

## Pengaruh gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) 5% terhadap peningkatan osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus *strain wistar*

Jannatus Salis Sa'diyah<sup>1\*</sup>, Dewi Ayu Septiana<sup>1</sup>, Nanda Nailul Farih<sup>1</sup>, Juwita Raditya Ningsih<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biomedis dan Biologi Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

\*korespondensi: [jannatussalissadiyah@gmail.com](mailto:jannatussalissadiyah@gmail.com)

Submisi: 22 Juni 2019; Penerimaan: 10 April 2020; Publikasi online: 30 April 2020

DOI: [10.24198/jkg.v32i1.26885](https://doi.org/10.24198/jkg.v32i1.26885)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Pencabutan gigi di dunia kedokteran gigi adalah tindakan yang sering dilakukan. Pasca terjadinya pencabutan gigi, maka tulang pada soket akan rusak. Penyembuhan tulang ditandai dengan terbentuknya sel-sel osteoblas baru. Daun binahong merupakan daun yang mengandung flavonoid, alkaloid, terpenoid, asam askorbat, saponin, tanin dan asam oleanolik. Kandungan dari daun binahong dapat meningkatkan jumlah osteoblas pasca pencabutan gigi. Tujuan dari penelitian adalah menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) konsentrasi 5% terhadap peningkatan osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. **Metode:** Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dengan rancangan *post test only control group design*. Subyek penelitian berupa 45 ekor tikus dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok gel ekstrak daun binahong, kontrol negatif dan kontrol positif. Gigi insisivus sentral kiri rahang bawah dilakukan pencabutan gigi kemudian diaplikasikan gel ekstrak daun binahong 5%, CMC-Na 1% dan iod gliserin. Tikus diterminasi pada hari ke 3,5,7,14 dan 21 pasca dilakukan pencabutan gigi untuk selanjutnya dibuat preparat histologis dengan pengecatan hematoksin eosin. Jumlah sel osteoblas dihitung dengan optilab dan *software image raster*. **Hasil:** Hasil uji parametrik *one way anova* menunjukkan terdapat perbedaan jumlah osteoblas yang bermakna antar kelompok ( $p \leq 0,05$ ) pada masing-masing hari. Hasil LSD (*Least Significance Different*) menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p \leq 0,05$ ) pada hari ke 5,7, 14 dan 21 antara kelompok perlakuan kontrol negatif dan terdapat perbedaan yang bermakna pada hari ke 7 dan 14 antara kelompok perlakuan dan kontrol positif. **Simpulan:** Gel ekstrak daun binahong konsentrasi 5% berpengaruh dalam meningkatkan jumlah sel osteoblas pasca dilakukan pencabutan gigi.

**Kata kunci:** Pencabutan gigi, gel ekstrak daun binahong, osteoblas.

### ***Effect of 5% binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract in increasing the osteoblast amount at the tooth extraction wound healing process of Wistar rat***

### ABSTRACT

**Introduction:** Tooth extraction is the most common treatment in dentistry. After tooth extraction, the bone in the socket will be damaged. The formation of new osteoblast characterises bone healing. Binahong leaves contain flavonoids, alkaloids, terpenoids, ascorbic acid, saponins, tannins and oleanolic acids. This research was aimed to investigate the effectivity of binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract gel with a concentration of 5% in increasing the number of osteoblasts at the tooth extraction wound healing process. **Methods:** This research was an experimental laboratory with a post-test only control group design. Forty-five rats were divided into 3 groups; binahong leaf gel group, negative control group, and positive control group. Mandibular left central incisor was extracted, then binahong leaf gel, 1% CMC-Na, and glycerin were applied on the wound socket in different groups. All rats then terminated at day 3, 5, 7, 14, and 21 post-extraction and processed for the histological examination then coloured by haematoxylin-eosin. The number of osteoblasts was calculated by Optilab and raster image software. **Results:** The ANOVA test result showed significant differences in the number of osteoblasts among groups ( $p < 0.05$ ) on each day. The LSD (*Least Significance Different*) test result showed significant differences ( $p \leq 0.05$ ) at day 5, 7, 14, and 21 post-extraction, between binahong leaf gel group compared to the negative control group, and also at day 7 and 14 post-extraction between binahong leaf gel group compared to the positive control group. **Conclusion:** Binahong leaf extract gel with a concentration of 5% is effective in increasing the number of osteoblast in the wound healing process after tooth extraction.

**Keywords:** Tooth extraction, Binahong leaf extract gel, osteoblast.

## PENDAHULUAN

Pencabutan gigi di dunia kedokteran gigi adalah tindakan yang sering dilakukan.<sup>1</sup> Tulang alveolar akan mengalami resorpsi apabila gigi telah dicabut.<sup>2</sup> Pasca dilakukannya pencabutan gigi, maka tulang pada soket akan mengalami penyembuhan yang disebut dengan proses osteogenesis. Saat proses osteogenesis akan terjadi deposisi tulang yang akan membentuk tulang baru. Apabila proses osteogenesis terhambat maka dapat mengurangi keberhasilan tindakan perawatan dental yang lain seperti pemakaian gigi tiruan dan implan gigi.<sup>3</sup> Osteoblas adalah sel yang berperan dalam mensekresi kolagen organik pada matrik tulang dan mengatur proses mineralisasi osteoid pada proses osteogenesis. Osteoblas terbentuk dari osteoprogenitor dalam periosteum dan sumsum tulang serta terletak di permukaan tulang.<sup>4</sup>

Pasca dilakukan pencabutan gigi, jaringan lunak maupun jaringan keras yang rusak akan mengalami proses penyembuhan. Proses penyembuhan dapat dipercepat dengan penggunaan obat-obatan agar menghindari terjadinya infeksi pada soket pasca dilakukan pencabutan gigi. Obat yang seringkali digunakan adalah iod gliserin. Iod gliserin berperan untuk membunuh mikroorganisme dan dapat mencegah terjadinya infeksi sehingga tidak mengganggu proses penyembuhan luka serta memiliki sifat sebagai antiinflamasi dan mengurangi perdarahan.<sup>5</sup> Obat ini memiliki kekurangan yaitu dapat menimbulkan reaksi sensitivitas, eritema lokal serta nyeri apabila digunakan dalam jangka panjang.<sup>6</sup>

Tanaman binahong merupakan tanaman merambat yang mudah ditemui di Indonesia. Tanaman binahong memiliki ciri-ciri daun menyerupai jantung, tersusun berseling, berwarna hijau, daunnya tipis, akar tunggang, dan batang yang lunak.<sup>7</sup> Daun binahong (*Anredera cordifolia*) ini mengandung flavonoid, alkaloid, terpenoid, asam askorbat, saponin, tanin dan asam oleanolik.<sup>8,9</sup> Flavonoid memiliki sifat antiinflamasi yang berpengaruh terhadap proliferasi sel fibroblas.<sup>10</sup> Flavonoid mempunyai kandungan quercetin yang dapat membersihkan radikal dan dapat menstimulasi diferensiasi osteoblas.<sup>11</sup> Alkaloid merupakan bahan organik yang mengandung nitrogen sebagai bagian dari sistem heterosiklik.<sup>12</sup>

Terpenoid berfungsi untuk membantu tubuh dalam proses sintesa organik dan pemulihan sel-sel tubuh.<sup>12</sup> Kandungan asam askorbat dapat merangsang pertumbuhan dan diferensiasi osteoblas.<sup>4</sup> Kandungan saponin dalam daun binahong berfungsi sebagai antimikroba dan memicu pertumbuhan sel-sel baru pada luka.<sup>8</sup> Sifat antimikrobia pada saponin berperan dalam proses penyembuhan luka dengan mengurangi lamanya fase inflamasi.<sup>13</sup> Tanin bersifat sebagai antibakteri karena dapat merusak membran sel bakteri.<sup>9</sup> Kandungan asam oleanolik sebagai antiinflamasi dan antibakteri serta antioksidan yang mampu menstimulasi sel fibroblas dan fibronektin.<sup>10</sup>

Penelitian mengenai gel ekstrak daun binahong dengan beberapa konsentrasi pernah dilakukan oleh Mutiara pada tahun 2015 dengan membandingkan konsentrasi gel ekstrak daun binahong 2,5, 5 dan 7%. Hasil pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa gel ekstrak daun binahong konsentrasi 5% dapat mempercepat proses penyembuhan dengan meningkatnya jumlah sel makrofag. Berkaitan dengan ini, kandungan gel ekstrak binahong (*Anredera cordifolia*) konsentrasi 5% dimungkinkan dapat mempercepat waktu penyembuhan luka terutama proses pembentukan tulang baru pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diwakili oleh jumlah sel osteoblast. Tujuan dari penelitian adalah menganalisis pengaruh pemberian gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) konsentrasi 5% terhadap peningkatan osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

## METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dengan rancangan *posttest only control group design*. Penelitian mengenai pengaruh gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) konsentrasi 5% terhadap peningkatan osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar telah selesai dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu unit IV Universitas Gajah Mada (LPPT-UGM Unit IV).

Bahan yang digunakan adalah daun binahong yang sebelumnya dilakukan determinasi di Laboratorium Biologi, Fakultas MIPA Universitas

Muhamadiyah Surakarta. Bahan dibuat dalam sediaan serbuk kemudian dimaserasi atau direndam kedalam *percolator* dengan etanol 70% sebanyak 2 liter selama 5 hari dengan sesekali diaduk dengan spatula. Dilakukan penyaringan untuk memisahkan residu dan hasil filtratnya dengan menggunakan kertas flanel. Filtrat yang dihasilkan kemudian dilakukan evaporasi pada suhu 50°C selama 9 jam dengan menggunakan *vaccum rotary evaporator*. Evaporasi berfungsi untuk memisahkan larutan pelarut dengan ekstrak binahong sehingga didapatkan ekstrak daun binahong yang kental.

Ekstrak daun binahong kemudian dibuat sediaan gel dengan dicampurkan CMC-Na 1%. Subyek penelitian berupa 45 ekor tikus dengan usia 4-9 minggu, berat badan 200-250 gram dan jenis kelamin jantan, dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok gel ekstrak daun binahong, kontrol negatif dan kontrol positif. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Khairunnisa pada tahun 2018 dengan menggunakan hewan uji berupa tikus wistar untuk dilakukan pencabutan gigi insisivus rahang bawah, karena gigi insisivus rahang bawah tikus memiliki ukuran yang lebih besar dan panjang sehingga mudah untuk dilakukan pencabutan gigi. Gigi insisivus kiri rahang bawah dilakukan pencabutan gigi kemudian diaplikasikan gel ekstrak daun binahong 5% (kelompok perlakuan), CMC-Na 1% (kontrol negatif) dan iod gliserin (kontrol positif) selama 10 menit. Pengaplikasian bahan pada masing-masing kelompok dilakukan satu kali pasca dilakukan pencabutan gigi selama 10 menit. Gel memiliki sifat *first pass metabolism* yang artinya mampu menyerap kedalam jaringan dengan cepat. Pengaplikasian gel selama 10 menit mampu

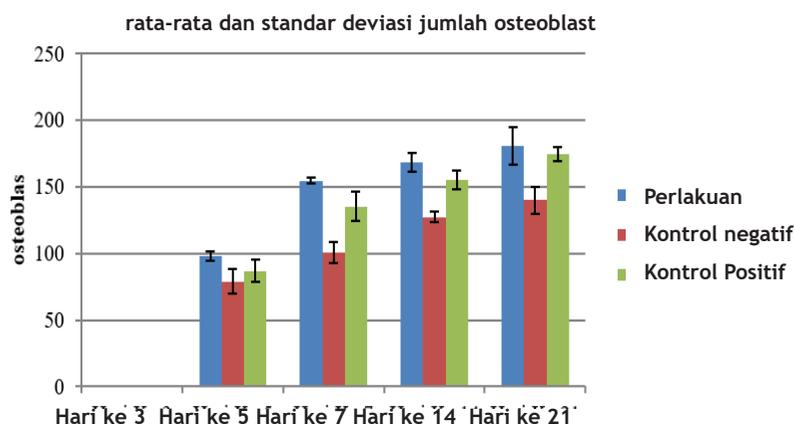
diserap secara cepat kedalam jaringan sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan. Tikus diterminasi pada hari ke 3,5,7,14 dan 21 pasca dilakukan pencabutan gigi kemudian diambil rahang bawahnya untuk dibuat preparat histologis dengan pengecatan hematoksilin eosin.

Jumlah sel osteoblas dihitung dengan optilab pada mikroskop dan *software image raster*. Uji yang digunakan yaitu uji parametrik dengan menggunakan uji *One Way Anova* dengan SPSS 20. Syarat dapat dilakukannya uji parametrik *one way anova* yaitu data harus terdistribusi normal dan varian data harus homogen. Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Shapiro wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene's test*. Uji homogenitas bertujuan untuk mengetahui apakah varian dari data homogen atau tidak. Kegiatan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical approval*) untuk menggunakan hewan uji tikus *strain wistar* dari Rumah Sakit Umum Daerah Moewardi Surakarta dengan nomor 74/II/HREC/2019.

## HASIL

Sampel sejumlah 45 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) *strain wistar* telah dilakukan perhitungan jumlah osteoblas dengan menggunakan mikroskop optilab dan *software image raster*. Rata-rata dan standar deviasi hasil perhitungan jumlah osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus disajikan dalam grafik 1.

Hasil rata-rata jumlah osteoblas dari gambar diatas (Gambar 1) menunjukkan bahwa sel osteoblas belum mulai terbentuk pada hari ke-3. Jumlah sel osteoblas pada masing-masing



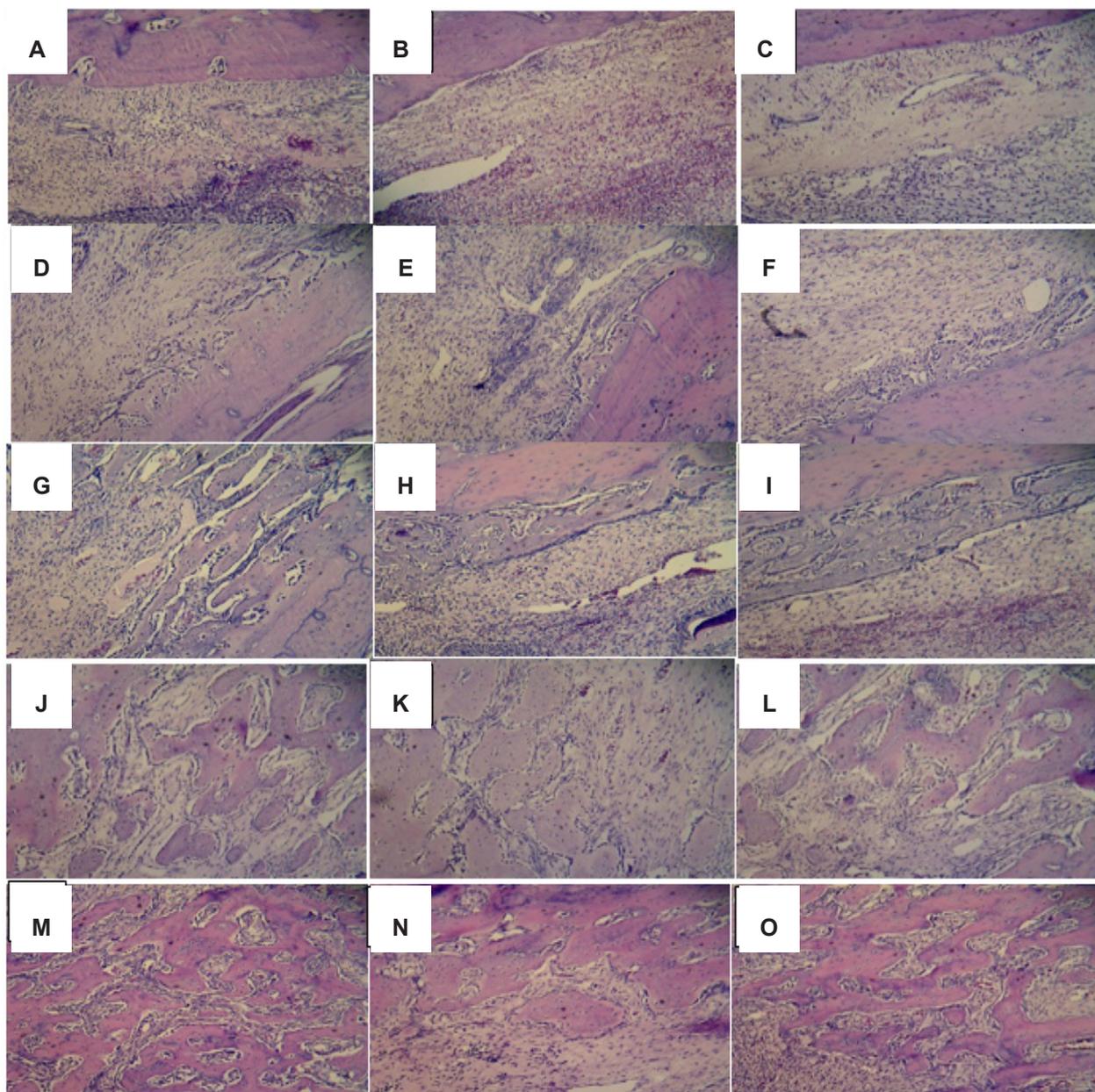
Gambar 1. Grafik rata-rata dan standar deviasi jumlah osteoblast

kelompok mengalami peningkatan mulai dari hari ke 5 hingga ke 21. Jumlah sel osteoblas pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif.

Hasil uji normalitas dari data yang telah dianalisis dengan menggunakan *software* SPSS 20 secara keseluruhan diketahui data terdistribusi normal yang dianalisis dengan uji *Shapiro wilk* (jumlah sampel < 50). Hasil uji *Shapiro wilk* menunjukkan bahwa *p-value* dari masing-masing kelompok dalam beberapa hari >0,05 kecuali pada hari ke-3 karena data dari semua

kelompok pada hari ke-3 adalah nol (0). Hasil uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene's test* menunjukkan bahwa semua data homogen karena semua data pada hari ke-5, ke-7, ke-14 dan ke-21 memiliki *p-value* >0,05. Data yang sudah terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilanjutkan dengan uji parametrik yaitu *One Way Anova*.

Hasil uji parametrik *One Way Anova*, pada hari ke-5, ke-7, ke-14 dan ke-21 menunjukkan *p-value* ≤0,05 sehingga dapat dikatakan terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok. (tabel 1).



Gambar 2. (A) Perlakuan hari ke-3, (B) Kontrol negatif hari ke-3, (C) Kontrol positif hari ke-3; (D) Perlakuan hari ke-5, (E) Kontrol negatif hari ke-5, (F) Kontrol positif hari ke -5; (G) Perlakuan hari ke-7, (H) Kontrol negatif hari ke-7, (I) Kontrol positif hari ke -7; (J) Perlakuan hari ke-14, (K) Kontrol negatif hari ke-14 (L) Kontrol positif hari ke 14; (M) Perlakuan hari ke-21, (N) Kontrol negatif hari ke-21(O) Kontrol positif hari ke 21; (perbesaran 100x)

Tabel 1. Hasil uji One Way Anova jumlah osteoblas

Hari ke-	Sig.
5	0,050*
7	0,000*
14	0,001*
21	0,006*

Keterangan: \* (p-value  $\leq 0,05$ ) : terdapat perbedaan yang bermakna

Tabel 2. Ringkasan analisis LSD osteoblas antar kelompok perlakuan dalam berbagai hari pengamatan

Kelompok	Hari Pengamatan	Sig.
Perlakuan-Kontrol Negatif	5	0,019*
	7	0,000*
	14	0,000*
	21	0,003*
Perlakuan-Kontrol Positif	5	0,104
	7	0,025*
	14	0,042*
	21	0,487

Keterangan: \* (p-value  $\leq 0,05$ ) : terdapat perbedaan yang bermakna

Uji selanjutnya yaitu uji *Post hoc* dengan menggunakan LSD (*Least Significant of Difference*) untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan yang bermakna. Hasil uji disajikan pada tabel 2.

## PEMBAHASAN

Hari ke-3 pasca pencabutan gigi terjadi diferensiasi sel mesenkim menjadi sel osteoprogenitor. Sel osteoprogenitor berasal dari jaringan mesenkim yang berada pada sumsum tulang yang diferensiasinya dipengaruhi oleh *parathyroid hormone (PTH)*, dengan memproduksi *osteocalcin*, *bone sialoprotein* dan *extracellular matrix* proteins spesifik untuk tulang. Hari ke-3 pasca pencabutan gigi pada semua kelompok belum terlihat adanya sel osteoblas yang baru. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun binahong tidak mempercepat proses diferensiasi sel mesenkim menjadi sel osteoprogenitor.

Hari ke-5 pasca pencabutan pada masing-masing kelompok terlihat adanya osteoblas yang baru pada bagian tepi soket. Pada hari ke-5 terjadi proliferasi sel osteoprogenitor menjadi sel osteoblas. Uji LSD menunjukkan bahwa antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif didapatkan *p-value*  $> 0,05$  sehingga tidak terdapat

perbedaan jumlah osteoblas antara kelompok perlakuan dan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun binahong memiliki kemampuan yang setara dengan iod gliserin. Pada kelompok perlakuan dan kontrol negatif menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p \leq 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun binahong mampu mempercepat proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor menjadi sel osteoblas dibandingkan dengan kontrol negatif.

Hari ke-7 pasca pencabutan gigi masih terjadi proliferasi sel osteoblas serta terbentuknya *woven bone* dimulai dari bagian tepi soket. Osteoblas ini akan membantu proses mineralisasi *soft callus* dengan cara mensekresi matriks (kolagen tipe I) yang nantinya akan menjadi *woven bone*. Uji LSD menunjukkan bahwa antara kelompok perlakuan dan kontrol positif terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun binahong mampu meningkatkan proses proliferasi dan diferensiasi osteoblas.

Hari ke-14 pasca dilakukan pencabutan gigi terjadi aktivitas perubahan *woven bone* menjadi *lamellar bone* oleh sel osteoblas. Aktivitas osteoblas dan osteoklas akan mengubah tulang yang belum matang (*woven bone*) menjadi *lamellar bone*. Osteoklas mampu merusak sel-sel yang rusak pada soket pasca dilakukan pencabutan yang kemudian akan diganti oleh osteoblas untuk membentuk tulang baru. Uji LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dengan kontrol positif dimana gel ekstrak daun binahong mampu mempercepat proliferasi osteoblas.

Hari ke-21 pasca pencabutan gigi terlihat adanya *spikula-spikula* yang memadat menjadi trabekula tulang. Hari ke-21 ini osteoblas sudah mulai terjebak didalam trabekula tulang dan selanjutnya membentuk osteoid. Deposisi garam kalsium akan terjadi dengan diawali pembentukan kristal berupa pulau kecil atau spikula kemudian akan membentuk osteon dengan sistem *Harver*. Saat osteoid terbentuk, beberapa sel osteoblas terperangkap dalam osteoid dan selanjutnya disebut osteosit. Uji LSD pada hari ke 21 menunjukkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Hari ke-21 pasca pencabutan gigi terlihat adanya *spikula-spikula* yang memadat menjadi

trabekula tulang. Hari ke-21 ini osteoblas sudah mulai terjebak didalam trabekula tulang dan selanjutnya membentuk osteoid. Deposisi garam kalsium akan terjadi dengan diawali pembentukan kristal berupa pulau kecil atau spikula kemudian akan membentuk osteon dengan sistem *Harver*. Saat osteoid terbentuk, beberapa sel osteoblas terperangkap dalam osteoid dan selanjutnya disebut osteosit. Uji LSD pada hari ke 21 menunjukkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat disebabkan pertumbuhan osteoblas yang mulai stabil pada kelompok perlakuan dimana osteoblas sudah mulai terjebak didalam matriks menjadi osteosit dibandingkan dengan kontrol positif yang masih terus menunjukkan peningkatan lebih tinggi dimana deposisi matriks tulang oleh osteoblas menjadi osteosit masih sedikit dibandingkan kelompok perlakuan.

Hal ini dikarenakan kandungan zat aktif yang terkandung dalam daun binahong. Flavonoid pada daun binahong mampu mempercepat proses diferensiasi osteoblas menjadi osteosit pada proses osteogenesis. Flavonoid diklasifikasikan sebagai fitoestrogen karena memiliki kemiripan aktivitas yang sama dengan estrogen. Fitoestrogen juga berperan sebagai zat alternatif yang efektif untuk mencegah kerusakan tulang akibat defisiensi estrogen.<sup>14</sup> Flavonoid merupakan polisakarida yang terdiri atas glikosaminoglikan yang memiliki sifat osteokonduktif sel sehingga dapat menstimulasi pembentukan osteoblas dan menurunkan aktivitas osteoklas dengan cara menghambat aktivitas IL-6.<sup>15</sup>

Flavonoid mampu menstimulasi proliferasi sel osteoblas menjadi osteosit dengan cara meningkatkan aktivitas reseptor-reseptor estrogen dan meningkatkan faktor pertumbuhan seperti TGF-1 sehingga dapat menstimulasi proliferasi dari sel osteoblas. Selain itu, flavonoid juga berperan dalam mencegah kematian sel dan sebagai antiinflamasi sehingga dapat mempercepat waktu inflamasi dan mempercepat memasuki fase proliferasi sel.<sup>11</sup>

Daun binahong memiliki kandungan asam askorbat atau biasa yang dikenal dengan vitamin C yang berperan dalam proses pembentukan tulang baru atau osteogenesis untuk mempercepat pertumbuhan dan proliferasi osteoblas. Osteoprogenitor akan berkembang menjadi osteoblas dalam periosteum.<sup>4</sup> Vitamin C

dapat menginduksi *mesechymal stem cell* untuk berproliferasi menjadi osteoblas. Mekanisme vitamin C dapat menginduksi proliferasi osteoblas yang dimediasi oleh sintesis kolagen tipe I, interaksi antara *alpha2* dan *beta1-integrin*, aktivasi dari *mitogen-activated protein kinase pathway* dan fosforilasi *osteoblas-specific-transcription factors*. Vitamin C dapat menginduksi ekspresi EB1 (*end binding protein 1*) untuk menstabilisasi  $\beta$ -catenin signaling pada *wnt pathway*,  $\beta$ -catenin signaling yang stabil penting untuk ekspresi gen osteoblas yang dimediasi oleh *runx2*.<sup>16</sup>

Peneliti menyarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme spesifik dari aktivitas zat aktif daun binahong terhadap jumlah sel osteoblas pada proses penyembuhan luka, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait stabilisasi, daya sebar dan homogenitas pada bahan ekstrak daun binahong konsentrasi 5% dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada waktu lebih dari 21 hari untuk mengetahui jumlah puncak proliferasi dan diferensiasi sel osteoblas.

## SIMPULAN

Pemberian gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) konsentrasi 5% memiliki pengaruh terhadap peningkatan osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Windrawati NM, Mintjelungan C, Pangemanan DHC. Gambaran perawatan gigi dan mulut pada bulan kesehatan gigi nasional periode Tahun 2011 dan 2014 di RSGM UNSRAT. e-Gigi 2015;3:266–72. DOI: [10.35790/eg.3.2.2015.8766](https://doi.org/10.35790/eg.3.2.2015.8766)
2. Ningsih JR. Ilmu dasar kedokteran gigi. Surakarta: Muhammadiyah University Press. 2018.
3. Hamzah Z, Kartikasari N. Pencabutan gigi yang irrasional mempercepat penurunan struktur anatomis dan fungsi tulang alveolar. Stomatognatik JKG Unej 2015;12(2):61–6.
4. Koraag JR, Leman MA, Siagian KV. Efektivitas perasan daun pepaya terhadap jumlah osteoblas pasca pencabutan gigi pada tikus

- wistar jantan. *Pharmacol.* 2015;4(4):40–6.
5. Baroro A, Utami DF. Pengaruh pemberian povidone iodine 1% terhadap kejadian komplikasi pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. *Media Medika Muda.*2015;4(4):371–8.
  6. Rifdayani N, Budiarti LY, Carabelly AN. Perbandingan efek bakterisidal ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) 100% dan povidone iodine 1% terhadap *Streptococcus mutans* in vitro. *Dentino JKG.* 2014;11(1):1–6.
  7. Susetya DS. Khasiat dan manfaat daun ajaib binahong. Yogyakarta: Pustaka Baru Press. 2015.
  8. Mutiara G, Nurdiana, Utami YW. Efektifitas hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap penurunan jumlah makrofag pada penyembuhan luka fase proliferasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar kondisi hiperglikemia gadis. *Maj Kes FKUB.*2015;2(1):29–40.
  9. Virgianti DP, Purwati DM. Daya hambat ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus pyogenes* secara in vitro. *J Kes Bakti Tun Hus.*2015;13: 24–27. DOI: [10.36465/jkbth.v13i1.7](https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.7)
  10. Ardiana T, Kusuma ARP, Firdausy MD. Efektivitas pemberian gel binahong (*Anredera cordifolia*) 5% terhadap jumlah sel fibroblast pada soket pasca pencabutan gigi marmut (*Cavia cavia*). *Odonto Dent J.* 2015;2(1):64–70.
  11. Ceriana R, Djuwita I, Wresdiyati T. Ekstrak batang sipatah-patah meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel punca mesenkimal sumsum tulang. *Jurnal Veteriner.*2014: 15(4): 436–45. DOI: [10.30659/odj.2.1.64-70](https://doi.org/10.30659/odj.2.1.64-70)
  12. Apriliani RDP. Uji efektivitas ekstrak segar daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap bakteri (*Staphylococcus aureus*) secara in vitro. *J Pen Kaj Ilm Kes* 2015;1(2):90–4.
  13. Ningsih JR, Haniastuti T, Handajani J. Re-epitelisasi luka soket pasca pencabutan gigi setelah pemberian gel getah pisang raja (*Musa sapientum* L) kajian histologis pada marmut (*Cavia cavia*). *J Ilmu Ked Gig* 2015;2(1):5.
  14. Aditama AP, Agil M, Laswati H. An in vitro antiosteoporotic activity of 96% ethanol extract of *Albemoschus manihot* L. *Medic Leaves Using MC3T3-E1 Preosteoblast Cells.* *Trad Med J* 2016;21(3):116–23.
  15. Salim S, Rostiny, Kuntjoro M. Efek kombinasi spirulina kitosan untuk preservasi soket terhadap osteoblas, osteoklas dan kepadatan kolagen. *Dentika Dent J* 2015;18(3):225–31.
  16. Pustynnik S, Fiorino C, Nabavi N, Zappitelli T, Silva R, Aubin JE, dan Harrison, R. E. EB1 Levels Are Elevated in Ascorbic Acid (AA)-stimulated Osteoblasts and Mediate Cell-Cell Adhesion-induced. *The Journal Of Biological Chemistry.* 2013;288(30): 22096–110.