal 21 september 2021 dari <http://repo.stikesperintis.ac.id/1110/1/32%20Tabel%20Komposisi%20Pangan%20Indonesia.pdf>
28. NST W, Muhammad TK ,Theodorus. Efficacy of Duku Seed Extract on Reducing Levels of HbA1c in Diabetic Model Rat. IJHSR. 2020; 10(2): 32-35.
29. Kuncorojakti S. Evaluation Toluidine Blue Staining to Identify Connective Tissue Mast Cells (CTMS) in Paraffin Block Thin Skin of Dog. Veterinaria Medika. 2014; 7(22): 120-124
30. Muntha M. *Teknik pembuatan preparat histopatologi dengan perwarnaan hematoksilin dan eosin*. Dalam: Priyanto D. Prosiding temu teknis fungsional non peneliti.Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Peternakan. 2012.
31. Newman, Michael G, Takei H. Klokkevold P.R., dan Carranza F.A. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*. Elsevier. 2018. p. 459-467.
32. Pederson GW. Buku Ajar Praktis Bedah Mulut (Oral Surgery). Alih bahasa: Purwanto, Basoeseno, Jakarta: EGC; 1996, 60-3

33. Hsu, Chin-Lin, Song-Chwan Fang, Hsiao-Wen Huang, Gow-Chin Yen. 2015. Anti-inflammatory effects of triterpenes and steroid compounds isolated from the stem bark of *Hiptage benghalensis*. *Journal of Functional Foods* 12 .2015; 420–427.
34. (Intergrated Taxonomic Information System : *Rattus norvegicus*. Diakses dari <http://www.itis.gov>, pada 19 september 2021.
35. Fitria L, Sarto M. *Profil Hematologi Tikus (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu*. Biogenesis. 2014;2(2):94.
36. Nugroho SW, Fauziyah KR, Sajuthi D, Darusma HS. *Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar dan Sprague-Dawley*. *Acta Veterinaria Indonesiana*. 2018;6(2):33.
37. Alexandru I. *Experimental use of animals in research*. Balneo-Research Journal. 2011;2(1):65.
38. Ernest D. Olfert, Brenda M. Cross, Ann M. Guide To The Care And Use Of Experimental Animals. Canadian Council on Animal Care. 1993. p. 191-192.
39. Harlan J, Rita S. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Gunadarma ; 2018: 3-143.
40. Irfanuddin. *Cara Sistematis Berlatih Meneliti: Merangkai Sistematika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Rayyana Komunikasindo. 2019;85.
41. Suresh K, Thomas SV, Suresh G. *Design, Data Analysis And Sampling Technique For Clinical Research*. Ann Indian Acad Neurol. 2011; 14(4): 187-290.
42. Dewi SRP, Anna P, Theodorus. The Effect Of Gambier Extracts (Uncaria Gambir [Roxb.]) As Antiseptic On Gingival Wound In Rats. ODONTO Dental Journal. 2018; 5(1) : 81-82
43. Febryanto Ma. Studi Ekstraksi Dengan Metode Soxhletasi Pada Bahan Organik Umbi Sarang Semut (*Myrmecodia Pendans*) Sebagai Inhibitor Organik. Jurusan Teknik Material Dan Metalurgi Fakultas Teknologi Industri Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya: Tesis Tidak Diterbitkan.
44. Dewi, Astuti, Warditiani. Identifikasi Kandungan Kimia Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana p . 13-18
45. Konda, J.P. , Jainer P S. , Trina E T., Billy J.K. , dan Fatimawali F.. 2020. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Biji Langsat (*Lansium domesticum* var. *pubescens*) dan Duku (*Lansium domesticum* var. *domesticum*) dengan Metode DPPH. *Jurnal Ilmiah Sains*, 20(2):113-121
46. Malik A, Ferawati E, Risda W. Skrining Fitokimia Dan Penetapan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Metanolik Herba Boroco (*Celosia Argentea* L.). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2013 ; 1(1): 2-4.
47. Yohana W. *Perbandingan Cairan Fiksasi Bouin Dengan Buffer Formalin Terhadap Hepar Tikus Putih*. *J Syiah Kuala Dent Soc*. 2017;2(2):97.
48. Muntiha M. Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi Dari Jaringan Hewan Dengan Pewarnaan Hematoksilin Dan Eosin (H&E). Temu Teknis Fungsional Non Peneliti. 2001: 156-163.

49. Ramli Is, Shajarahtunnur J. *Studies On Phytochemical And Antioxidant Activity Of The Fruit Peels Of Lansium Domesticum Corr.* Journal of Chemistry Undergraduate Final Year Project Symposium. 2015; 29-30.
50. Negara RFK, Retty R, Dina DS. *Pengaruh Perawatan Luka Bakar Derajat II Menggunakan Ekstrak Etanol Daun Sirih (Piper betle Linn.) Terhadap Peningkatan Ketebalan Jaringan Granulasi pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Wistar.* Majalah Kesehatan FKUB. 2014; 1(2): 87-88.
51. Hanum L, Kasiamdari RS, Santosa, Rugayah. Karakter makroformologi dan mikroformologi duku, kokosan, langsat dalam penentuan status taksonomi pada kategori infraspesies . Biospecies. 2013; 6(2): 23-9.
52. Okkie MS, Sri H, Yul M. Efek Antihelmitik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Americanum*) terhadap Kematian Ascaris Suum Sacara In Vitro. Biofarmasi. 2011; 9(1): 1-6.
53. Alimon H, Sani AA, Azziz SSSA, Daud N, Arriffin NM, Bakri YM. Antimicrobial Activities Of three different Seed Extract Of *Lansium* Varities. Pertanika J Sci Technol 2014; 22(2) : 529-40.
54. Desai S, Kaur H. Saponins And Their Biological Activities. Pharma Times. 2009; 41(3): 13-6.
55. Lamawuran, William Wilfridus. Peningkatan Polymorphonuclear (PMN) Dalam Cairan Nasal Lavage Operator Penggilingan Padi Yang Terpajan Endotoksin Lipopolisakarida (LPS). Jurnal Info Kesehatan. 2018; 16(1) : 96-103.
56. Aryani F, Arfini P, Hendri S. *Reaksi Radang Pada Lidah Dengan Toung Piercing (Kajian in vivo pada lidah tikus jantan Sprague Dawley).* Indonesian Journal of Dentistry. 2008; 14(3) : 223-229.
57. Eroschenko VP. *Atlas Histologl dengan Korelasi Fungsional (diFiore's Atlas of Histology with Functional Coruelations).* Jakarta : EGC. 2002. P. 106-108.
58. Rudiyansyah, Andi H.A., Masriani, Rini M., dan Peter P. 2018. *New tetrnorriterpenoids, langsatides A and B from the seeds of Lansium domesticum Corr. (Meliaceae).* Phytochemistry Letters 23: 90–93
59. Yamin, Y., Ruslin, R., Sabarudin, S., Sida, N., Kasmawati, H., & Diman, L. O. M. 2020. *Determination of Antiradical Activity, Total Phenolic, and Total Flavonoid Contents of Extracts and Fractions of Langsat (Lansium domesticum Coor.) Seeds.* Borneo Journal of Pharmacy, 3(4), 249-256
60. Susanti, Gita. 2017. *Efek Anti Inflamasi Ekstrak Daun Binahong [Anredera cordifolia (Ten.) Steenis] Topikal terhadap Jumlah PMN Neutrofil pada Tikus Jantan Sprague Dawley.* Jurnal Kesehatan, Vol.VIII, No.3 : 351-357
61. Susanto, C., Shieny Lokanata, & Jeni Widya Ningrum. 2021. *The Effect of Hydrogel Aloe vera (Aloe vera (L.) Burm) on the Number of Neutrophil Cells in Aggressive Periodontitis Induced by Aggregatibacter actinomycetemcomitans (In Vivo Study on Wistar Rats).* Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research, 5(3), 685-691.
62. Pramitaningastuti, Anastasia S. dan Ebta Narasukma A. 2017. *Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (Annona Squamosa. L) Terhadap*

- Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar.* Jurnal Ilmiah Farmasi Vol. 13 No. 1 8-14.
63. Hassan, Sule, Musa dan Abubakar. 2012. Anti-Inflammatory Activity Of Crude Saponin Extracts From Five Nigerian Medicinal Plants. Kaduna Nigeria: 9(2); 250-254.
 64. Ardiana T, Kusuma ARP, Firdausy MD. Efektivitas pemberian gel binahong (Andredrea cordifolia) 5% terhadap jumlah sel fibroblas pada soket pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cobaya*). ODONTO Dental Journal. 2015; 2(1): 64-70
 65. Insani AY, Prameswari MC, Muharrom NA, Hidayati T, Nugrahani AP, Sakinah EN. Salep daun Syzygium samarangense meningkatkan proses penyembuhan luka bakar berdasarkan kolagen (Syzygium samarangense leaves ointment enhances wound healing process of skin burn based on collagen). Journal of Agromedicine and Medical Sciences. 2017;3(3): 30-33.
 66. Tamara, Adelia, Beta W. O., Irham Taufiqurrahman. 2019. Pengaruh Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (*G.Thoracica*) Terhadap Jumlah Sel Netrofil Pada Periodontitis (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Jantan). Dentin (Jur. Ked. Gigi), Vol Iii. No 1 : 10 – 16
 67. Nurdiana, Aulia Rizki. 2014. Uji Ekstrak Daun Singkong (*Manihot Esculenta*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Luka Tikus (*Rattus Norvegicus*). Skripsi, Universitas Jember.
 68. Haghigian HK, Koushan Y, Mohajeri M, dan Nooshabadi MR. Dose Topically Administration of Propolis Could Improve the Impaired Wound Healing in Diabetic Rats. Pharmaceutical Biotechnology Journal. 2018. 2(1) : 3.
 69. Andayani R, Santi C, Hessyi AP, Melati HH. The quantity of neutrophil and macrophage after the application of red ginger on white rats with chronic periodontitis. Padjadjaran Journal of Dentistry. 2016. 28(2):100-105.
 70. Sudarko RJ. Efek Pemberian Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada Model Tikus Periodontitis (Effect Of Papaya Leaf Extract Against The Amount of Neutrophils on Rat Model with Periodontitis). Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. 2013. P.1-5
 71. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010; 89(3): 219-229
 72. Nurcholis, Ince A., Yusriadi, Evi S. 2018. Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Rumput Mutiara (*Orde landia corymbosa* L.) Pada Tikus (*Rattus novergicus* L.) yang Diinduksi Karagenan. Biocelebes Vol.12 No.2 : 88-97