

**PENGARUH JUS BUAH BELIMBING MANIS
(*Averrhoa carambola* Linn.) TERHADAP PENINGKATAN JUMLAH
FIBROBLAS PADA SOKET TIKUS STRAIN WISTAR PASCA EKSTRAKSI GIGI**

*Widyastomo, **Kartika Andari Wulan, ***Indah PermataSari,

*Departemen Bedah Mulut PSPDG Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
**Departemen Prostodonsia PSPDG Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
***Mahasiswa PSPDG Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Ekstraksi gigi merupakan tindakan yang umum dilakukan dalam praktik kedokteran gigi. Dalam proses penyembuhan luka, sel utama yang terlibat adalah fibroblas. Buah belimbing manis (*Averrhoacarambola*Linn.) digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit, salah satunya untuk penyembuhan luka. Belimbing manis memiliki kandungan utama flavonoid. Flavonoid dapat mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan jumlah fibroblas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jus buah belimbing manis terhadap peningkatan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi. Dua puluh tikus strain wistar jantan dibagi secara random dalam empat kelompok. Kelompok I adalah tikus tanpa pemberian jus buah belimbing manis (kelompok kontrol) dan kelompok II, III, IV (kelompok perlakuan) diberi jus buah belimbing manis dengan dosis 5 ml/kgBB, 10 ml/kgBB, dan 20 ml/kgBB per oral dengan sonde setiap hari sekali selama 5 hari. Hasil uji statistic menunjukkan terdapat perbedaan jumlah fibroblast pada soket gigi antar kelompok (ANOVA, $p=0,00$) dan terdapat hubungan yang kuat antara dosis jus buah belimbing manis dengan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar ($r=0,684$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah jus buah belimbing manis (*Averrhoa carambola* Linn.) dapat mempengaruhi peningkatan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi.

KataKunci :Flavonoid,Fibroblas, Belimbing Manis, Soket,Ekstraksi Gigi

ABSTRACT

*Tooth extraction is a common treatment in dentistry. In the process of wound healing, the main cells involved are fibroblast. Starfruit (*Averrhoacarambola*Linn.) are used by people as a traditional medicine to treat various diseases, one for wound healing. Starfruit has a lot of content, including flavonoids, alkaloids, saponins, protein, fat, calcium, phosphorus, iron, and vitamins A, B1, and vitamin C, the main content is the flavonoid. Flavonoid can accelerate wound healing by increasing the number of fibroblasts. The purpose of this study was to determine the effect of star fruit juice to increasing the number of fibroblasts in the strain wistar rats socket after tooth extraction. Twenty male strain wistar rats were randomly divided into four groups. Group I was the rats without given of star fruit juice (the control group) and group II, III, IV (treatment group) were given a star fruit juice with a dose of 5ml/kg, 10ml/kg, and 20ml/kg body weight orally with sonde once daily for five days. Then do the observation and comparison of the number of fibroblasts in each dose age group through his topathology. Statistical test results showed that there were differences in the number of fibroblasts in the tooth socket between groups (ANOVA, $p=0.00$) and there is a strong relationship between the dose of starfruit juice with the number of fibroblasts in strain wistar rat socket ($r=0.684$). The conclusion of this study is the starfruit (*Averrhoacarambola*Linn.) juice can affect an increasing number of fibroblasts in the strain wistar rats socket after tooth extraction.*

Keywords: Flavonoids, Fibroblasts, Starfruit, Socket, Tooth Extraction

PENDAHULUAN

Ekstraksi gigi merupakan tindakan yang umum dilakukan dalam praktek kedokteran gigi. Ekstraksi gigi akan meninggalkan kerusakan jaringan, baik jaringan keras maupun lunak. Selain itu juga akan muncul beberapa komplikasi pasca ekstraksi gigi seperti perdarahan, rasa sakit, dan edema.¹⁰ Ekstraksi gigi adalah suatu prosedur yang menggabungkan beberapa prinsip dari bedah dengan banyak prinsip lain baik fisik maupun mekanik.

Dalam proses penyembuhan luka, sel utama yang terlibat adalah fibroblas.⁷ Pada saat jaringan mengalami peradangan, maka fibroblast akan segera bermigrasi ke arah luka, berproliferasi dan memproduksi matriks kolagen untuk memperbaiki jaringan yang rusak.⁷ Sintesis kolagen oleh fibroblast mencapai puncaknya pada hari kelima sampai hari ketujuh.²

Di Indonesia banyak tanaman yang berkhasiat mengobati berbagai macam penyakit. Salah satunya adalah buah belimbing manis.²¹ Jus buah merupakan tonikum alami yang dapat digunakan sebagai cara yang aman dan murah untuk menstimulasi pencernaan, memperkuat sistem imunitas, mendorong proses pembuangan racun (toksin) dari tubuh dengan program detoksifikasi dan mempercepat penyembuhan dari infeksi.⁵ Hasil uji skrining fitokimia pada ekstrak kental metanol buah belimbing manis diketahui bahwa kandungan utamanya adalah flavonoid.^{19,21} Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol terbesar yang

ditemukan di alam. Flavonoid memiliki kemampuan imunomodulator yang dapat mengaktifasi makrofag.³ Makrofag yang aktif berfungsi untuk melakukan fagositosis, memproduksi TNF, perbaikan jaringan (fibroblast stimulating factor, fibronectin, kolagenase), sitokin, dan memproduksi hormone pertumbuhan (growth factor). Growth factor ini bertanggung jawab atas terjadinya inflamasi dan proses mitogen fibroblas yang penting dalam proses penyembuhan luka.⁶

Berdasarkan latar belakang diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus buah belimbing manis (*Averrhoa carambola* Linn.) terhadap peningkatan jumlah fibroblast pada soket gigi hewan coba untuk proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi.

HIPOTESIS PENELITIAN

Jus buah belimbing manis (*Averrhoa carambola* Linn) mempengaruhi peningkatan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi.

TUJUAN PENELITIAN

Untuk menetapkan dampak jus buah belimbing manis (*Averrhoa carambola* Linn) terhadap peningkatan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental 'laboratories in vivo' pada hewan coba. Selanjutnya data yang diperoleh dianalisis dengan metode Randomized Post

Test Only Control Group Design. Setiap hewan coba berpeluang sama untuk mendapat kesempatan sebagai subyek perlakuan baik dalam kelompok treatment maupun subyek kelompok kontrol. Subyek dibagi ke dalam 4 kelompok secara random. Tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I adalah tikus tanpa pemberian bahan uji, jus buah belimbing manis (kelompok kontrol) dan kelompok II, III, IV (kelompok perlakuan) diberi jus buah belimbing manis dengan dosis berbeda pada setiap kelompok (5ml/kgBB, 10ml/kgBB, dan 20ml/kgBB) per oral. Bahan uji di inokulasikan kedalam soket dengan menggunakan sonde gastric pasca ekstraksi gigi setiap hari sekali, selama 5 hari. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel dari dekaputasi mandibula. Sampel berupa soket tempat bekas ekstraksi gigi insisivus rahang bawah. Kemudian dilakukan pembuatan preparat dari sampel dan dilakukan penghitungan jumlah fibroblast pada semua sampel yang berasal dari setiap kelompok dengan 5 lapang pandang.

ALAT YANG DIGUNAKAN:

Timbangan ohaus, kandang tikus, juicer, needle holder yang dimodifikasi untuk ekstraksi gigi tikus, sonde gastrik, pisau lecron yang dimodifikasi untuk memisahkan akar gigi insisivus dari gingiva, kapas, syringe 3cc steril, peralatan untuk pengambilan sampel, peralatan untuk pembuatan sediaan, kotak kaca sebagai ruang pembiusan, mikroskop cahaya, gunting bedah.

BAHAN YANG DIGUNAKAN

Makanan dan minuman hewan coba, yang terdiri atas comfeed/sereal,⁴ dapat juga berbentuk pellet,²² eter 10%, aquades steril, jus buah belimbing manis, alkohol 70%, formalin 10%, EDTA 14%, Xylol, paraffin cair, bahan pewarna Hematoksilin Eosin, masker, sarung tangan.

WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada bulan September sampai Desember 2012 di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

PROSEDUR EKSTRAKSI GIGI

Semua tikus yang dipakai sebagai hewan coba diadaptasikan dahulu selama 14 hari. Sebelum dilakukan ekstraksi gigi, semua tikus diinjeksi ketamine secara intra peritoneal dengan dosis 1000mg/10ml, masing-masing tikus diinjeksikan sebanyak 0,2ml. Pertama-tama ulasi alkohol 70% pada bagian tikus yang akan dianestesi. Injeksi secara intra peritoneal dilakukan dengan cara disuntikkan pada 2/3 posterior dari perut. Sebaiknya mencoba untuk menghindari sisi kiri pada hewan pengerat karena adanya cecum. Setelah jarum dimasukkan, kemudian dilakukan aspirasi. Jika ada sesuatu yang terhisap, kemungkinan terkena viscera. Ambil jarum baru sebelum mencobalagi. Jika jarum sudah ditempatkan dengan benar, obat dapat disuntikkan. Tikus akan tertidur selama kurang lebih 3 menit setelah injeksi dan akan kembali sadar selama kurang lebih 1 jam. Hal

tersebut beragam pada setiap tikus. Setelah tikus tertidur, kemudian dilakukan pemisahan akar gigi dari gingival dengan menggunakan lecron yang telah dimodifikasi. Setelah itu dilakukan ekstraksi gigi dengan menggunakan needle holder yang telah dimodifikasi secara hati-hati dengan kekuatan yang sama untuk meminimalisir patahnya gigi dan dilakukan oleh orang yang sudah berpengalaman. Lalu soket di irigasi dengan larutan akuades steril untuk membersihkan sisa fragmen gigi. Perdarahan dikontrol menggunakan kasa steril.

PEMBERIAN ANALGETIK DAN ANTIBIOTIK.

Setelah dilakukannya ekstraksi pada satu gigi atau lebih, perawatan lokal atau umum penting dilakukan untuk mencegah terbentuknya infeksi atau untuk mengontrol infeksi yang telah terjadi. Infeksi dan rasa nyeri merupakan salah satu komplikasi yang dapat terjadi pasca ekstraksi gigi.¹⁰ Infeksi merupakan penyulit yang sering terjadi pada luka.¹² Infeksi pada daerah bekas ekstraksi gigi dikarenakan masuknya mikroorganisme yang patogen.⁸ Antibiotik biasanya diberikan untuk menghentikan infeksi pada gingival dan jaringan di bawahnya.¹⁴ Antibiotik yang digunakan yaitu gentamicin. Gentamicin merupakan antibiotika golongan amino glikosida yang berpotensi tinggi dan berspektrum luas karena sifat bakterisidanya yaitu mampu membunuh bakteri gram positif dan gram negatif.¹² Dalam penelitian ini, gentamicin diberikan sebanyak 1 kali sehari selama 3 hari dengan dosis 0,3 ml secara

kerusakan sel sehingga asam arakhidonat dilepaskan oleh fosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase. Asamarakhidonat kemudian disintesa menjadi prostaglandin oleh siklooksigenase. Perawatannya yaitu dengan memberikan analgetik. Analgetik yang digunakan yaitu Novalgin. Novalgin merupakan golongan analgetik non narkotik yang digunakan untuk meringankan gejala penyakit dan tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit.¹⁶ Dalam penelitian ini, Novalgin diberikan sebanyak 1 kali sehari selama 1 hari dengan dosis 0,3 ml secara intra peritoneal.

PEMBUATAN JUS BUAH BELIMBING MANIS.

Pertama-tama dilakukan pemilahan terhadap buah belimbing manis yang akan digunakan. Buah belimbing manis dipotong-potong dengan pisau tanpa membuang kulit buah. Kemudian biji dibuang dan dilakukan penghancuran buah dengan juicer. Selanjutnya akan didapatkan jus buah belimbing manis.

PEMBERIAN JUS BUAH BELIMBING MANIS.

Pemberian jus buah belimbing manis diberikan satu kali secara per oral setelah ekstraksi gigi. Pemberian pada kelompok perlakuan I (jus dosis 5 ml/kgBB), perlakuan II (jus dosis 10 ml/kgBB), dan perlakuan III (jus dosis 20 ml/kgBB) secara per oral dengan menggunakan spuit yang ujungnya dipasangn sonde gastric sehingga dapat masuk ke mulut tikus hingga ke lambung.

Pemberian dilakukan sebanyak satu kali sehari selama 5 hari.

PERAWATAN HEWAN COBA PASCA EKSTRAKSI GIGI.

Pemberian makanan pasca ekstraksi gigi adalah dengan mengencerkan makanan tikus dan pemberian dilakukan dengan sonde gastrik langsung menuju lambung tanpa melewati mulut. Hal tersebut dilakukan secara rutin setiap jam makantikus. Hal ini bertujuan untuk menghindari rasa sakit tikus pasca ekstraksi gigi dan agar proses penyembuhan luka tidak terganggu. Selain itu juga dilakukan pemberian air minum dari PDAM.

PENGAMBILAN SAMPEL JARINGAN.

Pengambilan sampel jaringan dilakukan pada hari keenam dengan cara melakukan euthanasia pada tikus menggunakan eter. Dengan anestesi inhalasi, tikus ditempatkan dalam wadah tertutup yang terdapat kapas atau kasa yang sudah direndam dengan eter. Sebelum diambil mandibulanya, tikus harus benar-benar dipastikan sudah mati.

Tikus tidak mati apabila:²⁰

- a. Jantungnya berdetak, periksa ini dengan merasakan dada antara ibu jari dan telunjuk.
- b. Berkedip ketika disentuh bola mata.

Jika tikus ini tidak mati, tempatkan kembali di wadah tersebut, mengisi ulang dan menunggu 5 menit. Pastikan sampai tikus benar-benar tidak ada tanda-tanda kehidupan. Apabila tikus sudah mati, lalu diambil mandibular dimana terdapat gigi

yang sudah diekstraksi. Jasad tikus strain wistar kemudian dikuburkan secara layak.

PROSEDUR PENGAMBILAN DATA.

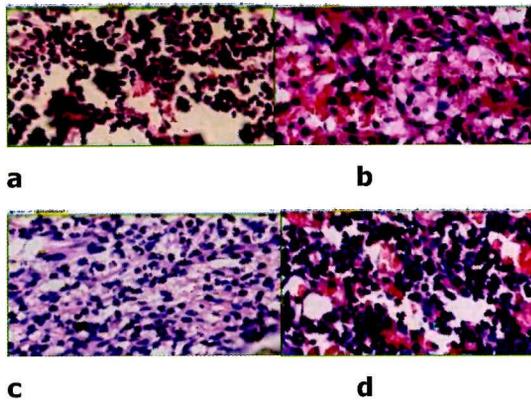
Penghitungan Jumlah fibroblast dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dan mikroskop digital Olympus dengan pembesaran 400 kali dan kemudian dibuat foto preparat. Sampel pada sediaan dibagi menjadi 5 lapang pandang dan fibroblast dihitung di tiap lapang pandang.

Analisis Data.

Jumlah fibroblas pada kelompok kontrol dan perlakuan dianalisis secara statistic dengan menggunakan program SPSS 19.00 for Windows dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p=0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Uji yang digunakan adalah uji One-way ANOVA, Uji Posthoc Multiple Comparison dan uji korelasi Pearson.⁹

HASIL PENELITIAN

Pengambilan data dilakukan dengan melakukan dekaputasi mandibula dimana terdapat soket bekas ekstraksi gigitikus. Kemudian dibuat menjadi preparat histologi. Preparat histologi soket tikus tersebut selanjutnya discan dengan mikroskop olympusdot slide. Perhitungan jumlah fibroblast dilakukan dengan membaca foto histologi soket tikus menggunakan software olyVIA (Olympus for Viewer Imaging Applications) dengan pembesaran 400 kali sebanyak 5 lapangan pandang kemudian dirata-rata.



Gambar 1. Gambaran potongan soket gigi perlapang pandang pada masing- masing perlakuan

Keterangan :

A : Kontrol, B : Dosis jus buah belimbing manis 5ml/kgBB/hari, C : Dosis jus buah belimbing manis 10 ml/kgBB/hari, D : Dosis jus buah belimbing manis 20ml/kgBB/hari.

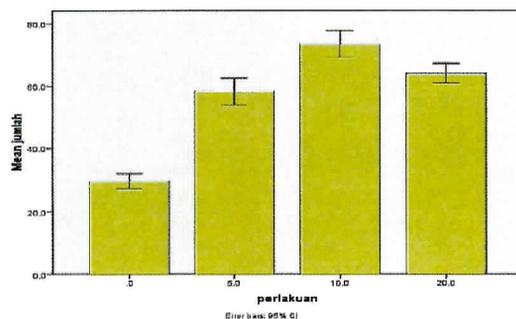


Diagram Rerata dan Standar Deviasi Jumlah Fibroblas Pada Soket Tikus strain wistar masing-masing Kelompok Pada Pemeriksaan Mikroskop Dengan Perbesaran 400x Sebanyak 5 Lapangan Pandang

UJI ONE WAY ANOVA.

Dari hasil pengujian didapatkan bahwa nilai $p=0,000$ sehingga dapat disimpulkan bahwa "Terdapat perbedaan jumlah fibroblast pada soket gigi antar kelompok".

POSTHOC MULTIPLE COMPARISON

Kelompok tikus pasca ekstraksi gigi dengan

pemberian jus buah belimbing manis dengan berbagai dosis mengalami peningkatan jumlah fibroblast secara bermakna dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol.

UJI KORELASI PEARSON.

Berdasarkan hasil perhitungan dengan menggunakan uji korelasi pearson, didapatkan kekuatan korelasi $(r)=0,684$. Dengan demikian terdapat korelasi yang kuat antara dosis jus buah belimbing manis dengan jumlah fibroblas pada soket gigi tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi.

PEMBAHASAN

Hasil analisis secara umum menunjukkan nilai rerata jumlah fibroblast yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan. Hasil kelompok tikus strain wistar control didapatkan jumlah fibroblast berada dalam jumlah normal, sedangkan pada kelompok tikus strain wistar yang diberi perlakuan terdapat peningkatan jumlah fibroblast pada dosis 5ml/kgBB/hari dan dosis 10ml/kgBB/hari. Pada dosis 20ml/kgBB/hari terjadi penurunan jumlah fibroblas, namun jumlah fibroblast pada kelompok perlakuan dengan dosis 20ml/kgBB/hari masih lebih tinggi daripada kelompok perlakuan dengan dosis 5ml/kgBB/hari dan kelompok kontrol. Peningkatan jumlah fibroblast pada kelompok perlakuan disebabkan oleh pengaruh dari pemberian belimbing manis (*Averrhoa carambola Linn.*). Menurut Sukadana (2004), terdapat beberapa kandungan dalam belimbing manis dengan kandungan utamanya adalah flavonoid. Hal ini didukung

oleh penelitian Indraswary tentang pengaruh flavonoid terhadap penyembuhan luka, khususnya pada peningkatan jumlah fibroblas. Adanya flavonoid berfungsi untuk membatasi pelepasan mediator inflamasi. Aktivitas anti inflamasi flavonoid dilakukan melalui penghambatan siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan perukaan, sehingga reaksi inflamasi berlangsung lebih singkat dan kemampuan proliferasi dari TGF- β tidak terhambat. Proses ini mengakibatkan fase proliferasi dapat segera terjadi. Aktivitas flavonoid dalam peningkatan jumlah fibroblast dalam penelitian ini juga mendukung hasil penelitian sebelumnya oleh Srisumartiningsih (2009) yang menyimpulkan bahwa terjadinya peningkatan jumlah fibroblas disebabkan oleh senyawa flavonoid. Hasil penelitian ini juga mendukung penelitian oleh Titi Santi (2005) bahwa flavonoid memiliki kemampuan imunomodulator yang dapat meningkatkan produksi IL-2 (interleukin 2). IL-2 merangsang proliferasi dan diferensiasi sel T. Kemudian sel T berdiferensiasi menjadi Th1 (T helper 1). Sel Th1 mensekresi berbagai macam produk antara lain IFN- γ (interferon gamma) yang potensial mengaktifkan makrofag. Hal yang hampir sama juga dijelaskan oleh Nopitasari (2006) bahwa flavonoid dapat meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit. Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel CD4+, yang kemudian menyebabkan sel Th1 teraktivasi. Sel Th1 yang teraktivasi akan mempengaruhi SMAF (Specific Makrofag

Activating Factor), yaitu molekul-molekul multipel termasuk IFN- γ yang dapat mengaktifkan makrofag. Makrofag yang aktif berfungsi untuk melakukan fagositosis, memproduksi sitokin, perbaikan jaringan (fibroblast stimulating factor, fibronectin, kolagenase), dan memproduksi hormon pertumbuhan (*growth factor*). *Growth factor* ini bertanggung jawab atas terjadinya inflamasi dan proses mitogen fibroblas yang penting dalam proses penyembuhan luka.⁶

Pada penelitian ini terjadi penurunan jumlah fibroblast pada dosis 20ml/kgBB/hari tetapi masih lebih tinggi dari kelompok perlakuan dosis 5ml/kgBB/hari dan kelompok kontrol. Hasil yang memperlihatkan penurunan jumlah fibroblast pada dosis 20ml/kgBB/hari didukung oleh penelitian Nopitasari (2006) yang menyatakan bahwa flavonoid selain memiliki efek immune stimulan juga memiliki efek immunosupresan. Efek tersebut memungkinkan terjadinya hambatan terhadap aktivitas fagositosis makrofag pada batas dosis tertentu. Dengan terjadinya hal tersebut, maka aktivitas migrasi fibroblas juga terganggu. Selain itu, berdasarkan teori menyebutkan bahwa efek maksimal suatu obat akan tercapai jika seluruh reseptor diduduki oleh obat tersebut. Hal ini menandakan dalam penelitian ini efek maksimal jus buah belimbing manis terletak pada kelompok dengan dosis 10ml/kgBB/hari.

Berdasarkan hasil statistik uji korelasi Pearson didapatkan korelasi yang kuat ($r = 0,684$) antara dosis jus buah belimbing manis dengan jumlah fibroblas pada soket gigi tikus

strain wistar pasca ekstraksi gigi. Kontribusi jus buah belimbing manis dalam meningkatkan jumlah fibroblast sebesar 68,4%, sedangkan sisanya sebesar 31,6% disebabkan oleh 3 kemungkinan.

Kemungkinan pertama adalah dari faktor-faktor lain yang tidak diteliti, antara lain akibat dari kondisi tikus itu sendiri sehingga mempengaruhi tingkat penyerapan kandungan zat aktif pada jus buah belimbing manis. Kemungkinan kedua adalah akibat adanya zat-zat lain selain flavonoid yang terkandung dalam jus buah belimbing manis yang dapat mempengaruhi jumlah fibroblas pada soket gigi tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi. Kemungkinan ketiga adalah pada penelitian ini tikus strain wistar diberikan antibiotik setelah dilakukan tindakan ekstraksi gigi. Hal ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya infeksi pada soket gigi tikus yang menyebabkan tikus tereksklusi. Namun, hal ini juga memungkinkan antibiotik untuk turut berperan dalam proses penyembuhan luka. Dari hasil penelitian ini, pemberian jus buah belimbing manis menghasilkan peningkatan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar secara signifikan pada semua kelompok perlakuan pasca ekstraksi gigi. Hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa pemberian jus buah belimbing manis (*Averrhoacarambola Linn.*) mengakibatkan peningkatan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi.

KESIMPULAN

1. Jus buah belimbing manis (*Averrhoa*

carambola Linn.) dapat meningkatkan jumlah fibroblas pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi.

2. Dosis efektif jus buah belimbing manis (*Averrhoa carambola Linn.*) yang dapat Meningkatkan jumlah fibroblast pada soket tikus strain wistar pasca ekstraksi gigi dalam penelitian ini yaitu 10ml/kgBB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agtini, Destri M. 2012. Peran fibroblast pada proses penyembuhan luka. Media Litbang Kesehatan, 20(2).
2. Titisani, B. 2005. Pengaruh pemberian ekstrak rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa*) dosis bertingkat terhadap produksi NO makrofag mencit Balb/c. Skripsi.
3. Dallas SE. 2006. Animal Biology and Care. 2nd Ed. Blackwell Publishing.
4. Hadibroto, Iwan, Alam S. 2006. Seluk Beluk Pengobatan Alternatif dan Komplementer. Jakarta; Bhuana Ilmu Populer.
5. Simatupang J. 2003. Perubahan Imunologis pada Endometriosis Peritoneal. Skripsi
6. Junqueira. 1997. Histologi Dasar. Edisi 8. Jakarta; EGC.
7. Riawan L. 2002. Penanggulangan Komplikasi Pencabutan Gigi.
8. Dahlan MS. 2004. Statistika Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Medicine. 1 (3).
9. Pedersen. 1996. Buku Ajar Praktis Bedah Mulut. Jakarta. EGC.

10. Peterson, Larry. 2004. Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd Ed. London; BC Decker Inc.
11. Hasibuan PAZ. 2008. Pemantauan efektifitas terapi gentamicin dosis berganda bolus intravenus terhadap infeksi pada penyalit paru obstruksi kronis. Tesis.
12. Indraswary R. Efek konsentrasi ekstrak buah Adas (*Foecunum vulgare Mill.*) topikal pada epitelisasi penyembuhan luka gingiva labial tikus Sprague Dawley in vivo. Skripsi.
13. Riani. 2012. Evaluasi Radiografis Tinggi dan Densitas Tulang Alveolar Pada Terapi Periodontitis dengan Allograft (DFDBA) dibandingkan dengan Xenograft. Tesis
14. Nopitasari DA. 2006 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Phaleria Papuana terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Mencit balb/c. KTI.
15. Hasibuan SR. 2009. Pengaruh Pemberian Vitamin C terhadap fek analgetika Metampiron pada Marmot (*Cavia cobaya*). Skripsi.
16. Sumartiningsih S. 2009. Pengaruh Pemberian Binahong (*Anradera Cordifolia*) terhadap Sel Radang dan Sel Fibroblast pada Hematoma Regio Femoris Ventralis Rattus Norvegicus Strain Wistar Jantan. Tesis.
17. Sujono, Loka A. 2001. Terapi Buah. Jakarta: Prestasi Pustaka.
18. Sukadana. 2009. Senyawa antibakteri golongan flavonoid dari buah belimbing manis (*Averrhoa carambola* Linn.L). *Jurnal kimia*, 3(2): 109-116.
19. Euthanasia Guidelines. 2009. University of Minnesota Board of Regents.
20. Wirawan W. 2009. Efek penurunan kadar glukosa darah perasan buah belimbing manis (*Averrhoa carambola* L.) pada kelinci jantan galur local yang dibebani glukosa. (Skripsi).
21. Warsono I U, Fattah M, Parakkasi A. 2004. Pengaruh tepung cangkang rajungan (*Portunus pelagicus*) dalam ransum terhadap kadar kolesterol serum dan penambahan bobot badan tikus putih. *Media Peternakan*, 27(2): 55-62