



Pengaruh Gel Ekstrak Daun Salam terhadap Angiogenesis pada Proses Penyembuhan Ulser Traumatik Oral

Effect of Bay Leaf Gel Extract on Angiogenesis in the Healing Process of Traumatic Oral Ulcer

Ira A. Kusuma,¹ Hermawan Istiadi,² Kurnia N. P. Firawan,¹ Shofi Aulia¹

¹Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
Email: iraanggarkusuma@gmail.com

Received: March 24, 2023; Accepted: April 29, 2023; Published online: May 2, 2023

Abstract: Currently, the healing process of traumatic oral ulcers is assisted by chemical drugs that aim to stimulate the wound healing process; one of which is angiogenesis. However, long-term use can cause side effects. Therefore, alternative materials with minimal side effects are needed inter alia bay leaf. This study aimed to determine the effect of bay leaf gel extract on increasing angiogenesis in the healing process of traumatic oral ulcers. Samples were Wistar rats according to the inclusion criteria, divided into three groups, namely K group, the control group (treated with carbomer gel); P1, treated with 5% bay leaf extract gel; and P2, treated with 10% bay leaf extract gel. Data were analyzed with the Kolmogorov Smirnov normality test, the Levene's test for homogeneity, and were continued with the parametric One-Way Anova and Post Hoc Least Significant Difference tests. The results indicated that there was an effect of bay leaf gel extract on increasing angiogenesis process in the healing process of traumatic ulcers. Treatment with 10% bay leaf extract gel (P2 group) had a significant effect ($p < 0.05$) in increasing angiogenesis compared to the K group and the P1 group. In conclusion, bay leaf extract gel has an effect on increasing angiogenesis in the healing process of traumatic ulcers.

Keywords: traumatic ulcer; bay leaf extract gel; angiogenesis

Abstrak: Saat ini, proses penyembuhan ulser traumatik dibantu dengan pemberian obat-obatan kimia yang bertujuan untuk merangsang proses penyembuhan luka, salah satunya angiogenesis. Namun penggunaan dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping. Untuk itu diperlukan bahan alternatif dengan efek samping minimal antara lain daun salam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak gel daun salam terhadap peningkatan angiogenesis pada proses penyembuhan ulser traumatik. Sampel penelitian ialah tikus wistar sesuai kriteria inklusi dan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok K, kelompok kontrol (perlakuan dengan gel carbomer); P1, kelompok perlakuan dengan gel ekstrak daun salam 5%; dan P2, dengan perlakuan gel ekstrak daun salam 10%. Analisis data menggunakan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov, uji homogenitas Levene, dan dilanjutkan dengan uji parametrik *One-Way Anova* dan *Post Hoc Least Significant Difference*. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian ekstrak gel daun salam terhadap peningkatan proses angiogenesis pada proses penyembuhan ulser traumatik. Gel ekstrak daun salam 10% memiliki pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$) dalam peningkatan angiogenesis dibandingkan kelompok kontrol (K) dan perlakuan gel ekstrak daun salam 5%. (P1) Simpulan penelitian ini ialah gel ekstrak daun salam berpengaruh dalam meningkatkan angiogenesis dalam proses penyembuhan ulser traumatik.

Kata kunci: ulser traumatik; gel ekstrak daun salam; angiogenesis

PENDAHULUAN

Ulser adalah lesi yang timbul akibat kerusakan dari jaringan epitel hingga lamina propria.¹ Mukosa mulut merupakan daerah yang sering mengalami ulserasi.² Hal ini sering ditemukan pada praktek kedokteran gigi dengan prevalensi 15-30% pada rentang usia 16-25 tahun.³ Ulser pada mukosa mulut dapat disebabkan oleh trauma, infeksi, gangguan sistem imun, atau defisiensi vitamin dengan kasus paling banyak pertama berupa *Reccurent Aphthous Stomatitis* (RAS), dengan etiopatogenesis yang belum diketahui, dan kedua berupa ulser traumatik.^{4,5}

Ulser traumatik adalah ulser yang terjadi pada mukosa mulut akibat trauma fisik, kimia, atau termal. Ulser traumatik ditandai sebagai lesi tunggal, tepi lesi yang tidak beraturan, kemerahan, nyeri, dan ditutupi oleh *pseudo-membran*.² Saat terjadi ulser traumatik, tubuh akan merespon secara fisiologis sehingga terjadi proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka ditandai dengan peningkatan infiltrasi sel inflamasi, vaskularisasi, densitas sel epitel, fibroblas, serat kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka. Salah satu fase penting dalam penyembuhan luka adalah angiogenesis. Proses ini terjadi secara cepat pada minggu pertama setelah terjadinya luka dan mencapai puncaknya pada hari ke-5. Angiogenesis bertujuan untuk meningkatkan suplai oksigen, nutrisi dan sel inflamasi pada jaringan yang cedera sehingga dapat terjadi proses regenerasi.⁶

Selama ini, proses penyembuhan ulser traumatik dibantu oleh obat-obatan seperti klorheksidin, povidon iodine, atau kortikosteroid topikal. Hal tersebut bertujuan untuk membantu mempercepat penyembuhan luka, mengurangi gejala seperti rasa nyeri, dan bertindak sebagai antiseptik atau antibakteri. Namun, berbagai penelitian menyatakan bahwa obat tersebut berpotensi menimbulkan efek samping dalam penggunaan jangka panjang.^{7,8,9} Untuk itu diperlukan bahan alternatif yang memiliki efek samping yang minimal.

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman yang sudah lama dikenal oleh masyarakat Indonesia dan telah banyak dimanfaatkan karena mudah diperoleh. Selain sering dipakai sebagai bahan penyedap masakan alami, beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa daun salam memiliki beberapa manfaat lain diantaranya dapat mengurangi dislipidemia, menurunkan kadar LDL, antimalaria, antidiare, antidiabetes, menurunkan kadar asam urat, dan membantu proses penyembuhan luka, baik dalam bentuk luka insisi maupun ulserasi.^{10,11,12,13} Berdasarkan penelitian Liliwirianis tahun 2011 disebutkan bahwa daun salam mengandung steroid, senyawa fenolik, saponin, flavonoid, dan alkaloid.¹⁴ Kandungan fenol dalam daun salam diketahui sebesar 0,2% dan kandungan flavonoid sebesar 14,87 mg/100 gr ekstrak.^{10,11} Kandungan fenolik dan flavonoid dalam daun salam bermanfaat sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan analgesik alami sehingga diharapkan dapat membantu proses penyembuhan luka.¹⁵

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium eksperimental dengan *Post Test Only Control Grup Design*. Sampel sebanyak 15 ekor tikus wistar yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan dengan gel ekstrak daun salam 5% (P1), dan gel ekstrak daun salam 10% (P2). Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu tikus Wistar jantan sehat (*Rattus novvergicus*), berat badan 200-230 kg, umur 2 bulan, dan dalam 1 galur. Penelitian ini telah mendapatkan surat pernyataan laik etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No. 272/EC/KEPK/FK-UNDIP/VII/2021.

Pada persiapan kondisi traumatis, kondisi ulser traumatik dibuat dengan mengoleskan gel benzokain 2% pada mukosa labial dan selama 5 menit sebagai anestesi topikal. *Burnisher* berdiameter 2 mm dipanaskan selama 15 detik kemudian diletakkan pada mukosa labial selama 1 detik. Pengamatan dilakukan selama 24 sampai 48 jam sampai terbentuk ulkus traumatik.

Untuk persiapan pembuatan gel ekstrak daun salam, daun salam hijau segar (berasal dari Kelurahan Pusponjolo dan telah dilakukan penelitian sebelumnya), dipotong kecil-kecil dan

dikeringkan dalam oven pada suhu 500. Daun salam kering dihaluskan, diambil sebanyak 300 gram, dan dilarutkan dalam etanol 96% dengan perbandingan 1:10. Larutan diaduk selama 30 menit dan didiamkan selama 5 hari. Pada hari ke-5 larutan disaring untuk mendapatkan filtratnya dan diuapkan dengan *rotary evapor* (merek *Heidolph*) sampai kental. Gel ekstrak daun salam dibuat dari larutan 0,2% metil paraben, dipanaskan pada suhu 70°C, dan ditambahkan karbomer. Gel yang terbentuk ditambahkan gliserin 10%, *Triethanolamine* 5%, dan penetral pH *Triethanolamine*.

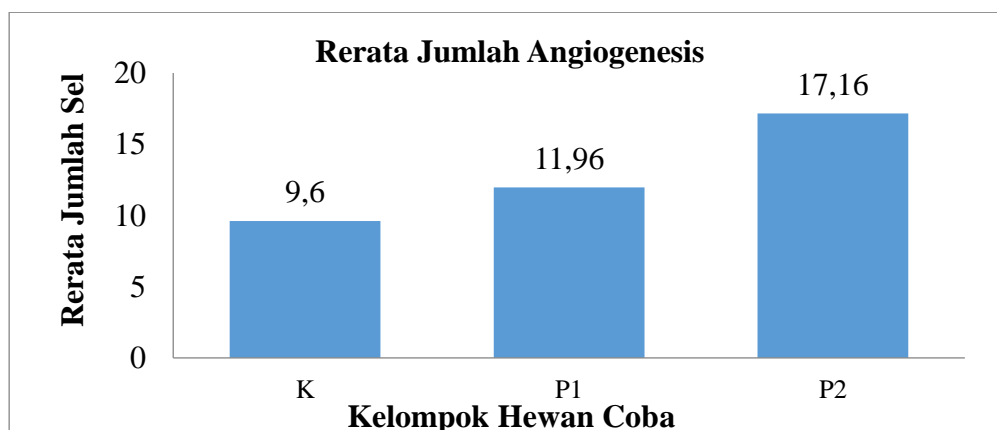
Bahan-bahan tersebut ditambahkan guna optimasi sediaan farmasi berupa gel tanpa memberikan efek terapeutik pada luka. Metil paraben berfungsi untuk mencegah kontaminasi mikroba. Gliserin berfungsi sebagai humektan yang berfungsi untuk menstabilkan dan meningkatkan kelembaban sediaan karena memiliki kandungan air yang tinggi. Karbomer berfungsi sebagai *gelling agent* karena mudah didispersikan dalam air dengan konsentrasi kecil. *Triethanolamine* sebagai *alkalizing agent* dan dipilih karena dapat memberikan suasana basa pada karbomer sehingga membuat gel menjadi kental dan jernih. Pertimbangan pembuatan sediaan gel topikal pada penelitian ini karena sediaan topikal lebih sesuai digunakan untuk terapi lesi di daerah mukosa atau kulit yang bersifat lokal. Selain itu, sediaan gel topikal dapat memberikan sifat absorpsi yang baik karena dapat berpenetrasi langsung ke daerah mukosa atau kulit.¹⁶⁻¹⁸

Gel ekstrak daun salam dioleskan pada ulser dengan *cotton bud*, pada pagi dan sore hari setiap 7 jam sampai hari ke-5 pembentukan ulser.

Untuk pembuatan preparat histopatologik diambil jaringan mukosa labial pada hari ke-5 dengan pemberian anestesi inhalasi. Pemotongan mengikuti bentuk labial hewan coba dengan panjang dan lebar 10 mm. Jaringan difiksasi dalam larutan formalin 10%. Jaringan dibilas dengan air untuk menghindari pembusukan. Dehidrasi dilakukan dengan menggunakan alkohol 70%, 80%, 95%, dan 100% selama 10 menit dan diulang sebanyak 3 kali. *Clearing* dilakukan dengan cara memasukkan jaringan ke dalam larutan *xylol* selama 1, 2, dan 3 jam, dilanjutkan dengan pemberian parafin cair pada suhu 60°C dan ditempatkan pada suhu kamar sampai mengeras dan disimpan pada suhu 4°C. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 5µm, kemudian dimasukkan dalam air pada suhu 60°C, dan diletakkan pada preparat. Dilanjutkan tahapan rehidrasi pada alkohol 100%, 95%, 90%, 80%, 70%. Preparat diwarnai dengan *Mayer Hematoxylin* selama 6 menit. Perhitungan angiogenesis dilakukan pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 400x menggunakan mikroskop (merek *Olympus*)

HASIL PENELITIAN

Gambar 1 menunjukkan rerata jumlah angiogenesis. Rerata jumlah angiogenesis paling sedikit didapatkan pada kelompok K yaitu sebanyak 9,6 dan rerata jumlah paling banyak didapatkan pada kelompok P2 yaitu sebanyak 17,16.



Gambar 1. Diagram batang rerata jumlah angiogenesis

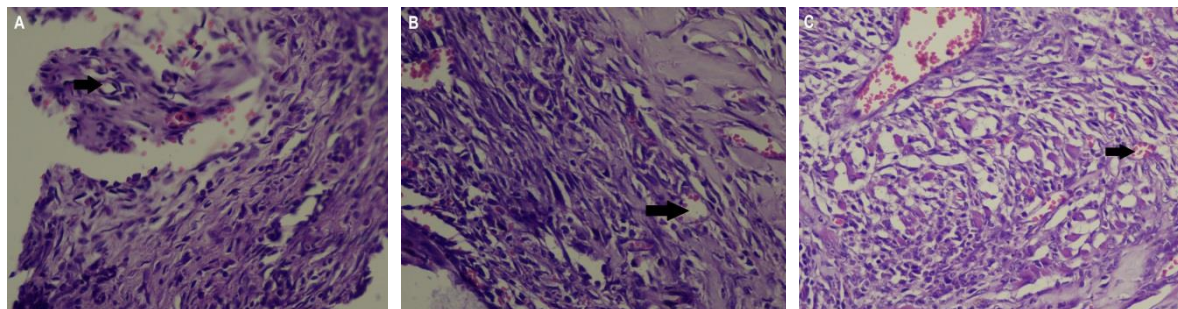
Gambar 2 menunjukkan gambaran mikroskopik pembuluh darah. Kelompok P2 memiliki jumlah pembuluh darah paling banyak dibandingkan kelompok K dan P1.

Tabel 1 menunjukkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas *Levene* dengan nilai signifikansi sebesar $p > 0,05$ yang menandakan data berdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya, dilakukan uji Anova dengan nilai signifikansi sebesar $p < 0,05$ yang menandakan terdapat pengaruh yang bermakna terhadap pemberian ekstrak gel daun salam dengan peningkatan angiogenesis pada proses penyembuhan ulser traumatik.

Tabel 2 menunjukkan hasil uji *post hoc* LSD dan didapatkan bahwa kelompok P2 memiliki pengaruh yang bermakna ($P < 0,05$) dalam meningkatkan angiogenesis pada proses penyembuhan ulser traumatik dibandingkan dengan kelompok K.

BAHASAN

Angiogenesis merupakan suatu proses penting dalam proses penyembuhan luka. Pada tahap angiogenesis terjadi proses proliferasi pembuluh darah baru yang bertujuan untuk membentuk jaringan granulasi. Tiga sampai lima hari setelah terjadi luka, kapiler baru akan terlihat di dasar luka dan membentuk jaringan granulasi, yang bertugas sebagai matriks untuk proliferasi pembuluh darah, migrasi fibroblas dan kolagen baru.¹⁹ Proses angiogenesis diinisiasi oleh *growth factor* seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *angiopoietins* (Ang 1 dan 2), dan reseptor seperti *tyrosine kinase* (Tie 1 dan 2).²⁰ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa VEGF secara signifikan meningkatkan angiogenesis dan neovaskularisasi dalam penyembuhan luka. Berbagai faktor seperti pH, penurunan tekanan oksigen, peningkatan laktat serta sitokin pro-inflamasi dapat menginduksi produksi VEGF di daerah luka.^{6,8}



Gambar 2. Gambaran mikroskopik pembuluh darah (panah hitam) menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400x. A, Kelompok K; B, Kelompok P1; C, Kelompok P2

Tabel 1. Hasil uji komparasi rerata jumlah angiogenesis

Kelompok	n	Uji Kolmogorov-Smirnov	Uji Levene	Uji Anova
K	5	0,200		
P1	5	0,088	0,602	0,026
P2	5	0,200		

Tabel 2. Hasil uji *post hoc* rerata jumlah angiogenesis

	Kelompok		Signifikansi
	Kelompok	Kelompok	
Uji LSD	K	P1	0,354
		P2	0,009*
	P1	K	0,354
		P2	0,055
	P2	K	0,009*
		P1	0,055

* nilai signifikansi: $p < 0,05$

Selain VEGF, *fibroblast growth factor* (FGF) juga berfungsi untuk menginisiasi angiogenesis saat terjadi luka. FGF akan dilepas dan mempengaruhi sel-sel lain. FGF yang terlarut akan menstimulasi proses proliferasi dan migrasi sel endothelial.²¹

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak daun salam 10% memiliki pengaruh yang bermakna dalam meningkatkan angiogenesis pada ulser traumatik dibandingkan kelompok kontrol dan perlakuan gel ekstrak daun salam 5%. Hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh kandungan daun salam yang berpotensi meningkatkan proses penyembuhan luka. Kandungan tersebut diantaranya adalah flavonoid (0,512%), fenol (0,1258%), tannin (0,1622%), alkaloid (0,34%), minyak atsiri (0,05%), vitamin A, B kompleks, C, protein, seng, dan karbohidrat.^{10,12,21} Pada penelitian sebelumnya membuktikan bahwa kandungan bahan-bahan aktif tersebut memiliki pengaruh dalam meningkatkan proses penyembuhan luka terutama angiogenesis.^{5,22,23,24} Selain itu, hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membahas mengenai pengaruh ekstrak daun salam 15% dalam meningkatkan proses penyembuhan luka pada luka insisi pada tikus putih dan efek ekstrak daun salam dalam meningkatkan ekspresi IL-10 pada lesi ulser oral yang diaplikasikan secara topikal.^{11,14}

Flavonoid yang terkandung di dalam daun salam berfungsi untuk meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, meningkatkan migrasi dan proliferasi sel fibroblast, makrofag, dan endotel serta menginduksi VEGF.²⁵ Selain itu, flavonoid juga dapat meningkatkan migrasi Tie 1, Tie 2, dan Ang 1, meningkatkan vaskularisasi secara berkelanjutan dan suplai oksigen pada jaringan. Reseptor Tie 1 dan 2 berfungsi dalam proses maturasi pada pembuluh darah baru. Interaksi antara Tie 2 dengan Ang 1 pada dinding pembuluh darah berfungsi dalam proses integritas selama pembentukan pembuluh darah baru.²⁰

Komposisi daun salam lainnya yaitu tanin berfungsi membantu proses penyembuhan luka dengan cara meningkatkan oksigenasi, meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, pembentukan sel fibroblas, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granulasi, epitelisasi, dan meningkatkan konstiksi luka.²⁶

Kandungan vitamin C yang dimiliki daun salam berfungsi membantu sintesis kolagen, mempercepat penyerapan zat besi di dalam tubuh, sehingga kadar hemoglobin bisa meningkat.²⁷ Penelitian lain menyatakan bahwa vitamin C merupakan senyawa yang berpengaruh dalam proses sintesis kolagen dan angiogenesis.²⁸ Vitamin C menyebabkan agregasi dan aktivasi trombosit dan melepaskan faktor-faktor kemotaksis yang memulai proses penyembuhan luka. Fragmen-fragmen kolagen melepaskan kolagenase leukositik untuk menarik fibroblas ke daerah luka. Kolagen tersebut menjadi dasar untuk pembentukan matriks ekstraseluler baru, sehingga mempercepat pembentukan jaringan granulasi.²⁶

Selain vitamin C, kandungan vitamin A pada daun salam berpotensi mempercepat angiogenesis. Penelitian sebelumnya, secara *in vivo*, menyatakan bahwa pemberian vitamin A yang diinjeksikan secara intramuskular mampu meningkatkan proliferasi sel endotel dan menstimulasi VEGF yang berfungsi dalam pembentukan pembuluh darah baru.²⁸

SIMPULAN

Gel ekstrak daun salam berpengaruh dalam meningkatkan angiogenesis dalam proses penyembuhan ulser traumatik

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations (6th ed). St. Louis: Missouri Elsevier; 2012. p. 22-6.
2. Nelonda R, Setiadi R. Management of chronic traumatic ulcer mimicking oral squamous cell carcinoma on the tongue. Dental Journal Majalah Kedokteran Gigi. 2018;51(2):76-80.

3. Puspitasari D, Apriasari ML. Analysis of traumatic ulcer healing time under the treatment of the Mauli banana (*Musa acuminata*) 25% stem extract gel. *Padjajaran J Dent*. 2017;29(1):21-5.
4. 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.
5. Nurawati W, Hendrawati, Koessoesilowati AS. Pengaruh aplikasi ekstrak lidah buaya (aloe vera) secara topikal terhadap peningkatan angiogenesis penyembuhan luka pada gingiva tikus (*Sprague Dawley*). *MIKGI*. 2008;9(12):97-100.
6. Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Pathol*. 1993;75:397-402.
7. Shaw WC, Addy M, Griffiths S, Prince C. Chlorhexidine and traumatic ulcers in orthodontic patients. *Euro J Ortho*. 1984;6:137-40.
8. Teixeira DS, Figueiredo AZ, Cherubini K, Oliveira SD, Salum FG. The topical effect of chlorhexidine and povidone-iodine in the repair of oral wounds. A review. *Stomatologija. Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 2019; 21:35-41.
9. Harismah K, Chusniatun. Pemanfaatan daun salam (*eugenia polyantha*) sebagai obat herbal dan rempah penyedap makanan. *Warta LPM*. 2016;19(12):110-8.
10. Mutiara DR. Efektivitas flavonoid ekstrak daun salam (*eugenia polyantha*) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *streptococcus mutans* [Skripsi]. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang; 2017.
11. Shafia A, Mujayanto R, Feranisa A. Bay leaf (*syzygium polyanthum*) extract effect on IL-10 expression in oral ulcer. *Odonto Dent J*. 2020;7(1):53.
12. Novira P, Febrina E. Review artikel: tinjauan aktivitas farmakologi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* (wight.) Walp). *Farmaka Supl*. 2018;16(2): 288-97
13. Liliwirianis, Musa NLW, Zain WZWM, Kassim J, Karim SA. Preliminary studies on phytochemical screening of ulam and fruit from Malaysia. *E-Journal of Chemistry*. 2021;8(S1):S285-S288.
14. Marwansyah, Sajidah A. Pengaruh pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus* strain wistar). *Jurnal Citra Keperawatan*. 2020;18(1):7-15.
15. Zakiawati D, Nur'aeny N, Setiadhi R. Distribution of oral ulceration cases in Oral Medicine Integrated Installation of Universitas Padjadjaran Dental Hospital. *Padjajaran J Dent*. 2020;32(3):237-42.
16. Sumule A, Kuncahyo I, Leviana F. Optimasi carbopol 940 dan gliserin dalam formula gel lendir bekicot (*Achatina fulica* Ferr) sebagai antibakteri *staphylococcus aureus* dengan metode simplex lattice design. *Pharm J Ind*. 2020;17(1):108-17.
17. Sulastri A, Chaerunisaa AY. Formulasi masker gel peel off untuk perawatan kulit wajah. *Farmaka*. 2016;14(3):17-26.
18. Tsabitah AF, Zulkarnain AK, Wahyuningsih ASH, Nugrahaningsih AA. Optimasi carbomer, propilen glikol, dan trietanolamin dalam formulasi sediaan gel ekstrak etanol daun kembang bulan (*tithonia diversifolia*). *Majalah Farmaseutik*. 2019;16(2):111-8.
19. Honnegowda TM, Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plast AesthetRes*. 2015;2(5):243-9.
20. Carvalo MTB, Filho HGA, Barreto AS, Quintas-Junior LJ, Quintans JSS, Barreto RSS. Wound healing properties of flavonoids: a systematic review highlighting the mechanisms of action. *Phytomedicine*. 2021;90:1-153636.
21. Rizki MI, Hariandja EM. Review: Aktivitas farmakologis, senyawa aktif, dan mekanisme kerja daun salam (*Syzygium polyanthum*). *Prosiding Seminar Nasional & Workshop Perkembangan Terkini Sains Farmasi & Klinik* 5. 2015;18.
22. Adi P, Hapsari YA, Nafilah AN, Arifin Z. Jumlah fibroblast dan angiogenesis setelah pemberian gel getah jarak cina pada ulserasi tikus wistar. *E-Prodenta Journal of Dentistry*. 2009;3(1):180-6.
23. Rose SA, Adi S, Achadiyani, Khairani AF, Lantika UA. Efek gel kentang kuning (*solanum tuberosum* L.) terhadap proses penyembuhan luka pada mencit (*mus musculus*). *GMHC*. 2018;6(1):21-7.
24. Nugroho AM, Elfiah U, Normasari R. Pengaruh gel ekstrak dan serbuk mentimun (*cucumis sativus*) terhadap angiogenesis pada penyembuhan luka bakar derajat IIB pada tikus wistar. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2016;4(3):443-8.
25. Nofikasari I, Rufaida A, Aqmarina CD, Fallasofia, Fauzia AR, Handajani. Efek aplikasi topikal gel ekstrak pandan wangi terhadap penyembuhan luka gingiva. *Maj Ked Gi Ind*. 2016;2(2):53-9.

26. Kusumatuti E, Restuti D, Kusumawardani BY. Pengaruh ekstrak kembang sepatu (*hibiscus rosa-sinensis*) terhadap jumlah sel fibroblast dan angiogenesis pada penyembuhan luka pencabutan gigi tikus putih (*rattus norvegicus*). *Jurnal Wiyata*. 2020;7(1):1-11.
27. Cresna, Napitupulu M, Ratman. Analisis vitamin C pada buah pepaya, sirsak, srikaya, dan langsung yang tumbuh di Kabupaten Donggala. *J Akad Kim*. 2014;3(3):58-65.
28. Shagiri MA, Asatourian A, Ershadifar S, Moghadam MM, Sheibani N. Vitamins and regulation of angiogenesis: (A, B1, B2, B3, B6, B12, C, D, E, K). *J Func Foods*. 2017;38:180-96.