

Peningkatan Angiogenesis Pada Ulkus Traumatikus Setelah Pemberian Gel Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.)

Herlambang Prehananto^{1*}, Hening Tuti Hendrarti², Nikmatus Sa'adah³, Widaad Rizqullah⁴

¹Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri, Jl. Wachid Hasyim 65 Kediri, 64100

¹herlambang@iik.ac.id

*Korespondensi :

Informasi artikel	ABSTRAK
<p>Sejarah artikel: Diterima: 31 Maret 2022 Revisi: 5 April Dipublikasikan: 10 Juni 2022</p> <hr/> <p>Kata kunci: Gel ekstrak daun kemangi Angiogenesis Penyembuhan luka Ulkus traumatikus</p>	<p>Latar Belakang : Ulkus traumatikus merupakan suatu kelainan pada mukosa rongga mulut yang ditandai dengan hilangnya seluruh ketebalan epitel dan terbukanya jaringan mukosa dibawahnya yang disebabkan oleh suatu trauma baik secara mekanik, <i>thermal</i>, kimia, atau elektrik. Pemberian anti inflamasi dapat mempercepat proses kesembuhan. Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai obat anti inflamasi yaitu daun kemangi. Tujuan : Mengetahui peningkatan angiogenesis pada pemberian gel ekstrak daun kemangi (<i>Ocimum sanctum</i> L.) pada konsentrasi 0,5%; 1%; 1,5% terhadap proses penyembuhan ulkus traumatikus <i>Rattus norvegicus</i>. Metode : Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan <i>post test only control group design</i>. Sampel yang digunakan hewan coba tikus putih <i>Rattus norvegicus</i> strain Wistar. Perlakuan menggunakan gel ekstrak daun kemangi yang diekstraksi dengan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi dengan konsentrasi 0,5%; 1%; 1,5% dan dan kontrol menggunakan gel CMC-Na. Data dianalisis dengan One Way Anova dan dilanjutkan dengan uji <i>Least Significance Difference (LSD)</i>. Hasil : Uji One-Way Anova menunjukkan p-value < 0,05 artinya terdapat perbedaan jumlah pembuluh darah baru yang signifikan antar kelompok. Hasil uji LSD juga menunjukkan perbedaan yang signifikan pada perbandingan kelompok kontrol dan perlakuan pada semua hari pengamatan. Kesimpulan : Pemberian gel ekstrak daun kemangi konsentrasi 0,5; 1%; 1,5% mampu meningkatkan angiogenesis dalam penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus <i>Rattus norvegicus</i>.</p>
<p>Key word: <i>Basil leaves extract gel</i> <i>Angiogenesis</i> <i>Wound Healing</i> <i>Traumatic ulcer</i></p>	<p>ABSTRACT</p> <p>Background : <i>Traumatic ulcer is a disorder of the oral mucosa which is characterized by loss of the entire thickness of the epithelium and the opening of an underlying mucosal tissue caused by mechanical, thermal, chemical, or electrical trauma. Giving anti-inflammatory can speed up the healing process. One of the plants that have efficacy as an anti-inflammatory drug is basil. Purpose :</i> <i>To know the increased of angiogenesis giving basil leaves (<i>Ocimum sanctum</i> L.) extract gel 0,5%; 1%; 1,5% on traumatic ulcer healing <i>Rattus norvegicus</i>. Method :</i> <i>Experimental laboratories research with post test only control group design. Sampel used experimental animals white rats <i>Rattus norvegicus</i> strain Wistar. Treatment using basil leaf extract gel were extracted with a solvent ethanol 96% by the method maceration with concentration 0,5% ; 1% ; 1,5% and and control using CMC-Na gel. Data was Analyzed</i></p>

with One Way Anova and continued by Least Significance Difference (LSD) test. **Results** : One-Way Anova test show *p*-value <0,05 mean that there are significant differences in the number of new blood vessels between groups. LSD test results also showed a significant difference in comparison of the control and treatment groups on all observation days. **Conclusion** : Giving basil leaf (*Ocimum sanctum* L.) 0,5; 1%; 1,5% extract gel able to increase angiogenesis in the healing of traumatic ulcers *Rattus norvegicus*.

This is an openaccess article under the CC-BY-SA license.



Introduction

Ulkus traumatikus merupakan suatu kelainan pada mukosa rongga mulut yang ditandai dengan hilangnya seluruh ketebalan *epithelium* dan terbukanya jaringan mukosa dibawahnya yang disebabkan oleh suatu trauma yang besarnya melebihi kemampuan jaringan untuk menerima, kerusakan dapat bersifat reversibel atau ireversibel. Secara klinis ditemukan ulser disertai permukaan yang berwarna putih kekuningan, tepi eritematus, dan bentuk lesi tergantung dari sumber trauma.^{1,2}

Proses penyembuhan luka yang dilakukan oleh tubuh yaitu dengan melakukan regenerasi jaringan, respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka. Proses penyembuhan luka terdiri atas empat fase yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodeling*.^{3,4} Pada fase proliferasi terjadi proses angiogenesis dan epitelisasi jaringan yang ditandai dengan munculnya jaringan granulasi pada daerah luka. Jaringan granulasi merupakan suatu kombinasi antara elemen seluler fibroblas dan sel inflamasi, yang dalam waktu bersamaan muncul kapiler baru pada jaringan ikat longgar ekstraseluler dari matriks kolagen, fibronektin, dan asam hialuronik yang mencapai puncaknya pada hari ke 7. Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang saling terhubung membentuk vaskular yang bersifat tetap pada jaringan yang mengalami luka.^{5,6}

Indonesia dengan wilayah yang memiliki iklim tropis membuat berbagai jenis tumbuhan dapat tumbuh dan memiliki banyak kandungan manfaat obat herbal, salah satunya yaitu daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.). Kemangi memiliki banyak kandungan kimia yang berkhasiat antara lain saponin, flavonoid, tanin, dan minyak atsiri. Daun kemangi merupakan tanaman yang mudah didapatkan tersebar hampir di seluruh Indonesia karena dapat tumbuh liar maupun dibudidayakan.^{7,8}

Berdasarkan uraian diatas, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peningkatan angiogenesis pada pemberian gel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) dengan konsentrasi 0,5%; 1%; 1,5% terhadap proses penyembuhan ulkus traumatikus *Rattus norvegicus*.

Material and method

Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratoris atau *true eksperimental design* dengan desain penelitian *post test only control group design*. Sampel penelitian menggunakan tikus jantan *Rattus norvegicus* strain wistar sebanyak 24 ekor, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah dibuat. Yang dibagi menjadi 4 kelompok sampel

penelitian yaitu kelompok kontrol CMC Na, kelompok perlakuan gel ekstrak daun kemangi dengan konsentrasi 0,5%; 1%; 1,5%. Daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) sebanyak 200 gram dicuci sampai bersih, kemudian ditiriskan dan diangin-anginkan hingga kering. Daun yang sudah kering kemudian dihaluskan dengan blender. Serbuk daun kemangi dimaserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 100 ml selama 24 jam. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring dan didapat maserat berwarna hijau pekat, setelah itu diuapkan dengan rotary evaporator dengan kecepatan 5-240 rpm pada suhu 40-50°C selama 5-8 putaran hingga didapat ekstrak dalam bentuk cairan kental daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) sebanyak 100 gram.

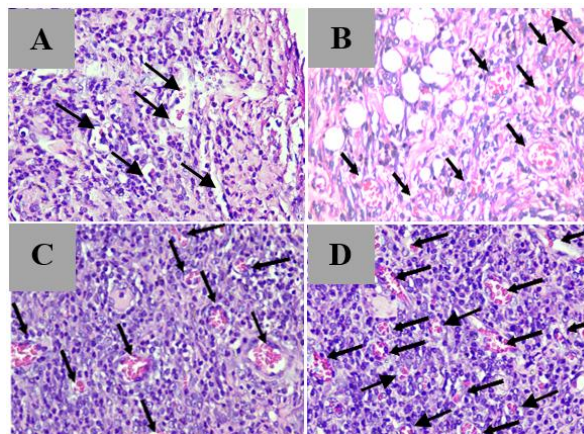
Perlukaan pada tikus dengan ulkus traumatikus dilakukan dengan cara membuat luka pada mukosa labial rahang bawah dengan menggunakan *burnishe*, tikus dibius secara anestesi umum (general) menggunakan *ketamine : xylazine*, dengan cara *burnisher* dipanaskan di atas api bunsen ± selama 10 detik dan diaplikasikan pada mukosa labial selama 3 detik, terbentuknya ulkus ditandai dengan adanya lesi berbentuk bulat, berwarna putih kekuningan yang berisi eksudat fibrosa dengan tepi kemerahan.

Pengamatan secara histologis pembentukan pembuluh darah baru dilakukan dengan cara eksisi jaringan ulkus traumatikus pada mukosa tikus. Kemudian dilakukan *processing* jaringan, pewarnaan hematoxilin eosin dan dilakukan pengamatan peningkatan pembuluh darah baru dengan bantuan mikroskop cahaya pembesaran 400x, pembuluh darah baru dihitung secara manual pada setiap lapang pandang.

Peningkatan jumlah pembuluh darah yang hitung secara manual pada setiap lapang pandang mendapatkan bentuk data berskala ratio yakni data yang memiliki nilai nol mutlak. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference (LSD)*.

Result and discussion

Berdasarkan hasil penelitian peningkatan angiogenesis pemberian gel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) pada penyembuhan ulkus traumatikus *Rattus norvegicus* didapatkan hasil sebagai berikut:



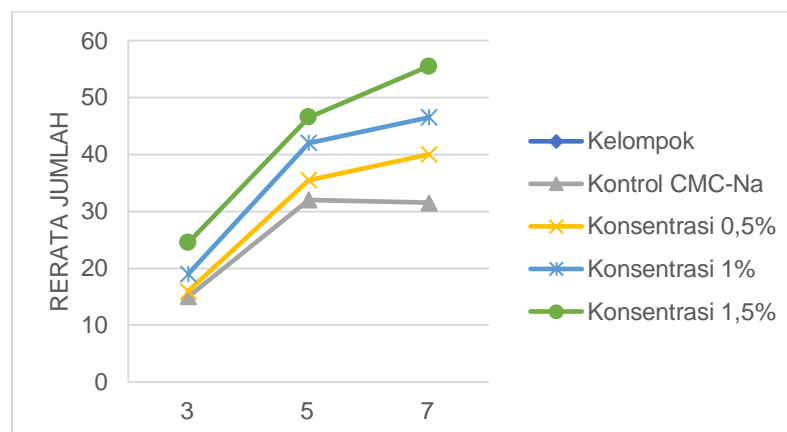
Gambar 1. Gambaran preparat histologi pembuluh darah baru dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x, pewarnaan hematoxilin eosin. (A) Kelompok Kontrol CMC-Na, (B) Kelompok Perlakuan 0,5%, (C) Kelompok Perlakuan 1%, (D) Kelompok Perlakuan 1,5%.

Gambar 1 menunjukkan gambaran histologi pembuluh darah baru berupa bulatan berbatas jelas, lumennya berwarna putih terisi bulatan kecil berwarna merah dibagian tengahnya yaitu sel darah merah atau eritrosit.

Tabel 1. Rerata jumlah pembuluh darah baru

Kelompok	Hari Pengamatan		
	3 hari	5 hari	7 hari
Kontrol CMC-Na	15	32	31,5
Konsentrasi 0,5%	16	35,5	40
Konsentrasi 1%	19	42	46,5
Konsentrasi 1,5%	24,5	46,5	55,5

Berdasarkan hasil rerata jumlah pembuluh darah baru diatas, tabel 1 memberikan informasi tentang jumlah pembuluh darah baru mulai hari ke 3 sampai hari ke 7. Pada konsentrasi ekstrak daun kemangi 1,5% diketahui terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah baru, dimana pada hari ke 3 sebanyak 24,5; hari ke 5 sebanyak 46,5 dan pada hari ke 7 menjadi 55,5. Kondisi ini juga terjadi pada konsentrasi gel ekstrak daun kemangi 0,5% dan 1%.



Gambar 2. Perkembangan rerata jumlah pembuluh darah baru

Gambar 2 memberikan informasi perkembangan rerata jumlah pembuluh darah baru pada hari pengamatan ke 3, 5 dan 7. Berdasarkan gambar tersebut menunjukkan alur kenaikan grafik yang sama antara kenaikan jumlah pembuluh darah baru mulai hari pengamatan ke 3, 5 dan 7 serta kenaikan jumlah pembuluh darah baru pada konsentrasi 0,5%; 1% dan 1,5%. Jumlah pembuluh darah baru setiap kelompok, memiliki jumlah terbesar pada hari ke 7. Uji statistika yang digunakan adalah *uji one way anova* karna pada penelitian ini terdiri lebih dari dua kelompok penelitian tidak berpasangan. Asumsi yang harus dipenuhi dalam *uji one way anova* adalah data harus berdistribusi normal dan varian data homogen, sehingga uji statistik *one way anova* dapat dilakukan untuk melihat peningkatan yang signifikan antar kelompok penelitian. Hasil uji *one way anova* sebesar 0,000, nilai tersebut lebih kecil dari 0,05 sehingga kesimpulan yang didapatkan adalah terdapat peningkatan yang signifikan (perbedaan yang signifikan) jumlah pembuluh darah baru antar kelompok. Untuk menentukan kelompok yang memiliki peningkatan signifikan, maka pengujian dilanjutkan ke uji *post hoc* dengan *Least Significant Different (LSD)*, nilai signifikansi pada semua kelompok

lebih kecil dari 0,05 (5%) sehingga kesimpulan yang dapat diambil adalah terdapat peningkatan yang signifikan jumlah pembuluh darah baru ketika diberi gel ekstrak daun kemangi baik pada konsentrasi 0,5%, 1% dan konsentrasi 1,5%.

Penyembuhan luka merupakan suatu respon biologis apabila tubuh mengalami perlukaan. Proses penyembuhan luka pada ulkus traumatikus merupakan salah satu contoh penyembuhan luka pada rongga mulut. Umumnya proses penyembuhan luka diamati secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba. Pada penelitian ini digunakan hewan coba berupa tikus putih *Wistar* yang diberi perlukaan dengan menggunakan *burnisher* yang dipanaskan dengan api bunsen, berdiameter ± 2 mm pada mukosa labial tikus.

Banyak kandungan zat aktif dalam daun kemangi yang memiliki manfaat dalam proses penyembuhan luka yaitu flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, minyak atsiri. Pada hasil *screening* fitokimia pada daun kemangi didapatkan hasil kandungan saponin 2,11%; flavonoid 2,34%; tanin 2,39% dan alkaloid 4,08%. Setiap zat aktif memiliki sifat farmakologis masing-masing; alkaloid sebagai zat aktif dengan persentase tertinggi pada daun kemangi memiliki manfaat sebagai antiinflamasi yaitu dengan menekan pelepasan histamin oleh sel mast, mengurangi sekresi Interleukin oleh monosit yang merupakan salah satu inhibitor angiogenik, dan meningkatkan *platelet activating factor* (PAF) pada platelet, selain itu zat aktif lain juga terkandung dalam daun kemangi seperti flavonoid memiliki mekanisme antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase atau lipooksigenase sehingga tidak membentuk mediator inflamasi dan mempercepat proses inflamasi; tanin merupakan bagian dari senyawa fenolik yang bersifat antioksidan, selain itu tanin juga berperan sebagai antiinflamasi dengan berbagai cara yaitu menghambat produksi oksigen (O_2) oleh neutrofil, monosit, dan makrofag. Penghambatan produksi oksigen (O_2) akan mengurangi pembentukan H_2O_2 yang mengakibatkan produksi asam hipoklorid (HOCl) terhambat sehingga proses inflamasi akan berlangsung singkat karna terhambatnya beberapa mediator inflamasi; saponin memiliki manfaat sebagai analgesik dan sebagai antiinflamasi dengan menghambat pembentukan eksudat dan menghambat kenaikan permeabilitas vaskuler. Saponin sebagai senyawa aktif dengan persentase paling rendah juga memiliki peran penting dalam angiogenesis yaitu dengan menstimulasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) untuk pembentukan pembuluh darah baru.⁹

Pengamatan jumlah pembuluh darah baru dihitung secara manual pada setiap lapang pandang. Berdasarkan persentase zat aktif ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) didapatkan nilai rerata angiogenesis pada kelompok perlakuan 1,5% paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya dengan hasil rerata jumlah pembuluh darah baru 55,5. Dari hasil rerata tersebut dapat diasumsikan bahwa kandungan zat aktif ekstrak daun kemangi dengan konsentrasi yang tinggi akan lebih optimal dalam peningkatan angiogenesis.

Hasil penghitungan jumlah pembuluh darah baru berdasarkan hari pengamatan di hari ke 3, 5 dan 7, didapatkan jumlah pembuluh darah yang terus mengalami peningkatan jumlah dari mulai hari ke 3, 5 dan hari ke 7. Pada konsentrasi ekstrak gel daun kemangi 1,5%, diketahui terdapat peningkatan jumlah pembuluh darah baru, pada hari ke 3 jumlah rerata pembuluh darah sebanyak 24,5; hari ke 5 jumlah rerata pembuluh darah sebanyak 46,5 dan pada hari ke 7 jumlah rerata pembuluh darah didapatkan hasil rerata tertinggi yaitu sebanyak 55,5. Kondisi ini juga terjadi pada konsentrasi gel ekstrak daun kemangi 0,5% dan 1%. Berdasarkan hasil pengamatan pada hari ke 3, jumlah rerata pembuluh darah yang terbentuk belum banyak, hal tersebut sesuai teori yang ada, kemungkinan dikarenakan proses pembentukan pembuluh darah pada fase proliferasi yang baru saja terjadi, sehingga

pembuluh darah yang terlihat pada preparat histologis merupakan pembuluh darah lama. Pengamatan pada hari ke 5 jumlah rerata pembuluh darah yang terlihat pada preparat histologis lebih banyak dibandingkan pada hari ke 3, kemungkinan karena pada saat itu pembuluh darah atau sel progenitor endotel menuju sirkulasi darah ke jaringan granulasi untuk menjadi endotel matur yang akan memulai angiogenesis. Hasil pengamatan pada hari ke 7 menunjukkan jumlah rerata pembuluh darah yang paling banyak, kemungkinan karena sel endotel mengalami puncak proliferasi. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu mengenai efek aplikasi topikal gel ekstrak pandan wangi terhadap penyembuhan luka gingiva, menyatakan bahwa pembentukan pembuluh darah baru merupakan indikator keberhasilan dari proses penyembuhan luka. Hasil pengamatan pembuluh darah baru pada hari ke 1, 3, 7 dan 14 yang menunjukkan jumlah rerata pembuluh darah paling banyak pada hari ke 7 karena sel endotel mengalami puncak proliferasi. Pada hari ke 14 pembuluh darah yang terbentuk mulai stabil dan berkurang jumlahnya karena matriks ekstraselular mulai mengisi daerah yang hilang karena perlukaan, selain itu penurunan aktivitas VEGF juga mempengaruhi penurunan jumlah rerata pembuluh darah baru.¹⁰⁻¹³

Pada penelitian ini hanya dilakukan pengamatan hingga hari ke 7, sehingga perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pembentukan pembuluh darah baru setelah hari ke 7. Diharapkan pembentukan pembuluh darah baru akan semakin menurun dan stabil jumlahnya hingga hari ke 14, sesuai dengan teori yang ada bahwa fase proliferasi yang meliputi angiogenesis dan epitelisasi akan berakhir pada hari ke 14 pasca cedera. Jika pembentukan pembuluh darah baru tidak mengalami penurunan dan stabilisasi, kemungkinan karena terdapat abnormalitas jaringan angiogenesis pada pemberian gel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) dalam penyembuhan ulkus traumatikus *Rattus norvegicus*. Perlu diketahui bahwa dapat terjadi gangguan pada saat angiogenesis berlangsung, terjadinya angiogenesis berlebih dapat merugikan pada proses infiltrasi kanker ke jaringan yang sehat, artritis reumatoid, psoriasis, *juvenile hemangioma*, dan banyak penyakit-penyakit lainnya. Angiogenesis berlebih terjadi ketika sel yang abnormal memproduksi faktor angiogenik dalam jumlah tinggi sehingga menghambat efek inhibitor angiogenesis. Kasus sebaliknya, yaitu rendahnya produksi faktor angiogenik dapat menghambat terjadinya regenerasi sel pembuluh darah sehingga berakibat terjadinya aterosklerosis, stroke, infertilitas, ulkus, serta penyembuhan luka yang lama. Maka dari itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait peningkatan angiogenesis pada pemberian ekstrak gel daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) terhadap penyembuhan ulkus traumatikus dengan pengamatan lebih dari 7 hari untuk melihat proses maturasi dan stabilisasi pembentukan pembuluh darah baru yang terkontrol untuk memenuhi kebutuhan jaringan serta memastikan tidak adanya abnormalitas jaringan pada angiogenesis.¹⁴⁻¹⁵

Conclusion

Pemberian gel ekstrak daun kemangi 0,5; 1%; 1,5% mampu meningkatkan angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatikus *Rattus norvegicus* secara *in vivo*. Semakin tinggi konsentrasi gel ekstrak daun kemangi maka semakin meningkatkan angiogenesis pada penyembuhan ulkus traumatikus *Rattus norvegicus*.

Reference

1. Bakar, A. (2012). *Kedokteran Gigi Klinis* (Edisi 2). Yogyakarta: C.V.Quantum Sinergis Media.
2. Laskaris, G. (2012). *Atlas Saku : Penyakit Mulut* (Edisi 2). Jakarta : EGC.
3. Purnama, H., Sriwidodo., & Ratnawulan, S. (2017). Review Sistemik : Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. *E-Farmaka Journal*, Vol 15(2), 251-255.
4. Suhartono, Michelle., Sularsih., & Nafi'ah. (2018). Perbedaan Pengaruh Aplikasi Gel Kombinasi Kitosan Berat Molekul Tinggi dan Rendah dengan Ekstrak Lidah Buaya (Aloe vera) Terhadap Kepadatan Kolagen pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus. *Jurnal Kedokteran Gigi Denta*, Vol. 12(1), 61-62.
5. Fitriani, Ahyana., Achmad, Bashori., & Sudiana, I.K. (2018). Efek Angiogenesis Gel Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena Leucocephala*) pada Luka Insisi Tikus. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, Vol. 20, 4.
6. Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D.S. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*, Vol. 3(1), 31-43
7. Sa'adah, N., Hendarti, H.T., Prehananto, H., Soebadi, B., Pertiwi, E.P., & Adriansyah, A. A. (2020). The Effect of Basil Leaves (*Ocimum Sanctum L.*) Extract Gel to Traumatic Ulcer Area in *Rattus Norvegicus*. *Jurnal Kesehatan Gigi*, 8(1), 11-15.
8. Nur, Syamsu., Junaedy, A.B., & Sahibuddin, A.G. (2019). Pengaruh Tempat Tumbuh dan Lama Penyulingan secara Hidrodestilasi terhadap Rendemen dan Profil Kandungan Kimia Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum canum Sims L.*). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 6(2), 363-367.
9. Luliana, S., Susanti, R., & Agustina, E. (2017). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Herba Ciplukan (*Physalis angulata L.*) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Karagenan. *Trad. Med. J*, 22(3), 199-205.
10. Nofikasari, Icha., Rufaida, Afifah., & Dewi, A.C. (2016). Efek Aplikasi Topikal Gel Ekstrak Pandan Wangi terhadap Penyembuhan Luka Gingiva. *Jurnal Kedokteran Gigi Indonesia*, 2(2), 53 – 59.
11. Mardiyantoro, F., Munika, K., Sutanti, V., Cahyati, M., & Pratiwi, A.R. (2018). *Penyembuhan Luka Rongga Mulut*. Malang : UB Press.
12. Komang, D.O.A., Prehananto, H., & Dewi, A.S.S. (2017). Daya Hambat Pertumbuhan *Candida albicans* Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*). *Jurnal Wiyata*, 1(6), 78-83.
13. Apriasari, M.L., Dachlan, Y.P., & Ernawati, D.S. (2017). *Potensi Bahan Alam Penyembuh Ulkus Mukosa Mulut*. Jakarta: Salemba Medika.
14. Rizal, M.B., Munadzirroh, E., & Kriswandin, I.L. (2018). The increase of VEGF expressions and new blood vessels formation in Wistar rats induced with post-tooth extraction sponge amnion. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 51(1), 1-4.
15. Nadira, L.A., Jayawardhita, A.A.G., & Adi, A.A.A.M. (2021). Pemberian Salep Ekstrak Daun Kersen, Efektif Meningkatkan Proses Angiogenesis Pada Kesembuhan Luka Insisi Kulit Mencit Hiperqlikemia. *Indonesia Mediacus Veterinus*, 10(6), 851-860.