

**PENGARUH GEL EKSTRAK DAGING BUAH
PEPAYA (*Carica papaya Linn.*) TERHADAP
PENYEMBUHAN ULSERASI
(Studi *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar)**

SKRIPSI



**Oleh:
Suci Pratiwi Kuswara
04031281722033**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2021**

**PENGARUH GEL EKSTRAK DAGING BUAH
PEPAYA (*Carica papaya* Linn.) TERHADAP
PENYEMBUHAN ULSERASI
(Studi *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar)**

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

**Oleh:
Suci Pratiwi Kuswara
04031281722033**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2021**

**HALAMAN PERSETUJUAN
DOSEN PEMBIMBING**

Skripsi yang berjudul:

**PENGARUH GEL EKSTRAK DAGING BUAH PEPAYA
(*Carica papaya Linn.*) TERHADAP PENYEMBUHAN
ULSERASI
(Studi *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar)**

Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya

Palembang, September 2021

Menyetujui,

Pembimbing I



drg. Pudji Handayani, Sp.PM
NIP. 198411042018032601

Pembimbing II



drg. Rahmatullah Irfani, Sp.PM
NIP. 198308282012121001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH GEL EKSTRAK DAGING BUAH PEPAYA (*Carica papaya Linn.*) TERHADAP PENYEMBUHAN ULSERASI (Studi *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar)

Disusun Oleh:
Suci Pratiwi Kuswana
Nim. 04031281722033

Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan di depan Tim Penguji
Program Studi Kedokteran Gigi
Tanggal 26 Agustus 2021
Yang terdiri dari:

Pembimbing I,

drx. Fadhil Handayani, Sp.PM
NIP. 198411042018032001

Pembimbing II,

drx. Rahmatullah Irfani, Sp.PM
NIP. 198308282012121001

Penguji I,

drx. Ade Puspa Sari, Sp. PM
NIP. 791014022035201802

Penguji II,

drx. Tyas Hestianingsih, M. Blomed
NIP. 198812022015042002



Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

drx. Sri Wahnaningsih Rais, M. Kes, Sp. Pros
NIP. 196911302000122001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan:

1. Karya tulis saya, 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 saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim pembimbing dan masukan Tim Penguji .
3. Isi pada karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau di publikasikan 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 ini adalah benar hasil yang didapatkan pada saat penelitian, dan bukan hasil rekayasa.
6. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya 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, September 2021
Yang membuat pernyataan,



Suci Pratiwi Kuswari
NIM. 04031281722033

HALAMAN PERSEMBAHAN

Laa yukallifullahu nafsan illaa wus'ahaa
“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan
kesanggupannya”
(Q.S. Al-Baqarah: 286)

Skripsi ini saya persembahkan untuk :
Ayah dan ibu tersayang
Adik-adik tercinta
Sahabat-sahabat terbaik

**“Lebih baik mencoba dan gagal daripada tidak pernah mencoba
sama sekali.”**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas rahmat, karunia dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “ **Pengaruh Gel Ekstrak Daging Buah Pepaya (*Carica papaya Linn.*) Terhadap Penyembuhan Ulserasi (Studi *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar)**”. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi (S.KG) di Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Pada Kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini, khususnya kepada:

1. Allat SWT atas rahmat, karunia, ridho dan hidayah-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.
2. Rektor Universitas Sriwijaya Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE. yang telah memberikan perizinan dalam penelitian skripsi ini.
3. dr. H. Syarif Husin, M.S. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan perizinan dalam penelitian skripsi ini.
4. drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes., Sp.Pros selaku ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan dukungan dan perizinan dalam penelitian skripsi ini.
5. drg. Maya Hudyati, MSc. selaku ketua Koordinator Akademik Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan saran dan perizinan dalam penelitian skripsi ini.
6. drg. Pudji Handayani, Sp.PM dan drg. Rahmatullah Irfani, Sp.PM selaku dosen pembimbing 1 dan dosen pembimbing 2 yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk memberikan bimbingan, masukan, saran dan perhatian sejak awal hingga selesainya penulisan skripsi ini.
7. drg. Ade Puspa Sari, Sp.PM dan drg. Tyas Hestningsih, M.Biomed selaku dosen penguji 1 dan dosen penguji 2 yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan, masukan serta saran dalam penulisan skripsi ini.
8. drg. Trisnawaty K., M. Biomed selaku dosen pembimbing akademik yang telah banyak memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis selama proses perkuliahan.
9. dr. Wresnindyatsih, M.Kes, SpPA(K) selaku dokter spesialis patologi anatomi yang telah membantu dalam proses penelitian skripsi ini.
10. Kepala serta seluruh staf *animal house*, laboratorium Dyatnitalis Palembang serta laboratorium Teknik Kimia Politeknk Srwijaya yang telah memberikan izin penelitian dan membantu dalam penelitian skripsi ini.
11. Seluruh dosen dan staf pengajar Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut, Fakultas kedokteran, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu kepada penulis selama perkuliahan.
12. Seluruh tata usaha di Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut , Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya yang telah membantu dan mendukung penulis dalam masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.

13. Kepada kedua orang tua tercinta ayah Candra Kuswara, S.IP., M.Si. dan ibu Yanti Hartati, S.Pd., M.M. yang telah memberikan cinta, kasih sayang, perhatian, dukungan dan doa kepada penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
14. Kepada adik- adik Jasmine Pradiva Kuswara, Asterina Aulia Kuswara, Agha Al-Rafif Kuswara, dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
15. Kepada para sahabat “*Behel Squad*” (Dhea, Leva dan Karin) yang selalu ada disaat suka, duka dan selalu memberikan masukan, motivasi, semangat, bantuan dan juga hiburan selama masa perkuliahan preklinik dan penulisan skripsi.
16. Teman-teman seperjuangan skripsi Ilmu Penyakit Mulut (Naufal, Anita, Dwi Ayu, Ayu Mariza) yang telah banyak memberikan saran, bantuan, dan dukungan kepada penulis dalam penulisan skripsi ini.
17. Teman-teman satu angkatan seperjuangan “*Denteenth*” (PSKG 2017), adik tingkat, dan kakak tingkat yang telah menjadi bagian dalam masa preklinik penulis.
18. Semua pihak yang terlibat membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam proses penulisan dan penelitian skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, sehingga penulis mengharapkan masukan dan saran yang membangun untuk kedepannya. Kepada pihak-pihak yang telah membantu penulis semoga Allah SWT memberikan balasan atas kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi bagian kedokteran gigi dan masyarakat.

Palembang, September 2021

Penulis,

Suci Pratiwi Kuswara

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
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	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Ulserasi	6
2.1.1 Definisi ulserasi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Klasifikasi dan gambaran klinis	6
2.1.4 Etiologi ulserasi	7
2.1.5 Penyakit yang ditandai dengan adanya ulserasi	10
2.1.6 Terapi lesi ulserasi	13
2.2 Penyembuhan Luka	15
2.2.1 Proses penyembuhan luka	16
2.2.2 Proses penyembuhan luka pada tikus.....	19
2.2.3 Peran fibroblas pada proses penyembuhan luka	20
2.3 Pepaya (<i>Carica papaya</i> Linn.)	23
2.3.1 Taksonomi	23
2.3.2 Morfologi	24
2.3.3 Kandungan dan manfaat buah pepaya muda	26
2.3.4 Kandungan buah pepaya yang berperan dalam penyembuhan ulser	29
2.4 Tikus Galur Wistar	29
2.4.1 Taksonomi	30
2.4.2 Pembuatan luka pada tikus	30
2.5 Macam-macam <i>gelling agent</i> dalam pembuatan gel.....	31
2.6 Kerangka Teori	33

2.7 Hipotesis	33
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	34
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	34
3.2.1 Waktu penelitian	34
3.2.2 Tempat penelitian	34
3.3 Subjek Penelitian, Objek Penelitian dan Besar Sampel	35
3.3.1 Subjek Penelitian	35
3.3.2 Objek penelitian	36
3.3.3 Besar sampel	36
3.4 Variabel Penelitian	38
3.4.1 Variabel bebas	38
3.4.2 Variabel terikat	38
3.4.3 Variabel terkendali	38
3.4.4 Variabel tidak terkendali	38
3.5 Definisi Operasional	39
3.6 Kerangka Konsep	39
3.7 Alat dan Bahan Penelitian	40
3.7.1 Alat penelitian	40
3.7.2 Bahan penelitian	41
3.8 Cara Kerja	42
3.8.1 <i>Ethical clearance</i>	42
3.8.2 Persiapan hewan coba	42
3.8.3 Pembuatan serbuk simplisia buah pepaya muda	42
3.8.4 Pembuatan ekstrak pepaya muda	42
3.8.5 Pembuatan gel ekstrak pepaya muda	43
3.8.6 Pembuatan ulser pada tikus	44
3.8.7 Pemberian perlakuan pada ulser	44
3.8.8 Eutanasia	45
3.8.9 Fiksasi jaringan	45
3.8.10 Pengolahan jaringan	45
3.8.11 Pengamatan jaringan di bawah mikroskop	47
3.9 Parameter Keberhasilan	48
3.10 Analisis Data	48
3.11 Alur Penelitian	49
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	50
4.1 Hasil Penelitian	50
4.2 Pembahasan	54
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1 Kesimpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Bagian-Bagian Pepaya	28
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel	39
Tabel 4.1 Rata-rata Jumlah Fibroblas Kelompok Perlakuan.....	50
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>One-Way</i> ANOVA.....	53
Tabel 4.3 Perbandingan Nilai P Antar Kelompok Perlakuan.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Stomatitis Aftosa Rekuren Tipe Minor	11
Gambar 2.2 Stomatitis Aftosa Rekuren Tipe Mayor	12
Gambar 2.3 Stomatitis Aftosa Rekuren Tipe Herpetiform	12
Gambar 2.4 Ulser Traumatik	13
Gambar 2.5 Sel Fibroblas	21
Gambar 2.6 Sel Fibroblas dengan Pewarnaan <i>Hematoxilyn-Eosin</i>	21
Gambar 2.7 Tanaman Pepaya	24
Gambar 2.8 Bagian-Bagian Buah pepaya	25
Gambar 2.9 Tingkatan Kematangan Pepaya	26
Gambar 2.10 Tikus Galur Wistar	29
Gambar 3.1 Buah Pepaya California	36
Gambar 4.1 Gambar Histologis Ulserasi.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jumlah Fibroblas Masing-Masing Kelompok Setelah Perlakuan.....	66
Lampiran 2. Hasil Uji Statistik.....	67
Lampiran 3. Foto Penelitian.....	69
Lampiran 4. Sertifikat Layak Etik Penelitian.....	75
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian <i>Animal House</i>	76
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian Laboratorium Politeknik Negeri Sriwijaya.....	77
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian Laboratorium Dyatnitalis.....	78
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian Laboratorium Politeknik Negeri Sriwijaya.....	79
Lampiran 9. Surat Keterangan Selesai Penelitian Laboratorium Dyatnitalis.....	80
Lampiran 10. Surat Keterangan Selesai Penelitian <i>Animal House</i>	81
Lampiran 11. Surat Keterangan Kesehatan Hewan.....	82
Lampiran 12. Lembar Bimbingan Skripsi.....	83

**PENGARUH GEL EKSTRAK DAGING BUAH PEPAYA
(*Carica papaya Linn.*) TERHADAP PENYEMBUHAN
ULSERASI
(Studi *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar)**

**Suci Pratiwi Kuswara
Program Studi Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

Abstrak

Latar belakang: Ulserasi bisa diobati dengan menggunakan obat-obatan topikal, seperti obat antiinflamasi, analgesik dan obat antiseptik, namun penggunaan obat-obatan topikal dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan infeksi jamur. Indonesia memiliki banyak tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat, termasuk pepaya muda. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pepaya muda mengandung papain dan saponin yang dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada proses penyembuhan luka sehingga penyembuhan luka menjadi lebih cepat. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda terhadap penyembuhan ulserasi pada tikus wistar. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian *true* eksperimental laboratoris dengan desain rancangan *posttest only control group design*. Tikus wistar jantan sebanyak 24 ekor dibagi 4 kelompok. Ulserasi dibuat pada mukosa labial mandibular tikus dengan induksi panas. Ulserasi diberi perlakuan berupa gel plasebo dan gel pepaya muda dengan konsentrasi 20%, 25% dan 30% selama 4 hari. Pada hari ke-5 tikus dieuthanasia kemudian jaringan mukosa yang terdapat ulserasi dibiopsi untuk pemeriksaan jumlah fibroblasnya dengan menggunakan *software Olympus*, kemudian dilakukan analisis data menggunakan SPSS Statistik 25. **Hasil :** Gel ekstrak pepaya muda 25% memiliki rata-rata jumlah fibroblas paling tinggi. Berdasarkan hasil uji *post hoc* terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberi perlakuan dengan gel ekstrak buah pepaya 25% dan 30% dibandingkan kelompok yang diberi perlakuan dengan gel plasebo ($p < 0,05$). **Kesimpulan :** Gel ekstrak buah pepaya 25% dan 30% mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan jumlah fibroblas pada proses penyembuhan ulserasi.

Kata kunci : buah pepaya, fibroblas, tikus wistar, ulserasi

EFFECT OF PAPAYA (*Carica papaya* Linn.) FRUIT EXTRACT GEL ON ULCER HEALING PROCESS

(In Vivo Study on Wistar Rats)

Suci Pratiwi Kuswara
Dentistry Study Program
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Abstract

Background: Ulceration can be treated with topical drugs, such as anti-inflammatory, analgesic and antiseptic drugs, but long-term use of topical drugs can precipitate fungal infections. Indonesia has excessively plants that efficacious as medicine, include unripe papaya. Several studies have shown that unripe papaya contains papain and saponins that can increase the number of fibroblasts in the wound healing process with the result that wound healing process will be accelerated. **Aim:** To determine the effect of unripe papaya extract gel on healing process of wistar rats' oral ulcers. **Methods:** A true experimental laboratory research with posttest only control group design was established. 24 male Wistar rats were divided into 4 groups. Ulcers were made on the labial mucosa of mandibular rats by heat induction. Ulcer was treated with placebo gel and 20%, 25% and 30% unripe papaya gel for 4 days. On 5th day, the rats were euthanized and ulcerated mucosal tissue was biopsied to counts the number of fibroblasts using Olympus software. Data were analyzed using IBM SPSS statistics 25. **Result :** 25% papaya fruit extract gel had the highest mean of fibroblasts. Based on the post hoc test, there were significant differences between groups treated with papaya fruit extract gel 25% and 30% compared to groups treated with placebo gel ($p < 0.05$). **Conclusion :** 25% and 30% unripe papaya fruit extract gel have an increase healing process by enhancing the number of fibroblasts in the ulcers healing process.

Keyword : carica papaya, fibroblast, wistar rats, ulceration

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulserasi adalah luka terbuka yang terjadi pada kulit maupun mukosa yang menunjukkan disintegrasi jaringan dengan hilangnya kontinuitas jaringan epitel. Sebagian besar lesi depresi adalah ulser dan jaringan parut bisa terjadi setelah penyembuhan ulser.¹ Ulser biasanya berbentuk oval, nyeri dan berwarna kuning-putih, dengan bagian tengah berwarna kuning hingga abu-abu dan terkadang merah, dan bagian pinggirannya berwarna kemerahan.^{1,2} Prevalensi terjadinya ulser di rongga mulut rata-rata berkisar 15-30%. Ulser biasanya lebih sering terjadi pada wanita dan cenderung terjadi pada usia 16-25 tahun, dan jarang terjadi pada usia 55 tahun ke atas. Ulserasi yang terjadi di rongga mulut bisa disebabkan faktor lokal seperti trauma dan bisa juga merupakan tanda terjadinya penyakit sistemik.³

Pengobatan pada ulserasi dilakukan dengan obat-obatan topikal yang terdiri dari obat antiseptik, antiinflamasi dan analgesik seperti klorheksidine 0,2% baik berupa larutan maupun gel digunakan tiga kali sehari selama terjadinya lesi. Penggunaan diklofenak 3% topikal dengan asam hialuronat 2,5% dapat digunakan untuk mengurangi rasa sakit. Penggunaan amlexanox 5% dioleskan 2-4 kali sehari terbukti efektif untuk mempercepat penyembuhan, mengurangi rasa sakit dan juga mengurangi ukuran ulser.⁴ Penggunaan antibiotik topikal seperti tetrasiklin dapat mengurangi rasa sakit, mengurangi frekuensi dan juga

tingkat keparahan ulser. Pengobatan dengan menggunakan kortikosteroid topikal banyak digunakan karena kortikosteroid topikal dapat menekan rasa sakit, mempercepat penyembuhan ulser, dan mengurangi frekuensi terjadinya ulser. Salah satu obat kortikosteroid topikal yang diindikasikan adalah triamsinolon asetonida digunakan dalam bentuk gel dengan konsentrasi 0,05-0,5% dioleskan 3-10 kali sehari selama 3-5 menit.^{5,6} Dengan penggunaan obat-obatan tersebut jangka panjang dapat menyebabkan resistensi obat dan infeksi jamur.⁷ Oleh karena itu, diperlukan alternatif obat-obatan berbahan alami yang memiliki efek samping yang lebih rendah.

Indonesia memiliki banyak tanaman yang berkhasiat sebagai obat.⁸ Tanaman ini dimanfaatkan sebagai bahan alami atau herbal untuk menggantikan obat-obatan sintetik, sehingga dapat mengurangi efek yang tidak diinginkan. Salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan adalah tanaman pepaya (*Carica papaya Linn*).⁹ Tanaman pepaya terdiri dari batang, daun, akar, dan buah. Getah pepaya tersebar di banyak bagian pada tanaman pepaya terutama buah pepaya muda. Buah pepaya muda tersebut terdiri dari daging buah, getah, dan kulit buah.¹⁰ Getah pepaya memiliki kandungan papain, *chymopapain*, *caricain* dan *glycyl endopeptidase*. Buah pepaya juga memiliki kandungan lain seperti alkaloid, karpain, karbohidrat dan saponin.^{9,10} Papain memiliki efek aktivitas antiinflamasi, antimikroba dan antioksidan.¹¹

Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa pepaya memiliki efek penyembuhan luka. Berdasarkan hasil penelitian dari Hakim dkk. (2019), ekstrak pepaya dengan konsentrasi 25% yang diaplikasikan pada luka insisi pada

tikus dapat mengurangi panjang luka.¹² Hasil penelitian Anuar dkk. (2008), dilaporkan bahwa pengaplikasian ekstrak pepaya muda dua kali sehari pada luka di tubuh tikus membuat luka menutup sepanjang 5 mm pada hari kesepuluh, sedangkan pada luka di tubuh tikus yang diberi ekstrak pepaya matang dua kali sehari terjadi penutupan luka rata-rata 4 mm pada hari kesepuluh.¹³ Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak pepaya muda lebih efektif dalam penyembuhan luka dibandingkan ekstrak pepaya matang. Hasil penelitian dari Kulsum dkk. (2015), ditemukan bahwa rata-rata peningkatan jumlah fibroblas tertinggi terdapat pada tikus non diabetes melitus yang diberi gel ekstrak kombinasi antara ekstrak getah pepaya 100% dan ekstrak daging lidah buaya 100%.¹⁴ Berdasarkan penelitian dari Kulsum dkk bahwa ekstrak getah pepaya yang dikombinasikan dengan ekstrak lidah buaya dapat meningkatkan jumlah fibroblas. Peningkatan jumlah fibroblas tersebut dapat mempercepat penyembuhan luka. Dalam penelitian dari Ezike dkk. (2009), ditemukan bahwa ekstrak buah pepaya muda dapat melindungi mukosa lambung tikus dari tukak lambung dan juga berpotensi untuk mengatasi tukak lambung.⁹ Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda terhadap penyembuhan ulserasi pada mukosa labial mandibular tikus galur wistar jantan.

Kandungan yang terkandung di dalam buah pepaya muda seperti papain, *chymopapain*, saponin dan banyak kandungan lain terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka. Dalam penelitian ini, akan digunakan pepaya muda yang diambil bagian daging buahnya kemudian dibuat menjadi gel ekstrak dengan

konsentrasi 20%, 25%, dan 30% untuk mengetahui pengaruh penyembuhan ulserasi pada mukosa labial tikus galur wistar jantan. Penelitian ini dilakukan dengan mengamati jumlah fibroblas pada penyembuhan ulser. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus galur wistar berjenis kelamin jantan (*Rattus norvegicus*) dikarenakan mudah untuk memperoleh hewan ini dalam jumlah yang banyak dan mempunyai respon yang cepat saat penelitian karena tikus galur wistar memiliki banyak kemiripan dengan manusia seperti kemiripan dalam sistem faal, penyakit, bahkan kecemasan. Hal ini memungkinkan tikus galur wistar memberikan respon yang hampir sama dengan manusia saat diberi perlakuan.^{15,16}

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pendahuluan yang telah diuraikan, peneliti ingin mengetahui pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) terhadap jumlah fibroblas pada proses inflamasi ulser di mukosa labial tikus galur wistar jantan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) terhadap penyembuhan ulserasi pada mukosa labial tikus galur wistar jantan (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) terhadap penyembuhan ulser dibandingkan dengan kontrol negatif yang diamati berdasarkan jumlah sel fibroblasnya.
2. Mengetahui konsentrasi gel ekstrak daging buah pepaya (*Carica papaya L.*) yang paling efektif dalam peningkatan jumlah sel fibroblas pada mukosa labial tikus galur wistar jantan (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah kepada praktisi kedokteran gigi mengenai pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) terhadap penyembuhan ulser.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Diharapkan bisa menjadi referensi dalam pengobatan ulserasi sehingga dapat dijadikan dasar penelitian lebih lanjut.
2. Sebagai pertimbangan instansi farmasi untuk mengembangkan obat-obatan dengan bahan tanaman seperti pepaya muda (*Carica papaya L.*).
3. Sebagai dasar pengetahuan masyarakat mengenai pengaruh gel ekstrak daging buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) terhadap penyembuhan ulser.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kahn MA, Hall JM. The ADA Practical Guide to Soft Tissue Oral Disease. Vol. 6, Stomatology Edu Journal. USA; 2019. 78–81 p.
2. Michael G, M W. Burkert's Oral Medicine 12th Edition. 12th editi. Vol. 66, People's Medical Publishing House. Shelton; 2015. 73–7 p.
3. Sunarjo L, Hendari R, Rimbyastuti H. Manfaat Xanthone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat Dari Jumlah Sel Pmn Dan Fibroblast. ODONTO Dent J. 2016;2(1):14.
4. Tarakji B, Gazal G, Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis for Dental Practioners. J Int Oral Heal. 2015;7(5):74–80.
5. Odell EW. Cawson's Essential of Oral pathology and oral medicine. 9th Editio. Elsevier. London; 2015. 256–9 p.
6. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. J Clin Exp Dent. 2014;6(2):168–74.
7. Putri AM. Pemanfaatan Obat Herbal Topikal Pada Recurrent Aphthous Stomatitis Dengan Pertimbangan Manfaat Dan Keamanannya. Makassar Dent J. 2015;4(5):158–67.
8. Ramadhian MR, Widiastini AA. Kegunaan Ekstrak Daun Pepaya (Carica papaya) Pada Luka The Use of Papaya Leaf Extract (Carica papaya) On Wounds. J Agromedicine. 2018;5(1):513–7.
9. Ezike AC, Akah PA, Okoli CO, Ezeuchenne NA, Ezeugwu S. Carica papaya (paw-paw) unripe fruit may be beneficial in ulcer. J Med Food. 2009;12(6):1268–73.
10. Aravind G, Bhowmik D, Duraivel S, Harish G. Traditional and Medicinal Uses of Carica papaya. J Med Plants Stud. 2013;1(1):7–15.
11. Nayak BS, Pereira LP, Maharaj D. Wound healing activity of Carica papaya L. In experimentally induced diabetic rats. Indian J Exp Biol. 2007;45(8):739–43.
12. Hakim RF, Fakhurrrazi, Dinni. Effect of Carica papaya Extract toward Incised Wound Healing Process in Mice (Mus musculus) Clinically and Histologically. Evidence-based Complement Altern Med. 2019;2019.
13. Anuar NS, Zahari SS, Taib IA, Rahman MT. Effect of green and ripe Carica papaya epicarp extracts on wound healing and during pregnancy. Food Chem Toxicol. 2008;46(7):2384–9.
14. Kulsum U, Hendari R, Chumaeroh S. PENGARUH PEMBERIAN GEL KOMBINASI EKSTRAK GETAH PEPAYA (Carica papaya L) DAN

EKSTRAK DAGING LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIKUS PADA MALE WISTAR RATS YANG MENDERITA DIABETES MELITUS. *ODONTO Dent J.* 2015;2(1):41.

15. Sihombing M, Sulistyowati T. Perubahan Nilai Hematologi, Biokimia Darah, Bobot Organ dan Bobot Badan Tikus Putih pada Umur Berbeda. *J Vet* [Internet]. 2011;12(1):58–64. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiRzcnHjvfhAhWSTX0KHYYALA5gQFjAAegQIBRAB&url=https://ojs.unud.ac.id/index.php/jvet/article/view/2365&usg=AOvVaw1b2UR38aqvqho0KBLbZTWr>
16. Rejeki PS, Putri EAC PR. Ovariektomi pada tikus dan mencit. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2012. 19 p.
17. Witadiana HS, Nur'aeny N, Wahyuni IS. Tingkat pengetahuan dan sumber informasi mengenai lesi ulserasi mulut pada siswa sekolah dasar. *Padjadjaran J Dent Res Student* [Internet]. 2020;4(1):27–35. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/pjdrs/article/view/25655>
18. Herawati E, Dwiarie TA. Manajemen kasus ulserasi rongga mulut terkait trauma iatrogenik Management of oral ulceration cases related to iatrogenic trauma. *J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran*. 2019;31(2).
19. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: Clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):289–94.
20. Sundharam S, Kannan SK, Sundaraman P. Oral Ulcers - A Review. *J Dent Oral Disord*. 2018;4(4).
21. Widyastutik O, Permadi A. Faktor Yang Berhubungan Dengan Stomatitis Aftosa Rekuren (Sar) Pada Mahasiswa Di Pontianak. *J Kesmas (Kesehatan Masyarakat) Khatulistiwa*. 2017;4(3):218.
22. Khairiati, Martalinda W, Bakar A. Ulkus Traumatikus Disebabkan Trauma Mekanik dari Sayap Gigi Tiruan Lengkap (Laporan Kasus). *B-Dent, J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah*. 2014;1(2):112–7.
23. Apriasari ML, Tuti H. Stomatitis aftosa rekuren oleh karena anemia. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2010;9(1):39.
24. Nurfianti N, Pradono SA. Gambaran klinis stomatitis aftosa rekuren pada pasien dengan infeksi HIV. *Maj Saintekes*. 2019;6(2):98–105.
25. Yogasedana MA, Mariati NW, Leman MA. Angka Kejadian Stomatitis Aphosa Rekuren (SAR) Ditinjau dari Faktor Etiologi di RSGMP FK UNSRAT Tahun 2014. *J e-GiGi nomor 2*. 2015;3:3–9.
26. Hernawati S. Mekanisme selular dan molekular stres terhadap terjadinya

- rekuren aftosa stomatitis (The cellular and molecular mechanisms of stress on the occurrence of. *J PDGI*. 2013;62(1):36–40.
27. Thantawi A, . K, Meri Nova M, Marlisa S, Bakar A. STOMATITIS APHTHOSA REKUREN (SAR) MINOR MULTIPLE PRE MENSTRUASI (Laporan Kasus). *ODONTO Dent J*. 2014;1(2):57.
 28. Nurdiana N, Jusri M. Penatalaksanaan Stomatitis Aftosa Rekuren Mayor dengan Infeksi Sekunder. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2011;10(1):42.
 29. Sulistiani A, Hernawati S. Prevalensi dan distribusi penderita stomatitis satoa rekuren (SAR) di klinik penyakit mulut RSGM FKG universitas Jember pada tahun 2014. *e-Jurnal Pustaka Kesehat , Fak Kedokt Gigi Univ Jember*. 2014;5(1):169–76.
 30. Destri C. Potensi *Jatropha multifida* Terhadap Jumlah Fibroblast pada Aphthous Ulcer Mukosa Mulut Tikus. *J Biosains Pascasarj*. 2017;19(1):14.
 31. Silvia Diany Asmara S, Hikmah N, Kurniawati A, Kedokteran Gigi Universitas Jember F, Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember B, Ilmu Kedokteran Gigi Dasar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember Korespondensi B. Potensi Ekstrak Biji Kakao pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus (Potential Traumatic Ulcers Healing of Cocoa Seed Extract). :174–81.
 32. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair Regen*. 2004;12(6):591–9.
 33. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Med - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya*. 2019;3(1):31.
 34. Sugiaman VK. Peningkatan Penyembuhan Luka di Mukosa Oral Melalui Pemberian Aloe Vera (Linn .) Secara Topikal Topical. *Maranatha J Med Heal*. 2011;11(1):70–9.
 35. Zomer HD, Trentin AG. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2018;90(1):3–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.12.009>
 36. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol*. 2020;101(1–2):21–37.
 37. Johnson A, Francis M, DiPietro LA. Differential Apoptosis in Mucosal and Dermal Wound Healing. *Adv Wound Care*. 2014;3(12):751–61.
 38. Amelia R, Baiturrahmah U. BUKU AJAR HISTOLOGI Rinita Amelia. 2020;(March).
 39. Ravikanth M, Soujanya P, Manjunath K, Saraswathi TR, Ramachandran CR.

- Heterogeneity of fibroblasts. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15(2):247–50.
40. New York University. Hystology Courseware [Internet]. NYU Medical Center. [cited 2021 Feb 24]. Available from: <http://education.med.nyu.edu/Histology/courseware/modules/connective-tissue/connective.03.html>
 41. Palumpun EF, Wiraguna AAGP, Medicine PPA, Penyakit D, Andrologi D, Kedokteran F, et al. Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur wistar (*Rattus Novergicus*). 2017;5.
 42. Amita K, Balqis U, Iskandar CD. Gambaran Histopatologi Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus*) Menggunakan Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis). *Jimvet* [Internet]. 2017;01(3):584–91. Available from: <http://jim.unsyiah.ac.id/FKH/article/view/4143>
 43. Ismardianita E, Elianora D, Rosalina W, Nofrike L, Khairani VY. The effectiveness methanol extract clausena excavate on number of fibroblast and density of collagen fibers after tooth extraction. 2019;4(3):170–5.
 44. Adi P, Aulia Hapsari Y, Nurin Nafilah A, Arifin Z. Jumlah Fibroblas Dan Angiogenesis Setelah Pemberian Gel Getah Jarak Cina Pada Ulserasi Tikus Wistar. *E-Prodenta J Dent*. 2019;3(1):180–6.
 45. Jones ML, Atkinson R. Education Guide Special Stain and H & E. *Man Histol Tech*. 2017;63–63.
 46. Khristian E, Inderiati D. *Teknologi Laboratorium Medis Sitohistoteknologi*. 2017;
 47. Pangesti T, Fitriani IN, Ekaputra F, Hermawan A. “Sweet Papaya Seed Candy” Antibacterial *Escherichia Coli* Candy with Papaya Seed (*Carica Papaya L.*). 2006;156–63.
 48. Prihatiningtyas R, S AS, Wijaya NH. Analisis Peningkatan Kualitas pada Rantai Pasok Buah Pepaya Calina. *J Manaj dan Organ*. 2016;6(3):206.
 49. Setiaty ED. Produksi Buah Pepaya Varietas Callina (*Carica papaya L.*) Pada Kombinasi Pupuk Organik dan Anorganik di Tanah Ultisol. 2011;(November):1–8.
 50. Jimenez VM, Soto MG. Biology of the Papaya Plant. *Genet Genomics Papaya*. 2014;(July):1–438.
 51. Hadi SN, Herliana O, Widiyawati I. Penerapan Teknologi Budidaya Pepaya Calina Menggunakan Bibit Unggul dan Sistem Pertanaman Intensif di Lahan Tegalan Desa Patemon, Purbalingga, Jawa Tengah. *LOGISTA - J Ilm Pengabdian Kpd Masy*. 2018;2(2):1.

52. Wahyuningrum MR, Probosari E. Pengaruh Pemberian Kadar Buah Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Tikus Sprague Dawley dengan Hiperkolesterolemia. *J Nutr Coll* [Internet]. 2013;1(1):192–8. Available from: <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jnc/article/view/2103>
53. Australian Governement. The Biology of *Carica papaya L.* (papaya , papaw , paw paw). *Aust Governement* [Internet]. 2008;(February):1–52. Available from: [http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/papaya-3/\\$FILE/biologypapaya08.pdf](http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/papaya-3/$FILE/biologypapaya08.pdf)
54. Alara OR, Abdurahman NH, Alara JA. *Carica papaya*: comprehensive overview of the nutritional values, phytochemicals and pharmacological activities [Internet]. *Advances in Traditional Medicine*. Springer Singapore; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00481-3>
55. Laut M, Ndaong N, Utami T, Junersi M, Bria Seran Y, Farmakologi dan Toksikologi FKH Undana Jl Adisucipto B, et al. EFEKTIVITAS PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN ANTING-ANTING (*Acalypha indica* Linn.) TERHADAP KESEMBUHAN LUKA INSISI PADA MENCIT (*Mus musculus*) (The Effectiveness of Topical Ointment Containing Ethanolic Extract of *Acalypha Indica* Leaves on Wound Healing. *J Kaji Vet*. 2019;7(1):1–11.
56. Alexandru I. Experimental use of animals in research spa - Iliu ț ă Alexandru 1 Iliu ț ă Alexandru 1. *Balneo-Research J*. 2011;2(1):65–9.
57. Wahyuni IN, Sabban IF. WEIGHT DESCRIPTION OF WHITE RATS (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) DUE TO TRAUMATIC ULKUS WITH EXPOSURE OF OIL MUSHROOM EXTRACT (*Pleurotus ostreatus*). *J Ist Ilmu Kesehat Bhakti Wiyata Kediri*. 2018;61–8.
58. Arisandi N, Setyawati A. The effectiveness Pepaya Leaf (*Carica Papaya L.*) 75% Extract Gel Againts Wounds Healing Due Materials of Bleaching (Review from rhe Diameter of Wound and Total PMN Cells). *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
59. Nanda Y, Salim NM, I CD. Histopatologi Kulit Mencit (*Mus musculus*) Fase Remodeling Pada Penyembuhan Luka Sayat Dengan Salep Getah Jarak Pagar (*Jatropha curcas* Linn). *Jimvet*. 2017;01(4):13–6.
60. Forestryana D, Surur Fahmi M, Novyra Putri A. Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Gelling Agent pada Karakteristik Formula Gel Antiseptik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon. *Lambung Farm J Ilmu Kefarmasian*. 2020;1(2):45.
61. Kusuma TM, Azalea M, Dianita PS, Syifa N. The effect of the variations in type and concentration of gelling agent to the physical properties of hydrocortisone. *J Farm Sains dan Prakt*. 2018;IV(1):44–9.

62. Fujiastuti T, Sugihartini N. Sifat Fisik dan Daya Iritasi Gel Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* L.) dengan Variasi Jenis *Gelling Agent*. *Pharmacy*. 2015;12(01):87–90.
63. Maulina L, Sugihartini N. FORMULASI GEL EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) DENGAN VARIASI GELLING AGENT SEBAGAI SEDIAAN LUKA BAKAR. *Pharmaciana*. 2015;5(1):43–52.
64. Pramesti R, Wisyastuti N. Pengaruh Pemberian Jus Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) Terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. 2014;3(4):706–14.
65. Tanihub. Pepaya California [Internet]. Tanihub.com. [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://tanihub.com/p/bk5QMske/pepaya-california-kg>
66. Arieska PK, Herdiani N. Pemilihan Teknik Sampling Berdasarkan Perhitungan Efisiensi Relatif. *J Stat* [Internet]. 2018;6(2):166–71. Available from: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/statistik/article/view/4322/4001>
67. Nurhasnawati H, Handayani F, Samarinda AF. SOKLETASI TERHADAP AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL DAUN JAMBU BOL (*Syzygium malaccense* L.). *J Ilm Manuntung*. 2017;3(1):91–5.
68. Widyaningrum N, Novitasari M, Puspitasary K. PERBEDAAN VARIASI FORMULA BASIS CMC Na TERHADAP SIFAT FISIK GEL EKSTRAK ETANOL KULIT KACANG TANAH (*Arachis hypogaea* L). *Avicenna J Heal Res*. 2019;2(2):121–34.
69. NA Sayuti. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *J Kefarmasian Indones*. 2015;5(2):74–82.
70. Lengkoan BF, Yamlean PVY, Yudistira A. FORMULASI DAN UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN GEL EKSTRAK BUNGA PACAR AIR (*Impatiens balsamina* L.) SEBAGAI ANTISEPTIK TANGAN. *Pharmacon*. 2017;6(4):218–27.
71. Stevani H. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi. 2016;
72. Rosada A, Mujayanto R, Poetri AR. Ekstrak Daun Salam Dalam Meningkatkan Ekspresi Fibroblast Growth Factor Pada Ulkus Traumatik Rongga Mulut. *ODONTO Dent J*. 2020;7(2):90.
73. Widyastomo, Kartika Andari Wulan IP. Pengaruh Jus Buah Belimbing Manis (*Averrhoa carambola* Linn.) Terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas pada Soket Tikus Strain Wistar Pasca Ekstraksi Gigi. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
74. Saifudin M, Herbani M, Andriani D. COMPARISON STUDY OF ALOE VERA JUICE AND POVIDONE IODINE ON VEGF EXPRESSION AND THE NUMBER OF BLOOD VESSEL ' S LUMEN IN WISTAR RATS. :1–

- 10.
75. Ariyadi T, Suryono H. Kualitas sediaan jaringan kulit metode microwave dan conventional histoprocessing pewarnaan hematoxylin eosin. *J Labora Med.* 2017;1(1):7–11.
76. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219–29.