

**Research Article**

# EFFECT OF KECEMCEM TREE (SPONDIAS PINNATA) BARK EXTRACT GEL TO INCREASE COLLAGEN POST WISTAR RATS CURETTAGE

<sup>1</sup>Eka Pramudita Ramadhany, <sup>1</sup>Media Sukmalia Adibah, <sup>2</sup>Astrid Rahayu Dewi

<sup>1</sup>Department Periodontics, Faculty of Medicine, Udayana University, Badung, Indonesia

<sup>2</sup>Undergraduate Program, Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Badung, Indonesia

Received date: June 9, 2023 Accepted date: August 21, 2023 Published date: December 23, 2023

## KEYWORDS

Gingiva, collagen fiber density, curettage, Spondias pinnata



DOI : [10.46862/interdental.v19i2.6686](https://doi.org/10.46862/interdental.v19i2.6686)

## ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal treatment such as curettage and requires adjuvant therapy for healing process. One of the adjuvant therapies used is hyaluronic acid. Recently, several scientific studies have focused on the antioxidant and anti-inflammatory properties of various natural products such as kecemcem tree bark (Spondias pinnata) having a protective effect against oxidative and inflammatory changes that occur during the development of mucositis. This study aims to determine the effect of 70% Spondias pinnata bark extract gel to increase collagen fiber density after curettage on wistar rats.

**Material and Methods:** Wistar rats were divided into 3 groups, negative control (CMC-Na gel), positive control (hyaluronic acid gel), and treatment group (70% Spondias pinnata bark extract gel). Mice were sacrificed and then histological preparations were made for further observation in three fields of view using a 400x magnification light microscope.

**Results and Discussions:** The average collagen density scoring value was higher than the positive control group and the negative control group. The results of the Mann-Whitney U test showed that there was a significant difference ( $p < 0.05$ ). Flavonoids, phenols, and  $\beta$ -sitosterol in kecemcem bark extract (Spondias pinnata) have an effect on increasing the density of collagen fibers after curettage as indicated by the higher average scoring value in the treatment group.

**Conclusion:** It can be concluded that 70% 0% Spondias pinnata bark extract gel has the effect of increasing the density of gingival collagen fibers after curettage in Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

## Corresponding Author:

Eka Pramudita Ramadhany  
Department Periodontics, Faculty of Medicine  
Udayana University, Badung, Indonesia  
e-mail address: [astriddewi99@gmail.com](mailto:astriddewi99@gmail.com)

How to cite this article: Ramadhany EP, Adibah MS, Dewi AR. EFFECT OF KECEMCEM TREE (SPONDIAS PINNATA) BARK EXTRACT GEL TO INCREASE COLLAGEN POST WISTAR RATS CURETTAGE. Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG). 2023;19(2):195-201. <https://doi.org/10.46862/interdental.v19i2.6686>

Copyright: ©2023 Eka Pramudita Ramadhany This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

# PENGARUH GEL EKSTRAK KULIT POHON KECEMCEM (*spondias pinnata*) UNTUK MENINGKATKAN KOLAGEN PASCA KURETASE TIKUS WISTAR

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Luka pasca kuretase membutuhkan terapi adjuvan dalam proses penyembuhan lukanya. Berbagai produk alami seperti kulit pohon kecemcem (*Spondias pinnata*) dapat berpotensi menjadi salah satu terapi adjuvan karena telah terbukti memiliki efek protektif terhadap perubahan oksidatif dan inflamasi selama perkembangan mukositis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian gel ekstrak kulit pohon kecemcem 70% untuk meningkatkan kepadatan serabut kolagen pasca kuretase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

**Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental *Randomized Post Test Only Control Group Design* dengan membagi tikus menjadi 3 kelompok yaitu, kontrol negatif (CMC-Na), kontrol positif (gel asam hialuronat), dan kelompok perlakuan (gel ekstrak kulit pohon kecemcem 70%). Sebelumnya, tikus telah diinduksi poket periodontal dan dikuretase menggunakan *curette Gracey's*. Pengamatan dilakukan pada hari ke-3, 5 dan 7 melalui preparat histologis tiga lapang pandang menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400x.

**Hasil dan Pembahasan:** Hasil pengamatan yang didapatkan berupa hasil *scoring* dengan lima kriteria. Rata-rata nilai *scoring* kepadatan kolagen lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Hasil uji Mann-Whitney U menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0.05$ ). Flavonoid, fenol, dan  $\beta$ -sitosterol dalam ekstrak kulit pohon kecemcem memiliki pengaruh dalam meningkatkan kepadatan serabut kolagen pasca kuretase yang ditunjukkan melalui rata-rata nilai *scoring* yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan.

**Simpulan:** Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak kulit pohon kecemcem 70% memiliki pengaruh untuk meningkatkan kepadatan serabut kolagen gingiva pasca kuretase pada tikus wistar.

**KATA KUNCI:** Gingiva, kepadatan serabut kolagen, kuretase, *Spondias pinnata*

## PENDAHULUAN

Jaringan periodontal adalah jaringan penyokong gigi yang terdiri dari sementum, gingiva, tulang alveolar, dan ligamen periodontal.<sup>1</sup> Gingiva berada pada posisi paling luar sehingga sering kali mengalami trauma dan digunakan sebagai indikator apabila jaringan periodontal mengalami kondisi patologis.<sup>2</sup> Gingivitis yang tidak mendapatkan perawatan yang adekuat dapat menyebabkan inflamasi berkembang sehingga terjadi periodontitis. Kuretase atau pengikisan dinding gingiva dari poket dapat dilakukan sebagai salah satu tindakan terapi pada tahap ini.<sup>3</sup> Pasca prosedur kuretase, tubuh akan memicu adanya respon penyembuhan suatu luka yang terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Proses penyembuhan ini membutuhkan keterlibatan berbagai sel inflamasi dan *growth factors* yang saling berpengaruh pada setiap fase.<sup>4</sup> Serabut kolagen yang disintesis oleh fibroblast merupakan salah satu komponen penting pada proses penyembuhan luka sehingga seringkali digunakan sebagai biomarker dalam

penyembuhan luka dan telah digunakan sebagai indikator dalam berbagai studi.<sup>5,6,7,8</sup>

Terjadinya penundaan dalam penyembuhan luka mengakibatkan gagalnya tahapan normal penyembuhan luka sehingga dibutuhkan suatu bahan yang dapat membantu mempercepat penyembuhan luka.<sup>8</sup> Penyembuhan luka gingiva pasca kuretase terjadi di lingkungan rongga mulut yang dipenuhi oleh bakteri sehingga berpotensi menyebabkan progres inflamasi yang ekstensif. Beberapa aktivitas farmakologis seperti aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba dapat berperan penting dalam mempercepat proses penyembuhan luka dapat dicapai dengan penggunaan terapi adjuvan.<sup>9</sup> Berbagai studi telah dilakukan dengan berfokus pada sifat antiinflamasi dan antioksidan dari berbagai produk alami untuk terapi adjuvan pada berbagai penelitian ilmiah baik berasal dari tumbuhan atau dari hewan.<sup>10</sup> Salah satu penelitian oleh Marathe dkk menggunakan ekstrak kulit pohon kecemcem (*Spondias pinnata*) dan menunjukkan efek protektif terhadap perubahan oksidatif dan inflamasi yang terjadi selama perkembangan mukositis.<sup>11</sup>

Tanaman kecemcem (*Spondias pinnata*) adalah tanaman yang umum ditemukan di Malaysia, India, dan Indonesia. Indonesia, khususnya di Bali, tanaman ini umum digunakan menjadi minuman tradisional khas Bali (loloh) oleh masyarakat di Desa Penglipuran, Bangli. Setiap bagian dari tumbuhan ini telah dipercaya sejak dahulu untuk menyembuhkan berbagai penyakit karena kandungan di dalamnya. Pada kulit pohon kecemcem, terdapat kandungan  $\beta$ -sitosterol, flavonoid, dan fenol yang memiliki efek antioksidan.<sup>13</sup> Penelitian terkini telah menunjukkan bahwa ekstrak metanol 70% dari kulit pohon kecemcem diketahui sebagai sumber potensial antioksidan alami.<sup>14</sup> Berdasarkan kandungan  $\beta$ -sitosterol, fenol, dan flavonoid yang terdapat di dalamnya, ekstrak kulit pohon kecemcem 70% berpotensi menjadi pengobatan alternatif, tetapi belum pernah dilakukan pengujian terhadap penyembuhan luka gingiva pada rongga mulut sehingga peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian ekstrak kulit pohon kecemcem 70% terhadap penyembuhan luka gingiva pada rongga mulut dengan parameter kepadatan serabut kolagen yang terbentuk pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) pasca kuretase.

## BAHAN DAN METODE

Sebelum dilakukan perlakuan pada hewan coba, penelitian ini harus mendapatkan persetujuan yang diajukan ke Komisi Etik Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan No.2918/1.IN14.2.2.y11.14/LT12022. Identifikasi tanaman kecemcem dilakukan pada Laboratorium Kebun Raya Eka Karya Bali untuk memastikan bahwa tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit pohon dari tanaman kecemcem (*Spondias pinnata*).

Pembuatan ekstrak kulit pohon kecemcem dilakukan memisahkan kulit pohon kecemcem dari batangnya, dipotong kecil-kecil, dicuci, dikeringkan dan dihancurkan hingga didapatkan bubuk halus. Bubuk halus direndam dengan etanol 96% dan diaduk selama 30 menit menggunakan homogenizer (*Chimarec+TM*, *Thermoscientific*) lalu didiamkan selama satu hari penuh. Campuran disaring dengan corong *buchner* dan

kertas saring. Filtrat hasil penyaringan selanjutnya dievaporasi menggunakan bantuan *vacuum rotary evaporator* (N-1200B, Eyela) lalu dievaporasi kembali dengan *waterbath* bersuhu 70°C sampai didapatkan ekstrak viskositas tinggi. Gel ekstrak didapatkan dengan mencampur 7 ml ekstrak kulit pohon kecemcem dilarutkan ke dalam 3 ml larutan CMC-Na 2% serta diaduk rata selama 10 menit sehingga didapatkan 10 ml gel ekstrak kulit pohon kecemcem 70%.

Tikus wistar diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari sebelum dikelompokkan secara acak menjadi tiga kelompok besar, yaitu 12 ekor kelompok perlakuan, 12 ekor kelompok kontrol positif, dan 12 ekor kelompok kontrol negatif. Selanjutnya, dilakukan induksi poket dengan ligasi selama 1 minggu. Setelah satu minggu, ligasi dilepas dan tikus kembali dianestesi, kemudian dikuret menggunakan *urette Gracey's* (no 1-2, *Shen San*) pada sulkus gingiva labial mandibula. Kelompok perlakuan akan diaplikasikan gel ekstrak kulit pohon kecemcem 70%, kelompok kontrol negatif diaplikasikan CMC- Na, sedangkan kelompok kontrol positif diaplikasikan gel asam hialuronat (*Gengigel*, *Ricerfarma*) pada sulkus gingiva yang dikuret. Pengorbanan pada tikus dilakukan dengan memberikan dosis Ketamin (*DutchFarm*) berlebih (75 mg/kg BB) secara injeksi intraperitoneal di hari ketiga, kelima, dan ketujuh pengamatan, kemudian pengambilan jaringannya diambil dan dibuat sediaan histologis.

Pengawetan rahang tikus yang telah diambil dilakukan dengan difiksasi di dalam larutan *BNF* (*Buffered Natural Formalin*) 10% selama 24 jam. Bagian mandibula tikus tersebut kemudian direndam di dalam larutan dekalsifikasi selama selama 24 jam dengan tujuan untuk melunakan tulang sehingga mempermudah pemotongan, lalu ditiriskan serta dipotong-potong dengan ketebalan 3-5 mm dengan menggunakan scalpel blade. Dehidrasi bertahap dilakukan masing-masing selama dua jam dengan urutan yaitu etanol 70% terlebih dahulu, dilanjutkan etanol 80%, etanol 90%, etanol absolut sebanyak dua kali. Penjernihan dilakukan dengan menggunakan xylool selama dua jam sebanyak dua kali lalu dimasukkan ke

dalam mesin vakum. Cetakan stainless steel dipanaskan pada api bunsen kemudian lalu jaringan dimasukkan ke dalamnya. Parafin cair yang ditempatkan secara khusus pada suhu 60°C kemudian dimasukkan ke dalam cetakan *stainless steel* hingga merendam seluruh jaringan dengan parafin. Parafin yang telah mengeras dilepaskan dari cetakan kemudian disimpan pada *freezer* dengan suhu -20°C. Pemotongan blok parafin dengan ketebalan 3–4 µm dan diletakkan di bagian atas kaca objek lalu simpan kaca objek dalam inkubator dengan suhu 2-5°C sebelum proses pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE).

Data primer berupa hasil *scoring* histopatologi kepadatan serabut kolagen pada gambaran histologis preparat menggunakan mikroskop cahaya (Olympus® CX23) 400 kali. Pengamatan preparat dilakukan pada tiga lapang pandang yang berbeda pada daerah sulkus gingiva serta jaringan ikat yang berada di bawah epitel junctional dan epitel sulkular. Adapun kriteria *scoring* yang digunakan adalah sebagai berikut.

- +0 : Tidak ditemukan serabut kolagen pada area luka.
- +1 : Kepadatan serabut kolagen yang ditemukan pada area luka rendah (25%).
- +2 : Kepadatan serabut kolagen yang ditemukan pada area luka sedang (50%).
- +3: Kepadatan serabut kolagen yang ditemukan pada area luka penuh (75%).
- +4: Kepadatan serabut kolagen yang ditemukan pada area luka sangat penuh (100%).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan gel ekstrak kulit pohon kecemcem (*Spondias pinnata*) yang dibuat dari 600 gram serbuk memperoleh ekstrak kental sebanyak 28 gram dengan total rendemen sebesar 4,5%. melalui proses identifikasi, ekstrak kental yang didapat positif mengandung metabolit sekunder berupa, fenol, flavonoid, dan  $\beta$ -sitosterol (Tabel 1). Induksi poket periodontal melalui ligasi dengan mengikatkan benang *silk* ukuran 3,0 (*Onemed*) di sekeliling subgingiva gigi insisivus mandibula serta untuk menambah retensi benang dijahitkan pada sisi kedua sisi distal gigi insisivus dan labial. Setelah satu minggu, ligasi dilepas

dan ditemukan plak dan debris, *bleeding on probing*, dan poket 3-5 mm.

Penelitian mengenai pengaruh pemberian gel ekstrak kulit pohon kecemcem terhadap peningkatan kepadatan serabut kolagen pasca kuretase merupakan penelitian *in vivo* pada tikus wistar yang menunjukkan peningkatan kepadatan serabut kolagen. Hasil penelitian yang didapatkan berupa data berskala ordinal, yaitu hasil *scoring* kepadatan serabut kolagen pada tiga lapang pandang (Tabel 2 dan Gambar 3).

Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat berupa uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui perbedaan rerata nilai kolagen antar kelompok berdasarkan waktu eutanasia hewan coba. Berdasarkan hasil analisis, terdapat perbedaan nilai kolagen yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) antar kelompok uji dengan nilai  $p$  sebesar 0,017. Analisis lanjutan dengan uji *Mann-Whitney U* untuk mengetahui perbedaan nilai kolagen tiap kelompok.



Gambar 1. Pohon Kecemcem <sup>13,14,15</sup>



Gambar 2. Akumulasi plak dan debris (kiri), *bleeding on probing* (tengah), dan kuretase dengan *curette Gracey's* (kanan).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Kulit Pohon Kecemcem

No	Uji Fitokimia	Pustaka	Hasil	Kesimpulan
1	Fenol	Terbentuk warna biru kehitaman	Terbentuk warna biru kehitaman	Positif Fenol
2	Flavonoid	Larutan berfluoresensi kuning intensif atau kemerahan di bawah UV 366 nm	Larutan berfluoresensi kemerahan	Positif Flavonoid
3	$\beta$ -sitosterol	Larutan berfluoresensi biru-violet di bawah UV 366 nm	Larutan berfluoresensi biru	Positif $\beta$ -sitosterol



Gambar 3. Rerata *scoring* kepadatan serabut kolagen tiap kelompok hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7

Tabel 2. Hasil Uji Mann-Whitney U

	K-(3)	K-(5)	K-(7)	K+(3)	K+(5)	K+(7)	P(3)	P(5)	P(7)
K-(3)		0,114	0,317	0,121	0,034*	0,025*	0,034*	0,037*	0,034*
K-(5)			0,456	0,637	0,197	0,034*	0,099	0,105	0,043*
K-(7)				0,346	0,099	0,034*	0,068	0,072	0,043*
K+(3)					0,637	0,121	0,346	0,261	0,072
K+(5)						0,114	0,456	0,346	0,068
K+(7)							0,317	1,000	0,114
P(3)								0,637	0,099
P(5)									0,346
P(7)									

\*Nilai signifikan ( $p < 0,05$ )

Rata-rata *scoring* kepadatan kolagen berdasarkan analisis deskriptif menunjukkan terjadinya peningkatan kepadatan serabut kolagen di semua kelompok perlakuan pada setiap hari eutanasia, kecuali pada kelompok kontrol negatif yang dieutanasia hari ke-7 (Gambar 3). Kelompok kontrol negatif yang mengalami penurunan rerata hasil *scoring* kepadatan serabut kolagen pada kelompok yang dieutanasia hari ke-7 menunjukkan bahwa terapi adjuvan sangat diperlukan dalam proses penyembuhan luka.<sup>17</sup> Hasil analisis deskriptif juga menunjukkan bahwa rata-rata kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan memiliki rerata *scoring* kepadatan serabut kolagen yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif baik pada hari ke-3, ke-5, maupun ke-7. Berkaitan dengan serabut kolagen, kulit pohon

kecemcem mengandung senyawa  $\beta$ -sitosterol yang memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi, *TNF- $\alpha$*  serta edema dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi.<sup>13</sup> Selain itu,  $\beta$ -sitosterol pada kulit pohon kecemcem dapat meningkatkan migrasi sel dan aktivitas sintesis kolagen.<sup>16</sup>

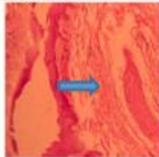
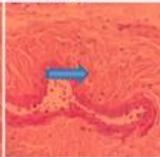
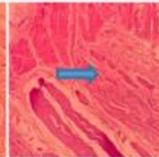
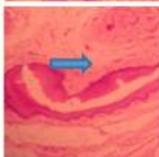
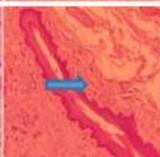
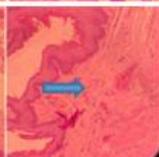
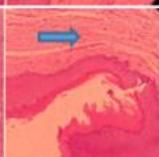
Hasil uji *Mann-Whitney U* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol positif terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 (Tabel 2). Hasil tersebut menunjukkan bahwa gel ekstrak kulit pohon kecemcem 70% memiliki kemampuan yang sama dengan gel asam hialuronat sebagai terapi adjuvan dalam meningkatkan kepadatan serabut kolagen. Hal ini berkaitan dengan kemampuan asam hialuronat dan ekstrak kulit pohon kecemcem untuk mempercepat fase inflamasi. Ekstrak kulit pohon kecemcem mengandung flavonoid dan fenol yang merupakan agen antiinflamasi dan antioksidan potensial dalam mempercepat proses penyembuhan luka terutama pada fase proliferasi. Flavonoid dan fenol yang terkandung dalam kulit pohon kecemcem menunjukkan aktivitas antioksidan dan radikal bebas yang tinggi melalui *scavenging* (pengikat) atau *chelation*.<sup>13</sup> 100 mg ekstrak kulit pohon kecemcem mengandung kandungan fenolik yang setara 91,47 mg/ml gallic acid dan flavonoid setara 350,5 mg/ml quercetin.<sup>18</sup>

Uji statistik nilai *scoring* kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-3 dan ke-7 berbeda bermakna (Tabel 2). Namun, tidak berbeda bermakna pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-5. Hasil ini disebabkan oleh kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol negatif yang dieutanasia hari ke-5

secara normal sudah dapat mencapai kepadatan yang sama dengan kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-5, akan tetapi kelompok kontrol negatif mengalami penurunan kepadatan kolagen pada hari ke-7.

Berdasarkan Tabel 3, hasil uji statistik *scoring* kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-3 terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-5 dan ke-7 tidak berbeda bermakna. Begitu pula pada kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-5 terhadap kelompok perlakuan yang dieutanasia hari ke-7 tidak berbeda bermakna (Tabel 2). Hasil ini menunjukkan bahwa terapi dengan gel ekstrak kulit pohon kecemcem cukup hanya dilakukan selama 3 hari, dikarenakan dengan pemberian terapi selama 3 hari sudah memberikan hasil yang baik.<sup>19</sup>

Tabel 3. Gambaran histopatologi kepadatan serabut kolagen hewan uji di bawah mikroskop

	Kelompok kontrol negatif	Kelompok kontrol positif	Kelompok perlakuan
Hari ke-3			
Hari ke-5			
Hari ke-7			

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak kulit pohon kecemcem (*Spondias pinnata*) 70% memiliki pengaruh untuk meningkatkan kepadatan serabut kolagen gingiva pasca kuretase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, keluarga penulis dan seluruh pihak yang memberikan dukungan serta kontribusinya dalam penyelesaian artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. h. 19-49.
- Michael Glick. Burket's Oral Medicine. 12th ed. Connecticut: People's Medical Publishing House; 2015. h. 683.
- Peeran SW, Ramalingam K. Essentials of Periodontics & Oral Implantology. 1st ed. India: Saranraj JPS Publication; 2021. h. 11-21.
- Shah R, Domah F, Shah N, Domah J. Surgical Wound Healing in the Oral Cavity: a Review. Dental Update 2020; 47(2): 135-143.
- Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for Wound Healing and Their Evaluation. J Wound Care 2017; 25(1): 46-55.
- Cahya RW, Yudaniyanti IS, Wibawati PA, Yunita, MN, Triakoso N, Saputro AL. The Effect of Sukun Leaf (*Artocarpus altilis*) Extract on Collagen Density of Excision Wound Healing in Albino Rats (*Rattus norvegicus*). Jurnal Medik Veteriner 2020; 3(1): 25-30.
- Wisasa NS. Kombinasi Pasta Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* Linn.) 5 % Dan Povidon Iodine 10% Efektif Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia Cobaya*). Tesis. Denpasar: Pascasarjana Universitas Udayana; 2017. h. 20.
- Novitasari AIM, Indraswary R, Pratiwi R. Pengaruh Aplikasi Gel Ekstrak Membran Kulit Telur Bebek 10% terhadap Kepadatan Serabut Kolagen pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva. ODONTO Dental Journal 2017; 4(1): 13-20.

9. Fana SE, Ahmadpour F, Rasouli HR, Tehrani SS, Maniati M. The Effects of Natural Compounds on Wound Healing in Iranian Traditional Medicine: A comprehensive review. *Complement Ther Clin Practice* 2021; 42(7): 101275-101280.
10. Murgia MS. New Enzymatic Gel as Adjuvant Treatment for Wound Healing Processes in Oral Surgery, a Mini-Review and a Case Report. *Scholars Journal of Medical Case Reports* 2017; 9(1): 55-60.
11. Marathe A, Rao GM, Chakrapani M. *Spondias Pinnata* Bark Extract-an Ameliorator of Inflammatory Derangement in Etoposide Induced Mucositis: An experimental approach. *Veterinary World* 2021; 14(7): 1822-1828
12. Laksemi DAAS. Biological Activity of *Spondias Pinnata*: A Review. *Indonesia Journal of Biomedical Science (IJBS)* 2019; 13(2): 88-93.
13. Balkrishna A. *Flora of Morni Hills*. India: Divya Yoga Mandir Trust; 2008. h. 1-581.
14. Bora NS, Bibhuti BK, Barnali G, Ashis KG. Ethno-Medicinal Claims, Phytochemistry and Pharmacology of *Spondias Pinnata*: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (IJPSR)* 2014; 5(4): 1138-1145.
15. Rymbai NA, Deshmukh AK, Jha VK, Verma FG, War D, Paul RS, Patel AR. *Breeding of Underutilized Fruit Crops*. India: JAYA Publishing House; 2016. h. 183-189.
16. Suharto, Etika. Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) Berpengaruh terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan* 2019; 7(1): 27-36.
17. Cui S, Hongli J, Lei C, Jian X, Wenzhuo S, Haopeng S, Zijian X, Yunhui X, Fubai Y, Wenyuan L, Feng F, Wei Q. Design, Synthesis and Evaluation of Wound Healing Activity for  $\beta$ -sitosterols Derivatives as Potent Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Inhibitors. *Journal Bioorganic Chemistry* 2019; 98: 103150-103155.
18. Sameh, Salma, Eman AS, Rola ML, Abdel NS. Genus *Spondias*: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018; 2018(4): 1-13.
19. Putri RA, Nafi'ah, Sarianoferni. The Differences Between Giving Topical Therapy of Extract etanol 96% and 70% *Spirulina Platensis* on Density of Collagen Fiber in Traumatic Ulcer Healing. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi* 2019; 13(1): 25-33.