



ARTIKEL RISET

URL artikel: <http://e-jurnal.fkg.umi.ac.id/index.php/Sinnunmaxillofacial>

Efektivitas Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata*) Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas Soket Paska Pencabutan Gigi Tikus Wistar

Nurasisa Lestari¹, Sitti Fadhilah Oemar Mattaliti², Lukman Bima³, Muhammad Fajrin Wijaya⁴, ^kTalitha Adinda Meydiani⁵

^{1,2,3,4,5} Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muslim Indonesia

talithaadinda117@gmail.com (^k):

nurasisa.lestari@umi.ac.id¹, st.fadhillahumarmattalitti@yahoo.com², lukman.otex@gmail.com³,

fajrinwijaya@umi.ac.id⁴, talithaadinda117@gmail.com⁵

(081289361442)

ABSTRAK

Pendahuluan: Daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) memiliki kandungan alkaloid, triterpenes, glikosida, flavonoid, steroid dan lipid yang memiliki aktivitas sebagai penyembuh luka. Faktor Penyembuhan luka salah satunya adalah sel fibroblas yang akan menghubungkan luka dan mempengaruhi proses repitalisasi. Proses penyembuhan luka kompleks dan dinamis dalam pemulihan struktur jaringan yang rusak untuk kembali normal. **Tujuan:** Mengetahui efektivitas ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar. **Bahan dan Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif yang bersifat Experimental Laboratorium, sampel yang digunakan sebanyak 24 tikus wistar yang telah dilakukan pencabutan gigi insisivus mandibula dan diberikan ekstrak daun cocor bebek dan aquades, kemudian dilakukan pembuatan sediaan histologi dan diamati sel fibroblas. **Hasil :** Berdasarkan nilai rata-rata pertumbuhan sel fibroblas konsentrasi 25% hari ke 3 $27,33 \pm 4,726$ dan hari ke 7 sebanyak $37,67 \pm 1,528$. konsentrasi 50% hari ke 3 sebanyak $60,67 \pm 4,933$ dan pada hari ke 7 sebanyak $84,00 \pm 6,245$. konsentrasi 100% hari ke 3 sebanyak $00,00 \pm 0,000$ dan pada hari ke 7 sebanyak $00,00 \pm 0,000$. **Kesimpulan :** Ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) berpengaruh terhadap jumlah fibroblas soket paska pencabutan gigi tikus wistar dengan konsentrasi terbaik adalah 50% pada hari ke 7.

Kata Kunci : *Kalanchoe pinnata*, Penyembuhan Luka, Sel Fibroblas, Tikus Wistar

Article history:

Received 28 September 2022

Received in revised form 26 Oktober 2022

Accepted 29 Oktober 2022

Available online 31 Oktober 2022

PUBLISHED BY:

Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Pajonga Dg. Ngalle. 27 Pa'batong (Kampus I UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

sinnunmaxillofacial.fkgumi@gmail.com,

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Introduction: Cocor Bebek leaves (*Kalanchoe pinnata*) contain alkaloids, triterpenes, glycosides, flavonoids, steroids and lipids that have function as wound healers. One of them is fibroblasts cells that will connect the wound and affect the recapitalization process. The healing process of wounds is complex and dynamic in the recovery of damaged tissue structures to heal into normal. **Objectives:** To know the effectiveness of Cocor Bebek leaves (*Kalanchoe pinnata*) on the increasing number of socket fibroblasts cells tooth extraction wistar rats. **Materials and Methods:** Experimental Laboratory research, samples used as many as 24 wistar rats that had been removed insisivus mandibula teeth and given extracts of Cocor Bebek leaves and aquades, then made histological preparations and observed fibroblasts cells. **Results:** Based on the average value of fibroblasts cell growth concentration of 25% at day 3 from $27.33 \pm 4,726$ and at day 7 as $37.67 \pm 1,528$. The concentration of 50% day 3 as much as $60.67 \pm 4,933$ and at day 7 as much as $84.00 \pm 6,245$. The concentration is 100% at day 3 as much as 00.00 ± 0.000 and on the 7th day as much as 00.00 ± 0.000 . **Conclusion:** Cocor Bebek leaves (*Kalanchoe pinnata*) affects the number of socket fibroblasts after tooth extraction of wistar rats with the best concentration is 50% on the 7th day

Keywords: *Kalanchoe pinnata*, Wound Healing, Fibroblasts Cells, Wistar Rats

PENDAHULUAN

Data kementerian kesehatan pada tahun 2018 menunjukkan, prevalensi pencabutan gigi permanen di Sulawesi Selatan sebesar 14,70%. Sedangkan di Indonesia rata-rata pencabutan gigi yaitu sebesar 7,9% artinya angka pencabutan gigi di Sulawesi Selatan lebih tinggi dari rata-rata jumlah pencabutan gigi di Indonesia. Komplikasi yang sering ditemukan pada pencabutan gigi antara lain fraktur, pendarahan, dislokasi mandibula, pembengkakan, rasa sakit, osteomilitis akut, dan komplikasi lanjutan seperti osteomilitis kronis, kerusakan saraf dan nyeri kronis. ^(1,2)

Respon awal luka paska pencabutan gigi adalah inflamasi, yang akan berlanjut ke proses perbaikan jaringan melalui penggantian sel nekrosis oleh sel vital dari jaringan fibrosa. Sel utama jaringan fibrosa yang terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah sel fibroblas. Ketika jaringan mengalami inflamasi, maka fibroblas akan segera berjalan menuju ke area luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak. ^(3,4)

Cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) mengandung Saponin, flavonoid serta tanin yang dapat membantu dalam proses penyembuhan luka melalui fungsi antioksidan dan antimikroba. Proses ini juga akan mempercepat epitelisasi yang secara klinis nampak sebagai penutupan luka. ^(5,6)

Menurut penelitian Yani dkk (2021) kandungan senyawa flavonoid cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* dengan konsentrasi 2,23 $\mu\text{g/mL}$ memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi dan memberikan efek inhibisi sebesar 50%. ⁽⁷⁾

Berdasarkan uraian diatas dilakukan penelitian tentang efektivitas ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) untuk mengetahui efek terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif *experimental laboratorium*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Muslim Indonesia, dilaksanakan pada tanggal 17 September 2021 – 17 Januari 2022. Populasi penelitian adalah tikus wistar dengan *sample size* 24 ekor berdasarkan rumusan *Federer*. Penelitian ini menggunakan alat, kandang tikus, tempat makan dan minum tikus wistar, pinset anatomi, gunting bedah, tang elevator untuk mencabut gigi tikus wistar, syringe 1,0 cc, toples kaca, peralatan untuk membuat sediaan, mikroskop cahaya olympus bx-50 pembesaran 400x, kamera handphone, alas kerja, *rotay flash evaporator*, corong, labu ukur, *electrical blender*, filter, sendok tanduk, timbangan analitik, scalpel, blade no.25, tempat jaringan, tempat slide. Bahan daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*), etanol 96% sebagai pelarut, ether 10% untuk anastesi, ketamin, larutan formalin 10% untuk fiksasi jaringan, larutan HNO₃ 5%, 10%, 15% untuk dekalsifikasi, alkohol 70%, 95%, 100% untuk dehidrasi, larutan xylol, parafin, larutan haematoxylin dan erosin untuk pengecatan, kapas, makan dan minuman tikus wistar.

Bagian daun yang digunakan dari cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) adalah yang berwarna hijau ke kuningan. Daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) yang telah dilakukan penggilingan dengan *electrical blender* sebanyak 2,06 kg diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol untuk mendapatkan ekstrak kental dari daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*). Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi karena prosesnya mudah dan tidak merusak komponen aktif dari daun yang tidak tahan panas.

Pemilihan etanol yang digunakan sebagai pelarut merupakan pelarut universal dan memiliki sifat semipolar sehingga komponen aktif yang ada di dalam daun dapat terekstraksi dengan sempurna. Hasil dari proses ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi diperoleh ekstrak kental daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) sebanyak 110,07g. Setelah didapatkan ekstrak kental daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*), dilakukan pengenceran dengan menambahkan etanol hingga didapatkan konsentrasi ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) 25%,50% dan 100%. Pencabutan gigi tikus wistar pada gigi insisivus kiri mandibula dengan menggunakan tang pencabutan gigi anak. Sebelum dilakukan pencabutan gigi tikus terlebih dahulu dilakukan anastesi dengan menggunakan *ketamine* 0,2ml. *Ketamin* merupakan jenis obat anastesi yang hamper dapat digunakan pada semua jenis hewan coba. *Ketamin* dapat memberikan efek analgesik.

Sampel tikus wistar sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok perlakuan 25%,50%,100% dan kelompok kontrol. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor

tikus. Kelompok perlakuan diaplikasikan ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) dengan menggunakan spuit sebanyak 0,1ml. Pada kelompok kontrol, pengaplikasian aquades dilakukan paska pencabutan gigi tikus wistar. Setelah itu dilakukan pengambilan sampel jaringan mandibula pada hari ke 3 dan ke 7 dengan cara dilakukan pemotongan jaringan mandibula menggunakan pisau bedah setelah itu dan dimasukkan kedalam wadah tertutup yang berisi larutan formalin 5% agar kondisi jaringan tetap awet lalu dibawa ke laboratorium patologi anatomi dan dilakukan pembuatan sediaan histopatologi untuk dilakukan pengamatan dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400X.

Data yang dikumpulkan dianalisis menggunakan SPSS versi 25 dengan menggunakan uji *independent t-test*.

HASIL

Tabel 1 efektivitas jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar setelah pemberian ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) konsentrasi 25%

Konsentrasi,25%				
Hari	Sampel	Jumlah,Sel ,Fibroblas	Mean,±,SD	Keterangan
3	1	22	27,33,±,4,726	Konsentrasi,25%,efektif ,dalam,peningkatan,jumlah ,sel,fibroblas
	2	29		
	3	31		
7	1	36	37,67,±,1,528	
	2	38		
	3	39		

Berdasarkan data pada tabel 1 didapatkan nilai rata-rata pertumbuhan sel fibroblas pada hari ke 3 sebanyak $27,33 \pm 4,726$ dan pada hari ke 7 sebanyak $37,67 \pm 1,528$. Hasil ini menunjukkan adanya penambahan sel fibroblas dari hari ke 3 dan ke 7 ekstrak daun cocor bebek konsentrasi 25%. Sedangkan jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar setelah pemberian ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) konsentrasi 50% pada hari ke 3 dan hari ke 7 dapat dilihat pada table 2 berikut:

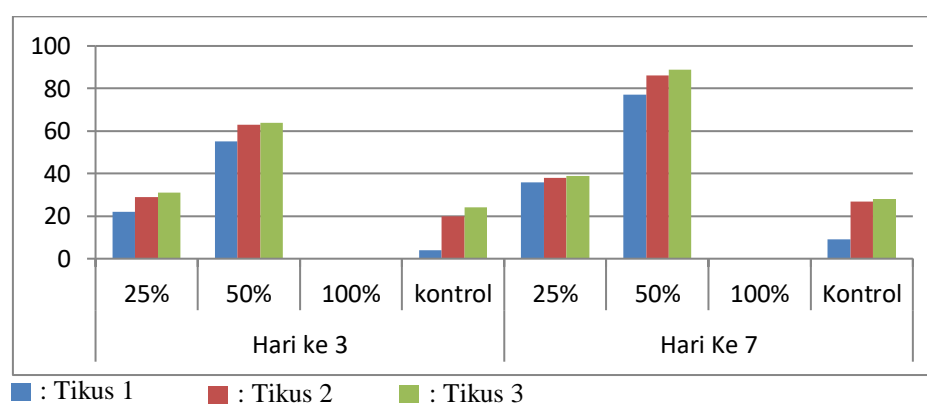
Tabel 2 efektivitas jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar setelah pemberian ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) konsentrasi 50%

Konsentrasi,50%				
Hari	Sampel	Jumlah,Sel,Fibroblas	Mean, \pm ,SD	Keterangan
3	1	55	60,67,\pm,4,933	Konsentrasi,50%,efektif ,dalam,peningkatan,jumlah ,sel,fibroblas
	2	63		
	3	64		
7	1	77	84,00,\pm,6,245	
	2	86		
	3	89		

Tabel 2 menunjukkan nilai rata-rata pertumbuhan sel fibroblas pada hari ke 3 sebanyak $60,67 \pm 4,933$ dan pada hari ke 7 sebanyak $84,00 \pm 6,245$. Maka dilihat dari hasil pertumbuhan sel fibroblas dihari ke 3 dan ke 7 ekstrak daun cocor bebek konsentrasi 50% efektif dalam peningkatan jumlah sel fibroblas..

Lalu setelah dilakukan penelitian pada jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar setelah pemberian ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) konsentrasi 100% ternyata tikus mengalami kematian sehingga konsentrasi 100% tidak efektif dalam peningkatan jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi tikus wistar.

Rata-rata jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar antara kelompok perlakuan hari ketiga dan kelompok perlakuan hari ketujuh dengan uji *anova* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap pertumbuhan sel fibroblas dan kelompok kontrol. Grafik di bawah ini menunjukkan perbandingan pertumbuhan sel fibroblas antara hari ketiga dan hari ketujuh.

**Grafik 1.** rata-rata jumlah sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar antara kelompok perlakuan hari ketiga dan kelompok perlakuan hari ketujuh

Hasil Rata-rata jumlah sel fibroblas pada hari ketiga dimana ekstrak daun cocor bebek konsentrasi 25% sebanyak 35,00 dengan standar deviasi sebesar 6,08. Konsentrasi 50% yaitu 48,67 dengan standar deviasi sebesar 6,50. Konsentrasi 100% yaitu 0,00 dengan standar deviasi 0,00. Rata-rata pertumbuhan sel fibroblas pada kelompok Aquades yaitu 17,67 dengan standar deviasi sebesar 7,76. Pada hari ketujuh rata-rata pertumbuhan sel fibroblas konsentrasi 25% yaitu 49,33 dengan standar deviasi sebesar 4,93. Konsentrasi 50% yaitu 88,33 dengan standar deviasi sebesar 11,01. Konsentrasi 100% yaitu 0,00 dengan standar deviasi 0,00. Terakhir rata-rata pertumbuhan sel fibroblas pada kelompok Aquades yaitu 19,67 dengan standar deviasi sebesar 12,57.

Perbandingan menunjukkan kelompok yang paling tinggi tingkat pertumbuhan sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar yaitu pada kelompok hari ketujuh pada perlakuan daun cocor bebek konsentrasi 50%. Sedangkan kelompok yang menunjukkan pertumbuhan sel fibroblas soket paska pencabutan gigi pada tikus wistar terendah yaitu pada kelompok hari ketiga pada kelompok kontrol yang diberikan aquades.

PEMBAHASAN

Tanaman cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) merupakan tanaman asli Madagaskar. Namun sudah banyak dinaturalisasikan di daerah beriklim sedang seperti Asia, Pasifik, Hindia Barat dan Karibia. Tanaman ini dikenal dengan metode reproduksinya melalui tunas daun (tunas / adventif).^(8,9,10)

Sampel penelitian ini berasal dari tikus wistar jantan sebanyak 24 ekor. Penentuan besar sampel dengan menggunakan rumus *federer*. Penggunaan tikus wistar sebagai sampel karena lebih mudah didapatkan dalam jumlah banyak, mudah ditangani, mudah perawatannya dan cepat dalam perkembangbiakannya. Pemilihan tikus jantan dikarenakan tikus jantan memiliki kondisi tubuh secara hormon lebih stabil dibandingkan tikus betina.^(11,12)

Hasil perhitungan jumlah sel fibroblas didapatkan dengan nilai peningkatan jumlah sel fibroblas kelompok perlakuan dengan konsentrasi 25% dan 50% dan kelompok kontrol pada hari ke 3 dan ke 7. Sedangkan pada konsentrasi 100% tidak terdapat perbedaan pertumbuhan sel fibroblas pada hari ke 3 dan hari ke 7 dikarenakan setelah dilakukan pengaplikasian tikus wistar mengalami kematian.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zahra (2017) bahwa daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) memiliki aktivitas sebagai penyembuh luka dimana proses kelompok perlakuan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Menurut penelitian Yani dkk

(2021), kandungan senyawa flavonoid cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) inhibisi 50% pada konsentrasi 2,23 µg/mL memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi. Menurut Amiyati (2015), kandungan steroid pada cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) yang menimbulkan aktivitas analgetik dengan cara menekan enzim fosfolipase sehingga pembentuk mediator-mediator inflamasi dapat dihambat dan dibuktikan dengan penurunan jumlah pergerakan hewan coba. Namun tidak sejalan dengan penelitian Arsyad (2021) dimana kandungan ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) tidak mempunyai pengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka.^(7,13,14,15)

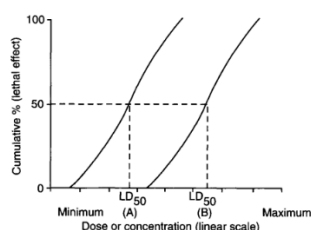
Respon dasar adanya kerusakan atau luka pasca pencabutan gigi adalah inflamasi, yang akan berlanjut ke proses perbaikan jaringan yaitu penggantian sel mati oleh sel hidup dari jaringan fibrosa. Sel utama yang terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah fibroblas. Ketika jaringan mengalami inflamasi, maka fibroblas akan segera berpindah menuju ke area luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak.^(16,17)

Cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) mengandung *alkaloid, tanin, triterpenes, glikosida, flavonoid, steroid* dan *lipid*. Kandungan Tanin berperan dalam peningkatan jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan luka. Tanin berfungsi sebagai astringen yang dapat menyebabkan penciutan pori-pori kulit, memperkeras kulit, menghentikan eksudat dan pendarahan yang ringan, sehingga mampu menutupi luka dan mencegah pendarahan yang biasa timbul pada luka serta mempercepat epitelisasi.^(5,18,19)

Kandungan flavonoid dalam cocor bebek mempunyai aktivitas sebagai anti inflamasi yang dapat menghambat mediator inflamasi, dimana kerja flavonoid hampir sama dengan kerja obat antiinflamasi golongan AINS. Selain itu, flavonoid memiliki sifat sebagai antioksidan dan antibakteri. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan dalam kesembuhan luka adalah menginduksi sistem seluler antioksidan dan menambah sekitar 50 % konsentrasi seluler glutathione dalam tubuh.^(18,19)

Pada ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) 100% mengalami kematian pada tikus wistar. Menurut Loomis (1996) Pada saat pemberian konsentrasi 100% tikus mengalami kematian setelah pemberian diukur dimulai saat paparan pemberian dosis sampai interval 8 jam terus menerus dengan pengamatan selama 24 jam efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian suatu zat dalam dosis tunggal atau dosis berulang yang diberikan secara dalam waktu tidak lebih dari 24 jam apabila pemberian dilakukan secara berulang, maka interval waktu tidak kurang dari 3 jam merupakan dosis lethal. Kematian hewan coba pada konsentrasi konsentrasi 100% bisa juga disebabkan karena pembuatan konsentrasi bahan

ekstrak dicampur dengan larutan bahan kimia pada pemberian tertentu. Seperti pada gambar 1 dosis pemberian awal mungkin merupakan dosis yang sangat kecil sehingga tidak ada efek yang dimanifestasikan oleh hewan, dalam kelompok hewan selanjutnya, dosis akan ditingkatkan dengan kelipatan, atau berdasarkan logaritmik, sampai akhirnya dosis senyawa yang cukup tinggi akan diberikan sehingga semua hewan dalam kelompok akan mati sebagai akibatnya dari paparan bahan kimia^(20,21,22)



Gambar 1. Kurva dosis-respon hipotetis untuk dua bahan kimia (A dan B) yang diberikan pada populasi spesimen biologis yang seragam.

Paparan bahan kimia etanol yang terdapat dalam konsentrasi 100% sangat tinggi dimana etanol mudah larut dalam air dan masuk kedalam sel sehingga dapat menyebabkan malnutrisi dimana dia mempengaruhi nutrisi baik yang mengakibatkan maldigesti atau malabsorpsi sehingga bisa mengalami komplikasi gastrointestinal dan juga senyawa etanol yang di gunakan terlalu tinggi dapat juga mengganggu metabolisme hati sehingga menimbulkan kematian pada hewan coba. Sedangkan pada kelompok kontrol penyembuhan luka yang berlangsung adalah proses penyembuhan luka yang normal.^(23,24,25)

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan dari penelitian ini ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*) konsentrasi 50% pada hari ke 7 memiliki peningkatan jumlah sel fibroblas yang paling banyak. Sedangkan konsentrasi 100% pada hari ke 3 dan hari ke 7 menyebabkan kematian pada tikus wistar.

Saran untuk peneliti selanjutnya bisa melakukan penelitian komponen zat aktif yang terdapat pada daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata*).

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementerian Kesehatan RI. Laporan Riskesdas 2018. Lap Nas Riskesdas 2018 [Internet]. 2018;53(9):154–65. Available from: [http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM.pdf](http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK%20No.%2057%20Tahun%202013%20tentang%20PTRM.pdf)

- [2] Goswami A, Ghorui T, Bandyopadhyay R, Sarkar A, Ray A. *A General Overview of Post Extraction Complications-Prevention, Management and Importance of Post Extraction Advices*. Fortune J Heal Sci. 2020;03(03):135–47.
- [3] Khairunnisa SF, Ningtyas AA, Haykal SA, Sari M. Efektivitas Getah Pohon Pisang (*Musa Paradisiaca*) Pada Penyembuhan Luka Soket Paska Pencabutan Gigi. J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran. 2018;30(2):107.
- [4] Oroh CG, Pangemanan DHC, Mintjelungan CN. Efektivitas Lendir Bekicot Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Luka Paska Pencabutan Gigi Tikus Wistar. J e-GiGi. 2015;3(2):515–20.
- [5] Pramuningtyas R, Rahadiyan WB. Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe Pinnata*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Atcc 6538 Dan *Escherichia Coli* Atcc 11229 Secara Invitro. Biomedika. 2004;1(2):43–50.
- [6] Palumpun EF, Wiraguna AAGP, Pangkahila W. 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 Norvegicus*). e-Biomedik. 2017;5(1).
- [7] Yani RDF. Jurnal Kimia & Pendidikan Kimia. SPIN. 2021;3(1):12–21.
- [8] Putri V, Dkk. Profiling Senyawa Kuersetin Dari Tanaman Cocor Bebek (*Kalanchoe PINNATA*) Dengan Menggunakan Berbagai Metode Analisis. Farmaka. 2013;4:1–15.
- [9] Joseph, B; Sridhar SEBT. Microbiology. Acad J. 2011;6(4):322–7.
- [10] Dewi, Bainah Sari; Safe'i Rahmat; Harianto, Sugeng P; Bintoro A. Biodiversitas Flora Dan Fauna. 1st ed. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. Yogyakarta: Plantaxia; 2017. 19 p.
- [11] Yudaniayanti IS, Maulana E, Ma'ruf A. Profil Penggunaan Kombinasi Ketamin-Xylazine dan Ketamin-Midazolam Sebagai Anestesi Umum Terhadap Gambaran Fisiologis Tubuh pada Kelinci Jantan. Vet Med. 2010;3(1):23–30.
- [12] Sayuti A, Maulizar R, Syafruddin S, Erwin E, Frengky F, Muttaqien M, et al. Efek Penggunaan Ketamin Xylazin dan Profol Terhadap Denyut Jantung Dan Pernapasan Pada Anjing Jantan Lokal (*Canis familiaris*) (Effect of Ketamine-Xylazine and Propofol on Heart Rate and Breathing Frequency of Local Male Dog (*Canis familiaris*)). J Med Vet. 2016;10(1):34.
- [13] Zahra EHR, Maifritrianti, Harsodjo S. Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi Ekstrak Etanol 96% Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe Pinnata*). J Farm. 2017;4(1):1–7.
- [14] Stevani H. Praktikum Farmakologi. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
- [15] Kurniawan B, Aryana WF. Binahong (*Cassia Alata* L) As Inhibitor Of *Escherichia Coli* Growth. Fac Med Lampung Univ. 2015;4(4):100–4.
- [16] Khairunnisa SF, Ningtyas AA, Haykal SA, Sari M. *Efektivitas getah pohon pisang (Musa paradisiaca) pada penyembuhan luka soket pasca pencabutan gigi*. J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran. 2018;30(2):107.

-
- [17] Oroh CG, Pangemanan DHC, Mintjelungan CN. *Efektivitas Lendir Bekicot Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar*. J e-GiGi. 2015;3(2):515–20.
- [18] Maulia A, Safitri AT, Perdana AF. Uji Aktifitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* L). 2020;18(2):164–8.
- [19] Fatimatuzzahro N, Prasetya RC, Amilia W. Gambaran Perilaku Kesehatan Gigi Anak Sekolah Dasar Di Desa Bangsalsari Kabupaten Jember. J IKESMA. 2016;12(2):85.
- [20] Pusparani G, Desnita E, Edrizal E. Pengaruh Ekstrak Daun Andong Merah *Cordyline fruticosa* (L) A. Chev Terhadap Kecepatan Penutupan Luka Secara Topikal Pada Mencit (*Mus musculus*). B-Dent, J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah. 2018;3(1):59–67.
- [21] Loomis, Ted.A ; Hayes AW. Loomis’s Essentials of Toxicology. 4th ed. Vol. 144, Military Medicine. United Kingdom: Academic Press; 1979. 455–455 p.
- [22] Ahmed FE. Toxicological effects of etanol on human health. Crit Rev Toxicol. 1995;25(4):347–67.
- [23] Simanjuntak K. Efek Dari Pecandu Alkohol Terhadap Peningkatan Kerusakan Hati. Bina Widya. 2011;23(1):35–42.
- [24] Putri RR, Hakim RF, Rezeki S. Pengaruh Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus Roseus*) Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Di Mukosa Oral. J Caninus Denstistry. 2017;2(1):20–30.