



PROCEEDING

IKATAN PERIODONSIA INDONESIA SURABAYA

PERIODONTIC SEMINAR (PerioS)
Surabaya

31 Oktober – 1 November 2014



Editor:

Emie Maduratna Setiawati
Chiquita Prahasanti
Poernomo Agus W.



Daftar Isi

PRAKATA

HUBUNGAN PERILAKU DENGAN TERJADINYA GINGIVITIS KEHAMILAN (The Relation of Behavior with the Occurrence of Pregnancy Gingivitis) Melissa, Nur Permatasari, Diah.....	1
FRENEKTOMI PADA KASUS MESIODENS Evans Anugrah, Iwan Ruhadi.....	6
PERAWATAN HIPERPLASIA GINGIVA PADA PEMAKAI ARCH-BAR Johann Christian, Poernomo Agoes Wibisono.....	10
PENANGANAN ANUG PADA WANITA HAMIL Yudhi W Agustinus, Poernomo Agoes.....	14
PENANGANAN AKAR GIGI TERBUKA DENGAN TINDAKAN BEDAH CORONALLY POSITIONED FLAP DISERTAI PENAMBAHAN PALATAL CONNECTIVE TISSUE GRAFT Indra Surjono, Iwan Ruhadi.....	17
GINGIVAL ABLATION WITH OR WITHOUT AMNION MEMBRANE Hanita Imelda, Iwan Ruhadi.....	23
PROSEDUR GINGIVECTOMI SEDERHANA PADA PEMBESARAN GINGIVA DAERAH PALATUM 12, 11, 21 DAN 22 (Simple Gingivectomy at Palatal Gingival Enlargement Regio 12, 11,21 and 22) Henry Mandalas, Ina Hendiani.....	26
DEPIGMENTATION SURGICAL THERAPY USING GINGIVOABRASIVE TECHNIQUE ON GINGIVAL HYPERPIGMENTATION Dyah Nindita Carolina, Ina Hendiani.....	30
MANAGEMENT OF ENDO-PERIO LESION WITH BONE GRAFT AND PLATELET RICH FIBRIN Veronica Septnina Primasari, Indra Mustika Setia Pribadi.....	35
PERAWATAN RESESI GINGIVA DENGAN CORONALLY REPOSITIONED FLAP MENGUNAKAN MEMBRAN KOLAGEN GTR (Perawatan Resesi Gingiva dengan Coronally Repositioned Flap Menggunakan Membran Kolagen GTR) Ni Putu Ria Citrawati, Ina Hendiani.....	40
WAWASAN BARU: LASER UNTUK EKSISI TUMOR GINGIVA (New Insight: Laser in Gingival Tumor Excision) Herawati Sapto Endah M, Rikko Hudyono.....	46
POTENTIAL TARGETS IN SEVERAL APOPTOSIS PATHWAYS IN TERMINATING CANCER CELLS Sri Hernawati.....	50
PENGARUH KONTAK INTERDENTAL PADA STATUS PERIODONTAL Indriyani Tanuwijaya.....	53

TIPS PEMASANGAN IMPLAN GIGI BAGI PEMULA (Dental Implant Placement For Beginners) Nina Nilawati	56
MULTIFUNGSI PROBIOTIK PADA RONGGA MULUT DI ERA MODERN Aditya Dwi Sutrisno.....	61
TOOTH GRAFT SEBAGAI ALTERNATIF BARU DALAM PERAWATAN JARINGAN PERIODONTAL (Tooth Graft as a New Alternative in Periodontal Tissue Treatment) Westy Agrawanty, Chiquita Prahasanti	64
IDENTIFIKASI WARNA KOLONI BAKTERI ANAEROB PADA SALIVA PASIEN DENGAN PENYAKIT PERIODONTAL (Identification of Anaerobic Bacteria Colonies Based on the Colony Color in Saliva Patients with Periodontal Disease) Anugrah Wardhana, Peni Pujiastuti, Banun Kusumawardani	69
PENYAKIT PERIODONTAL SEBAGAI FAKTOR RISIKO POTENSIAL UNTUK RESTRIKSI PERTUMBUHAN JANIN INTRAUTERIN (Periodontal Disease as a Potential Risk Factor for Intrauterine Growth Restriction) Banun Kusumawardani	76
EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (<i>Garcinia mangostana L.</i>) TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS GINGIVA PADA TIKUS WISTAR JANTAN DENGAN PERIODONTITIS Rendra Chriestedy Prasetya	82
PENATALAKSANAAN HIPERPLASIA GINGIVA DISEBABKAN OLEH PENGGUNAAN AMLODIPINE Arni Irawaty Djais, Lilies Anggarwati Astuti	87
MEROKOK DAN PENYAKIT PERIODONTAL Arni Irawaty Djais	93
PENJANGKARAN ORTODONTIK SKELETAL MENGGUNAKAN MINISCREW UNTUK INTRUSI KANINUS PADA PERAWATAN PERIODONTITIS AGRESIF TERLOKALISIR (Skeletal Orthodontics Anchorage with Miniscrew for Canine Intrusion in Localized Aggressive Periodontitis Treatment) Herrina Firmantini, Muhammad Rubianto	98
HEMISEKSI - SALAH SATU TERAPI PILIHAN PADA PERAWATAN LESI FURKASI Hemisection - One of the Therapeutic Options in the Furcation Lesion Treatment Nina Agustina, Poernomo Agoes Wibisono	102
GINGIVO ABRASION TECHNIQUE IN TREATMENT OF GINGIVAL HYPERPIGMENTATION Malianawati Fauzia, Noer Ulfah.....	107
EXCESSIVE MELANIN DEPOSITION AS ONE OF THE FACTORS GINGIVAL HYPERPIGMENTATION AND TECHNIQUES MANAGEMENT OF THE PROBLEM (Deposisi Melanin Berlebih Merupakan Salah Satu Faktor Hiperpigmentasi Gingiva dan Teknik Penatalaksanaan Masalah) Christinne Triwidawati, Ernie Maduratna S	111

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) TERHADAP JUMLAH SEL FIBROBLAS GINGIVA PADA TIKUS WISTAR JANTAN DENGAN PERIODONTITIS

Rendra Chriestedy Prasetya

Bagian Biomedis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
Jalan Kalimantan No. 37 T.p. 0331-333536, fax. 0331-331991

ABSTRACT

Background: Periodontitis is a chronic inflammatory disease that affected to tooth periodontal tissue. The healing process of periodontitis characterized by an increased in the number of cells fibroblasts and collagen fibers. Mangosteen rind contains xantone, an anti-inflammatory substance which inhibits the synthesis of prostaglandin through inhibition of cyclooxygenase activity. This research aimed to study fibroblast cells infiltration in experimental-induced periodontitis in wistar rats after mangosteen rind extract administration. **Method:** Forty eight male wistar rats were induced periodontitis for 7 days. After the ligation was taken out, the rats were divided into 4 groups, and treated orally with mangosteen rind extract 60 mg/kg BB, 30 mg/kg BB, ibuprofen and saline. The rats were sacrificed on the 1st, 3rd, 4th, 7th day after the treatment. Their anterior lower jaws were processed histologically and stained with hematoxylin eosin. **Result:** average number of fibroblasts cells mostly at mangosteen rind extract 60 mg/kg group. Anova result showed a significant difference among group ($p < 0,05$). In conclusion, mangosteen rind extract increased the number of fibroblast cells gingiva in periodontitis male wistar rats.

Key words: fibroblast, periodontitis, mangosteen rind extract

ABSTRAK

Latar belakang: Periodontitis merupakan inflamasi kronis yang mengenai jaringan penyangga gigi. Proses penyembuhan inflamasi periodontitis ditandai dengan peningkatan jumlah sel fibroblas dan serabut kolagen. Kulit manggis mempunyai bahan aktif xantone yang mempunyai efek antiinflamasi dengan menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan kerja enzim siklooksigenase. **Tujuan:** penelitian untuk mengetahui efek pemberian ekstrak kulit manggis terhadap jumlah fibroblas pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis. **Metode penelitian:** empat puluh delapan ekor tikus wistar diinduksi periodontitis selama 7 hari. Setelah hari ke-7 ligasi dilepas selanjutnya tikus dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu ekstrak kulit manggis 30 mg/kg BB dan 60 mg/kg BB, ibuprofen dan saline. Tikus didekapitasi pada hari ke-1, 3, 5 dan 7 setelah perlakuan. Selanjutnya gingiva anterior rahang bawah dibuat sediaan histologi untuk pengecatan hematoxylin eosin. **Hasil:** rata-rata jumlah sel fibroblast terbanyak pada kelompok ekstrak kulit manggis 60 mg/kg BB. Hasil Uji Two Way Anova menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rata-rata jumlah sel fibroblas antar kelompok perlakuan ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** ekstrak kulit manggis mampu meningkatkan jumlah sel fibroblas gingiva pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis.

Kata kunci: fibroblas, periodontitis, ekstrak kulit manggis

Korespondensi: Rendra Chriestedy Prasetya, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jalan Kalimantan No. 37 Jember, Telp. 0331-333536, Faks. 0331-331991, Email: rendrachriestedy@gmail.com

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan inflamasi kronis yang terjadi pada jaringan penyangga gigi. Periodontitis dapat terjadi setelah fase akut atau tanpa melalui fase akut. Secara histologis, inflamasi kronis ditandai dengan adanya jaringan granulasi dan sel mononuklear. Secara klinis periodontitis ditandai dengan kehilangan perlekatan dan secara histologi didominasi sel netrofil dan fibroblas. Pembentukan jaringan granular sebagai respons jaringan ikat dan pembuluh darah terhadap adanya inflamasi.¹

Kembalinya perhatian ke bahan alam yang dikenal dengan istilah *back to nature* dianggap sebagai hal yang sangat bermanfaat dan jarang menimbulkan efek samping yang merugikan dibandingkan obat yang terbuat dari bahan sintesis.² Manggis merupakan tumbuhan yang berasal dari Asia tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand. Salah satu tanaman di Indonesia yang berpotensi sebagai antiinflamasi adalah manggis. Manggis merupakan buah yang fungsional di mana buahnya dipakai untuk buah kaleng, sirup atau sari buah. Secara tradisional

buah manggis digunakan sebagai obat sariawan, wasir dan luka. Kulit buah dimanfaatkan sebagai pewarna termasuk untuk tekstil dan air rebusannya dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Batang pohon dipakai sebagai bahan bangunan, kayu bakar atau kerajinan. Khasiat antiinflamasi pada kulit buah lebih baik dibandingkan daging buah manggis. kemampuan anti inflamasi kulit buah manggis diduga berasal dari senyawa golongan xanton yang termasuk di dalamnya α -mangostin dan γ -mangostin.³ Saat ini ditemukan lebih dari 40 jenis xanthone di antaranya adalah alfa dan gamma mangostin. Kedua jenis xanthone ini berperan dalam menghentikan inflamasi atau radang dengan cara menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase yang menyebabkan inflamasi.⁴

Tiga tahap dasar proses penyembuhan luka adalah inflamasi, proliferasi dan maturasi. inflamasi merupakan respons awal dari adanya injuri pada jaringan. Tubuh melakukan suatu pertahanan dengan tujuan membatasi jumlah kerusakan dan mencegah terjadinya injuri lebih lanjut⁵ dan melibatkan rangkaian aktivitas enzim, pelepasan mediator inflamasi, ekstrasvasi cairan dan perbaikan jaringan. Tahap selanjutnya adalah proliferasi di mana terjadi migrasi dan proliferasi fibroblas dan sel endotel yang berlanjut dengan munculnya jaringan granulasi yang secara histologis dapat dilihat proliferasi fibroblas dan kapiler baru yang halus dalam matriks ekstraseluler yang longgar.⁶ Fibroblas merupakan sel dengan bentuk tidak beraturan, agak gepeng dengan banyak cabang dan dari samping terlihat berbentuk gelondong atau fusiform. Sitoplasmanya bergranula halus dan mempunyai inti lonjong, besar di tengah dengan satu atau dua anak inti jelas. Fibroblas akan memulai mensintesis serabut kolagen (jaringan ikat) dan kemudian terjadi regenerasi jaringan epitel sesuai perjalanan waktu.⁷ Tahapan akhir dari proses penyembuhan luka adalah maturasi di mana kolagen yang terbentuk dihancurkan dan diganti dengan yang baru.⁸

Dari uraian diatas, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap jumlah sel fibroblas gingiva tikus yang diinduksi periodontitis.

METODE

Penelitian ini menggunakan 48 ekor tikus wistar jantan usia 2 bulan dengan berat badan 175-200 gram. tikus dianastesi dengan diinjeksi ketamine HCl secara intramuskular pada otot paha belakang dengan dosis 0,2 ml/200 gram berat BB. Kulit manggis diidentifikasi di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Pembuatan ekstrak kulit manggis dilakukan di LPPT unit I UGM Yogyakarta dengan metode ekstraksi yang digunakan adalah metode perkolasi dengan pelarut etanol.

Induksi periodontitis dilakukan dengan mengikat benang dari sutra (*silk ligature*) ukuran 3,0 pada daerah subgingiva di sekeliling gigi *incisivus* anterior rahang bawah. Pada hari ke-7 ligasi dilepas kemudian tikus dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok yang diberi ekstrak kulit manggis dosis 60 mg/kg BB, kelompok yang diberi ekstrak kulit manggis dosis 30 mg/kg BB, kelompok kontrol positif yang diberi ibuprofen 9 mg/kg BB dan kelompok kontrol negatif yang diberi saline 0,5 ml. Pemberian perlakuan secara per oral sehari 3 kali dengan menggunakan *oral gavage* pada masing-masing kelompok tikus.

Pada hari ke-1, 3, 5, dan 7 setelah perlakuan, hewan didekapitasi, dekapitasi. Rahang bawah pada bagian gigi anterior yang telah diberi perlakuan diambil dan difiksasi dengan *buffered formalin* 10% selama 24 jam. Spesimen kemudian didekalsifikasi menggunakan EDTA 10% pada suhu 4° C. Setelah lunak, spesimen ditanam dalam parafin, dan dipotong serial dengan ketebalan 5 μ m untuk dilakukan pengecatan histologis *hematoxylin eosin*. Jumlah sel fibroblas diamati pada 3 lapangan pandang sepanjang *junctional epithelium*. Hasil akhir didapatkan dengan penjumlahan dari ketiga lapangan pandang kemudian diambil rata-ratanya. Data yang diperoleh diolah menggunakan *two way anova* dan dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui adanya perbedaan tiap-tiap kelompok perlakuan dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Hasil perhitungan rata-rata jumlah sel fibroblas dapat dilihat pada Tabel 1.

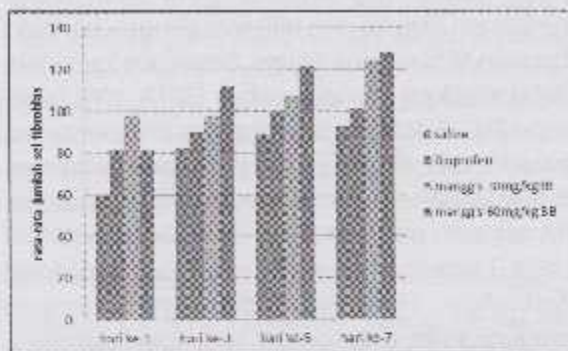
Tabel 1. Rata-rata jumlah sel fibroblas pada kelompok perlakuan

Hari ke	Saline (X ± SD)	Ibuprofen (X ± SD)	Kulit manggis 30 mg/kg BB (X ± SD)	Kulit manggis 60 mg/kg BB (X ± SD)
1	60 ± 0.00	82 ± 0.00	98 ± 1.00	81.3 ± 0.58
3	82.3 ± 2.08	90 ± 1.00	98 ± 1.00	111.67 ± 0.58
5	89 ± 1.00	99.3 ± 0.58	107 ± 0.00	121 ± 0.58
7	93 ± 0.00	101 ± 0.00	124.3 ± 0.58	128 ± 0.00

Keterangan: (X ± SD): rata-rata ± standart deviasi

Berdasarkan pada tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel fibroblas pada kelompok ekstrak kulit manggis lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol negatif (saline) dan kontrol positif (ibuprofen). Jumlah sel fibroblas paling banyak terdapat pada kelompok tikus periodontitis yang diberikan ekstrak kulit manggis 60 mg/kg BB dibandingkan semua kelompok perlakuan pada hari ke-1, 3, 5 dan ke-7 secara lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 1.

Data yang didapatkan diuji normalitas dan homogenitas didapatkan bahwa data yang diuji mempunyai nilai signifikansi 0,21 ($p > 0,05$) ini berarti data terdistribusi secara normal dan homogen sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik dengan menggunakan uji *Two-way Anova*. Rangkuman hasil uji *Two way Anova* dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Diagram batang rata-rata jumlah sel fibroblas pada jaringan gingiva tikus wistar yang diinduksi periodontitis pada kelompok perlakuan

Tabel 2. Rangkuman hasil uji *Two-way Anova* jumlah sel fibroblas

Source	F	Sig
Hari	3461,4	0,00*
Kelompok	3498,7	0,00*
Kelompok-hari	245,07	0,00*

Keterangan: -: menunjukkan interaksi

F: nilai F hitung

* = berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 3. Hasil uji LSD antar kelompok perlakuan pada hari ke-1, 3, 5 dan ke-7

Hari ke-	Mean difference	Sig.
1	15,16	0,00*
3	15,16	0,00*
5	23,83	0,00*
7	31,25	0,00*

Keterangan: * = berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Hasil *Two-way anova* Tabel 2 menunjukkan perbedaan bermakna rata-rata jumlah fibroblas pada masing-masing hari pengamatan, kelompok perlakuan dan interaksi antara hari pengamatan dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Hal ini berarti bahwa hari pengamatan, kelompok perlakuan dan interaksi antara hari pengamatan dengan kelompok perlakuan berpengaruh signifikan terhadap jumlah sel fibroblas. Oleh karena itu perlu dilakukan uji lanjutan untuk mengetahui kombinasi mana yang berbeda secara bermakna hasil uji LSD dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa antara kelompok kontrol negatif (saline), kontrol positif (ibuprofen), ekstrak kulit manggis 30 dan 60 mg/kg BB terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada semua hari pengamatan (hari ke-1, 3, 5 dan ke-7).

PEMBAHASAN

Penyembuhan periodontitis merupakan proses kompleks dengan melibatkan berbagai faktor baik internal maupun eksternal. Pada prinsipnya proses penyembuhan periodontitis sama dengan penyembuhan luka. Pada 24 jam pertama setelah terjadi inflamasi terjadi peningkatan sel jaringan ikat yang baru terutama angioblas tepat di bawah lapisan daerah yang mengalami peradangan. Setelah proses inflamasi berkurang, dilanjutkan dengan proses fibroplasia tahap awal yaitu migrasi dan proliferasi fibroblas

di daerah jejas. Pada hari ke-3, sejumlah fibroblas muda terlokalisasi pada daerah jejas. Fibroblas dalam jaringan berpindah dari tepi luka sepanjang benang-benang fibrin di luka. Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai relatif awal pada proses penyembuhan yaitu pada hari ke-3-5 dan berlanjut terus sampai beberapa minggu tergantung ukuran luka. Sintesis kolagen oleh fibroblas mencapai puncaknya pada hari ke-5 sampai hari ke-7. Selanjutnya proses penyembuhan memasuki fase remodeling pada hari ke-14.^{9,10}

Hasil penelitian menunjukkan jumlah sel fibroblas yang terbanyak terdapat pada kelompok ekstrak kulit manggis 60 dan 30 mg/kg BB dibandingkan kelompok kontrol positif maupun kelompok kontrol negatif. Jumlah sel fibroblas semakin bertambah banyak dengan bertambahnya hari pengamatan dengan jumlah tertinggi pada hari ketujuh. Hal ini sesuai dengan mekanisme penyembuhan bahwa sintesis kolagen oleh sel fibroblas mencapai puncaknya pada hari ke-5 dan ke-7.

Proliferasi sel fibroblas tertinggi pada kelompok ekstrak kulit manggis dibandingkan kelompok ibuprofen. Hal ini disebabkan oleh kandungan dari kulit manggis sebagai antiinflamasi. Efek antiinflamasi ini pada ekstrak kulit buah manggis ini diperkirakan berasal dari kandungan xanthone yang ada dalam kulit manggis.^{11,12} Xanthone ini berperan dalam menghambat proses inflamasi dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase dan lipooksigenase. Hambatan kerja pada kedua jenis enzim ini akan mengakibatkan pelepasan prostaglandin, prostasiklin, tromboksan dan leukotrin juga berkurang sehingga akan menekan proses inflamasi sehingga proses penyembuhan dapat cepat berlangsung yang ditandai dengan peningkatan proliferasi sel fibroblas.¹³

Penelitian lain yang mendukung adanya efek antiinflamasi dari ekstrak kulit manggis adalah penelitian⁴ yang menunjukkan secara *in vitro* kandungan kulit buah manggis yaitu gamma mangostin mampu menghambat sintesis prostaglandin E2 dan siklooksigenase pada sel glioma tikus. Selain itu, kemampuan ekstrak kulit manggis mampu menurunkan infiltrasi sel makrofag mungkin disebabkan kerja dari kulit manggis yang mampu menghambat sintesis IL-1 dan TNF- α , sehingga menghambat terjadinya metabolisme asam arakhidonat, peningkatan permeabilitas endotelium serta migrasi leukosit.

Hal ini juga didukung hasil penelitian¹⁴ yang menunjukkan ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kerja Interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF- α) pada tikus yang diberi diet kolesterol. Interleukin-1 dan TNF- α ini merupakan sitokin pro inflamasi yang berperan dalam proses inflamasi. Penurunan jumlah kedua mediator ini akan menurunkan infiltrasi sel inflamasi yang nantinya akan mempercepat proses penyembuhan.

Kandungan lain dari kulit buah manggis yang berperan sebagai antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol terbesar yang terdapat pada tumbuhan hijau. Mekanisme flavonoid mampu menurunkan proses inflamasi yaitu dengan jalan menghambat kerja dari enzim siklooksigenase dengan menghambat pelepasan asam arakhidonat, sekresi enzim lisosim dari sel neutrofil. Flavonoid menghambat kerja enzim siklooksigenase secara *irreversible* sehingga sintesis prostaglandin terutama prostaglandin E2 (PGE2) akan terhambat, sehingga proses inflamasi akan mereda. Dengan meredanya proses inflamasi akan mempercepat proses penyembuhan sehingga proliferasi sel fibroblas akan meningkat.²

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis mampu meningkatkan jumlah sel fibroblas gingiva pada tikus wistar jantan yang diinduksi periodontitis

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Pathologic Basis of Disease. 8th ed. New York: Elsevier; 2006. p. 30-6.
2. Sabir A. Pemanfaatan Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. Majalah Kedokteran Gigi (Dental Journal Edisi Khusus temu Ilmiah Nasional III): 2003. 38(3): 135-41.
3. Nugroho, A.E., 2011, *Manggis (Garcinia mangostana L.)*: Dari Kulit Buah yang Terbuang Hingga Menjadi Kandidat Suatu Obat, Jogjakarta: Farmasi UGM.
4. Nakatani K, Yamakuni T, Kondo N, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Inoue H, Ohizumi Y. Gamma mangostin Inhibitor kB Kinase Activity and Decreases Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Gen Expression in C6 Rat Glioma Cells. J. Mol. Pharmacol. 2004: 662-67.

5. Saunders. Sabiston textbook of Surgery: The Biologic basic of Modern surgical Practice. Canada: Elsevier. 2008.
6. Cotran RS, Kumar V, Collin T. Cellular Pathology I: Cell injury and cell death. In: *Pathologic Basis of Disease*. 6th Edition. WB Saunders: Philadelphia. 1999.
7. Mulawarmanti D. Fungsi Arginin Dalam Proses penyembuhan Luka di Jaringan Rongga Mulut. *Majalah kedokteran gigi*. 2005(IV): 175–178.
8. Miller AL dan Mackay. Nutritional Support for Wound healing. *Alternative Medicine review*. 2003; 8(4): 359–377.
9. Vinay, kumar, Abul K, Abbas, Nelson fausto, Jon Aster. *Tissue Renewal, Regeneration and Repair*. Elsevier Inc. 2012.
10. Saito HM, bernabe EF, Okamoto T, Murata SS, hamatal MM, Sundefeld MM. Evaluation of Tissue Responses to Periodontal Dressings: Histological Study In Tooth Sockets of Rats. *Journal Apllied Oral Sci*. 2008; 16(3): 219–225.
11. Shabella R. *Terapi Kulit manggis*. Klaten: Galmas Publisher. 2011.
12. Chin YW, Jung HA, Chai H, Keller WJ, Kinghorn AD: Xanthones with Quinone Reductase-Inducing Activity from The Fruits of *Garcinia Mangostana* (Mangosteen). *Phytochem*. 2008; 69: 754–8.
13. Gokaraju GR, Golakoti T, Chrravuri V, Bhupathiraju K. A New Nutraceutical Composition from *Garcinia Mangostana*. 2009.
14. Sargowo D, Seniorita A, Widodo A: *Peranan Ekstrak Kulit Manggis Dalam Penurunan Kadar TNF- α dan IL-1 pada Dislipidemia*. Universitas Brawijaya Press, Malang; 2010.