

## Potensi Ekstrak Biji Kakao pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus

(Potential Traumatic Ulcers Healing of Cocoa Seed Extract)

Stefani Silvia Diany Asmara<sup>1</sup>, Nuzul Hikmah<sup>2</sup>, Afik Kurniawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

<sup>2</sup>Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kedokteran Gigi Dasar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

**Korespondensi:** Stefani Silvia Diany Asmara. Email: veronikastefani@gmail.com

### ABSTRACT

**Background:** Ulcer is a pathological condition in tissues or organs that undergo surface excavation due to necrotic tissue exfoliation. One of ulcer etiology is trauma. The ulcer caused by trauma is called traumatic ulcer. The prevalence of traumatic ulcer in Indonesia is quite high about 6.5% of 766 patients. Traumatic ulcer is always related to the wound healing process. Treatment of traumatic ulcers usually uses immunosuppressive, anti-inflammatory, and corticosteroid drugs. This treatment can frequent trigger side effects to patient. Otherwise the price of treatment is quite expensive. Cocoa beans have chemical components such as flavonoids, epicatechins, catechins, theobromins, and caffeine. These components are assumed to have potential effect in the wound healing process. **Objective:** The aim of this study was to determine the potential cocoa seed extract as an alternative remedy for the traumatic ulcers. **Conclusion:** The chemical component cocoa beans extract indicated affect on traumatic ulcers healing. Therefore, in the future this plant medicine can be used as an alternative remedy for the traumatic ulcers. This treatment will be notably expected to have high efficacy and low side effects.

**Keyword:** Cocoa seed extract, healing, traumatic ulcers.

### Pendahuluan

Lesi yang sering dijumpai pada mukosa rongga mulut salah satunya adalah ulkus traumatik. Ulkus traumatik adalah ulkus pada rongga mulut yang disebabkan karena trauma. Gambaran klinis ulkus traumatik adalah lesi pada mukosa rongga mulut yang berbentuk oval, tepinya berwarna merah dan bagian tengahnya berwarna abu-abu kekuningan.<sup>1</sup>

Prevalensi ulkus traumatik dari beberapa negara antara lain seperti di Thailand 13,2%, Malaysia 12,4%, Spanyol 7,1%, Denmark 4,4%, dan Chili 3,4%.<sup>2</sup> Prevalensi ulkus traumatik di Indonesia berdasarkan penelitian tentang jumlah pasien yang dirawat di Klinik Penyakit Mulut Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Jember pada bulan Maret sampai

November 2016 yaitu sebesar 6,5 % dari 766 pasien.<sup>3</sup>

Proses penyembuhan luka pada dasarnya dibagi menjadi empat fase yaitu hemostatik, inflamasi, proliferasi dan maturasi/remodeling.<sup>4</sup> Keempat fase ini juga akan terlibat dalam proses penyembuhan ulkus traumatik.

Penatalaksanaan ulkustraumatik biasanya dilakukan dengan pemberian obat topikal yaitu golongan antiinflamasi steroid, analgesik, anestetikum, dan obat kumur yang mengandung antibiotik.<sup>5,6</sup> Salah satu obat yang sering digunakan untuk ulkus traumatik adalah golongan kortikosteroid, namun obat ini memiliki efek samping yaitu dapat menyebabkan bengkak, iritasi, rasa gatal, kering, kemerahan, dan rasa

terbakar pada daerah yang diobatidan harganya relatif mahal.<sup>6</sup> Olehkarena itu, perlu dicari bahan alternatif lain dari bahan herbal yang memiliki kelebihan yaitu harganya terjangkau oleh masyarakat dan efek sampingnya juga rendah.

Indonesia merupakan produsen kakao terbesar di dunia urutan ketiga.<sup>7</sup> Salah satu komponen penting dalam kakao adalah bijinya. Biji kakao ini memiliki komponen kimia antara lain flavonoid, katekin, epikatekin, theobromin, kafein dan polifenol.<sup>8,9</sup> Senyawa yang ada pada biji kakao memiliki peran masing-masing. Ada yang berfungsi sebagai antiinflamasi, antibakteri, bahkan antioksidan. Artikel ini akan membahas lebih jauh mengenai bagaimana ekstrak biji kakao mempengaruhi proses penyembuhan ulkus traumatik, sehingga di masa datang akan dapat digunakan sebagai obat herbal yang berkhasiat dan memiliki efek sampingnya rendah bagi tubuh manusia.

## Tinjauan Pustaka

### Biji Kakao (*Theobroma cacao L.*)

Biji Kakao (*Theobroma cacao L.*) tersusun dari beberapa bagian, antara lain pulp, kulit biji, kulit ari, dan keping biji.<sup>10</sup> Setiap buah kakao memiliki jumlah biji yang beragam yaitu 20-50 butir per buah. Biji kakao ini dibungkus oleh daging buah (pulpa) yang berwarna putih. Daging buahnya memiliki rasa asam manis, dan mengandung zat penghambat perkecambahan.<sup>11</sup>

Biji kakao (*Theobroma cacao L.*) tersusun dari berbagai komponen yaitu: karbohidrat 15%, pati 6%, gula 1%, dan lainnya (pektin, lendir, dan getah).<sup>12</sup> Komponen lain dari biji kakao adalah air 54,34% dan lemak 30-55%.<sup>10,13</sup> Lemak biji kakao terdiri dari tujuh macam asam lemak yaitu: asam palmitat 24,8%; asam stearat

33%; asam oleat 33,1%; asam linoleat 3,2%; asam arakhidonat 0,8%; asam palmitoleat 0,3%; dan asam miristat 0,2%. Kadar dari asam-asam lemak tersebut beragam dan ditentukan oleh jumlah tanaman, lokasi, jenis tanah, dan musim pemuahan.<sup>12</sup>

Biji kakao (*Theobroma cacao L.*) juga terdiri dari senyawa bioaktif antara lain senyawa polifenol dan senyawa purin. Senyawa polifenol adalah produk metabolisme sekunder dari tanaman kakao. Jumlah kadungan polifenol pada biji kakao sebelum difermentasi sekitar 12-18 %.<sup>14</sup> Senyawa bioaktif lainnya yaitu senyawa purin yang terdiri dari theobromin dan kafein. Kadar theobromin pada biji kakao adalah sebesar 1,5% dan kafein sebesar 0,15%.<sup>12</sup> Theobromin dan kafein ini memiliki efek merangsang, yang menyebabkan peminumnya ketagihan.<sup>10</sup> Efek lain kafein adalah sebagai antioksidan sehingga mampu melindungi tubuh dari efek radikal bebas.<sup>15</sup>

### Ulkus Traumatik

Ulkus merupakan keadaan patologis dimana terjadi kerusakan jaringan mukosa, dimana bagian struktur epitel dapat hilang hingga melebihi membran basal atau bahkan mencapai lamina propia.<sup>16</sup> Sebagian besar ulkus disebabkan oleh trauma mekanik. Ulkus pada mukosa rongga mulut yang berkembang sebagai hasil dari trauma disebut ulkus traumatik.<sup>1</sup> Ulkus traumatik merupakan lesi yang sering terjadi berbentuk soliter, bulat, bagian tengah lesi berwarna abu-abu kekuningan, tepi merah dan tidak ada indurasi.<sup>17</sup> Ulkus traumatik ini sering menyebabkan nyeri, kesulitan bicara, makan bahkan menelan.<sup>18</sup>

Prevalensi ulkus di rongga mulut rata-rata berkisar antara 10-25%.<sup>17</sup> Prevalensi ulkus traumatik dari beberapa negara, antara lain

seperti di Thailand sebesar 13,2%, Malaysia 12,4%, Spanyol 7,1%, Denmark 4,4%, dan Chile 3,4%.<sup>2</sup> Data prevalensi ulkus traumatik di Klinik Oral Medicine Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember sebesar 6,5 % dari 766 pasien. Data tersebut diambil dari hasil anamnesa, pemeriksaan klinis, dan pencatatan data pasien pada bulan Maret 2016-Nopember 2016.<sup>3</sup>

Etiologi terjadinya ulkus traumatik disebabkan oleh trauma. Trauma dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu trauma fisik atau mekanik, kimiawi maupun termal. Trauma fisik biasanya disebabkan oleh gigi yang malposisi, kontak dengan permukaan tajam gigi yang patah, atau protesa yang kurang tepat. Trauma kimia dapat disebabkan oleh bahan kedokteran gigi seperti obat kumur berkadar alkohol tinggi, eugenol atau fenol. Sedangkan trauma termal disebabkan karena luka bakar akibat makanan dan minuman yang terlalu panas, serta umumnya terjadi pada palatum.<sup>19</sup>

Ulkus traumatik diawali dengan adanya trauma yang mengenai mukosa rongga mulut. Proses menjadi ulkus yang berasal dari trauma di rongga mulut dipengaruhi oleh tingkat kerentanan mukosa mulut seseorang, banyaknya frekuensi paparan trauma, dan luas jaringan yang terlibat.<sup>1,19</sup> Selain itu juga ada beberapa penyebab terjadinya ulkus yang berasal dari trauma yaitu seperti fraktur, malposisi atau malformasi gigi, serta faktor sistemik seperti keadaan hormon yang tidak seimbang.<sup>20,21</sup> Saat terjadi ulkus traumatic, epitel rongga mulut akan mempertahankan integritas struktural melalui proses regenerasi yang terus menerus. Prosesnya dengan cara sel-sel yang melakukan pembelahan mitosis akan bermigrasi

ke permukaan dan menggantikan sel yang terluka.<sup>22</sup> Bila pembaharuan sel berlangsung cepat maka penyembuhan luka akan terjadi dengan cepat pula.<sup>23</sup>

## Proses penyembuhan luka

Proses penyembuhan luka adalah suatu proses transisi yang merupakan proses yang sangat kompleks dalam fisiologis manusia melibatkan berbagai rangkaian reaksi antara sel dengan mediator.<sup>24</sup> Pada prinsipnya kulit dan mukosa rongga mulut memiliki fungsi utama untuk melindungi jaringan dibawahnya dan sebagai gerbang utama masuknya agen toksik. Mekanisme penyembuhan luka sangat kompleks karena melibatkan jaringan ikat, matriks ekstraseluler, sel inflamasi dan leukosit yang prosesnya terbagi atas 4 tahapan, yaitu:

- 1) Fase hemostatis. Pada fase ini akan terjadi kerusakan dan perdarahan pada jaringan yang terluka. Selanjutnya, akan terjadi deposisi fibrin, agregasi trombosit, dan koagulasi untuk membentuk bekuan darah. Bekuan darah akan membentuk *barier* hemostatis yang digunakan untuk menyatukan tepi luka dan sebagai pelindung jaringan dari paparan. Bekuan darah tersebut juga akan membentuk jalan sementara untuk migrasi sel-sel reparatif. Bekuan darah dalam rongga mulut dipengaruhi aliran saliva dan lingkungan yang lembab, maka bentuknya adalah lunak dan mudah hilang. Setelah beberapa menit pasca luka akan terjadi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Hal ini memungkinkan protein plasma meningkat ke daerah luka dan merangsang migrasi leukosit. Pada saat itu juga mikroorganisme, toksin, dan antigen akan mudah masuk ke

jaringan mukosa yang terluka dan merangsang respon inflamasi.<sup>25</sup>

- 2) Fase inflamasi atau fase *inisial (lag phase)*. Fase ini berlangsung sampai hari ke-5. Sel utama yang terlibat dalam fase inflamasi antara lain leukosit polimorfonuklear, leukosit mononuklear (makrofag, sel fagosit, dan limfosit), dan sel mast. Pada fase inflamasi, leukosit polimorfonuklear terutama neutrofil, merupakan sel inflamasi pertama yang datang ketika terjadi cedera/luka. Mereka aktif sebagai respons untuk rangsangan fagositik atau dengan mengikat mediator kemotaktik, kompleks antibodi antigen terhadap reseptor spesifik pada membran sel, dan komponen sistem pelengkap. Neutrofil memiliki rentang hidup yang pendek maksimal  $\pm 24$  jam dan tidak mengganggu proses perbaikan makrofag dan mononuklear lainnya. Infiltrasi makrofag ke daerah luka dimediasi oleh berbagai faktor kemotaksis yang dilepaskan oleh trombosit pada bekuan fibrin, keratinosit pada margin luka, fibroblas, dan leukosit yang menghasilkan respons seluler, humoral dan fagositosis komponen jaringan yang rusak. Trombosit juga melepaskan banyak faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin. Mediator yang mudah larut ini sangat penting untuk tahap selanjutnya dari perbaikan luka yang melibatkan perekrutan dan diferensiasi sel serta dimulainya pembangunan kembali jaringan yang rusak. Makrofag adalah sumber utama sitokin yang terlibat dalam kemotaksis limfosit dan kemudian merupakan subset leukosit yang paling menonjol pada luka. Tidak adanya makrofag, fibroblas lebih sedikit

distimulasi selama penyembuhan, sehingga penyembuhannya lebih lambat. Oleh sebab itu, makrofag memiliki fungsi penting selain sebagai sel inflamasi, sel ini juga mempengaruhi proses penyembuhan luka lewat pembentukan fibroblas. Sel yang tidak kalah penting sebagai sumber mediator proinflamasi dan sitokin yang dapat meningkatkan peradangan pada perubahan vaskular adalah sel mast.<sup>25</sup>

- 3) Fase reparatif atau proliferasi. Fase reparatif atau proliferasi ini terjadi setelah fase inflamasi mereda, ditandai dengan regenerasi jaringan epitel dan kemudian jaringan ikat. Kerusakan epitelium menyebabkan mobilisasi dan migrasi sel epitel pada celah luka. Sel kehilangan keterikatan satu sama lain dan jaringan ikat dalam waktu 24 jam setelah luka dan secara histologis terjadi pelebaran interselular. Dua puluh empat sampai 48 jam setelah terjadi luka, terjadi pembelahan sel di epitel basal dan mulai bermigrasi secara lateral di bawah gumpalan atau koagulum. Peningkatan pembelahan sel ini menyebabkan stratifikasi dan diferensiasi, membangun kembali jaringan epitel normal. Sedangkan untuk jaringan ikat yang terluka awalnya terdiri dari fibrin, jaringan nekrotik, dan infiltrasi sel inflamasi akut. Dalam waktu 24 jam, fibroblas akan bermigrasi dan berkembang biak dalam penyembuhan jaringan. Fibroblas yang terlibat dalam perbaikan luka berasal dari dua sumber yang pertama dari fibroblas yang tidak rusak pada pinggiran luka dan dari jaringan ikat yang tidak berdiferensiasi (sel mesenkim).<sup>25</sup> Selanjutnya, terjadi

pembentukan jaringan granulasi yang terdiri dari sel-sel fibroblas, serat kolagen, deposit sel-sel radang, kapiler baru hasil angiogenesis. Terjadi penciutan luka akibat kontraksi serat-serat kolagen yang mempertautkan tepi luka. Semua proses ini berhenti apabila semua permukaan telah tertutup oleh epitel.<sup>26</sup>

- 4) Fase *remodeling* atau maturasi. Fase *remodeling* atau maturasi merupakan tahap akhir proses penyembuhan luka yang dapat memerlukan waktu lebih dari 1 tahun, bergantung pada kedalaman dan luasnya luka terutama luka pada kulit. Jaringan parut kolagen terus melakukan reorganisasi dan akan menguat setelah beberapa bulan. Fase ini dimulai pada minggu ke-3 setelah perlukaan (Gambar 1).<sup>25</sup> Tujuan dari fase maturasi adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh darah mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Fase *remodeling* pada jaringan mukosa rongga mulut tidak akan membentuk jaringan parut dikarenakan jenis fibroblas yang dihasilkan berbeda dengan jaringan pada kulit. Berikut merupakan ringkasan sederhana perbaikan luka yang terjadi di rongga mulut (Gambar 2).<sup>25</sup>

## Pembahasan

Senyawa bioaktif yang terkandung pada biji kakao antara lain flavonoid, katekin, epikatekin, theobromin, kafein, dan polifenol.

Senyawa bioaktif flavonoid dan katekin pada biji kakao berfungsi sebagai antioksidan dan antibakteri, sedangkan polifenol berfungsi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Untuk kafein dan epikatekin memiliki efek antioksidan, sedangkan theobromin memiliki efek antimikroba.<sup>9,15</sup>

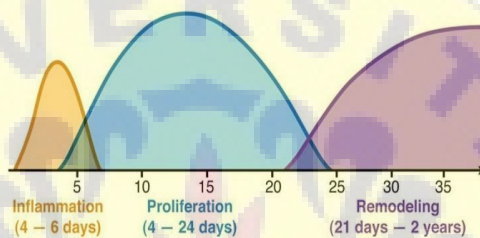
Semua komponen bioaktif pada biji kakao terlibat pada proses penyembuhan luka pada ulkus traumatik. Flavonoid merupakan zat yang berfungsi sebagai antioksidan akan mempercepat fase inflamasi dengan cara menangkap radikal bebas dan mencegah reaksi oksidasi dengan meningkatkan aktifitas enzim *Superoxide dismutase (SOD)* dan *glutathion transferase*. Selain itu flavonoid juga dapat merangsang sel-sel seperti makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin seperti *epidermal growth factor (EGF)*, *transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )*, *interleukin 1 (IL-1)*, *interleukin 4 (IL-4)*, *interleukin 8 (IL-8)*. TGF- $\beta$  dan EGF memiliki peran untuk menginduksi proliferasi dan migrasi fibroblas dan menginduksi fibroblas dalam produksi matriks ekstra seluler. IL-1, IL-4 dan IL-8 berfungsi menginduksi proses kemotaksis fibroblas dan keratinosit, mengaktifasi proliferasi fibroblas, menginduksi sintesa kolagen dan proteoglikan, mengaktifasi makrofag untuk memulai proses kemotaksis, menginduksi marginasi dan maturasi keratinosit.<sup>28</sup>

Untuk mekanisme polifenol sebagai antiinflamasi yaitu dengan menghambat lipooksigenase, yang berkaitan erat dengan mekanisme terjadinya inflamasi.<sup>29</sup> Terhambatnya jalur lipooksigenase akan menyebabkan penurunan sel inflamasi yang ditandai dengan penurunan jumlah sel radang secara mikroskopis pada area lesi.<sup>30</sup> Pengurangan sel-sel inflamasi ini akan menyebabkan sitokin yang

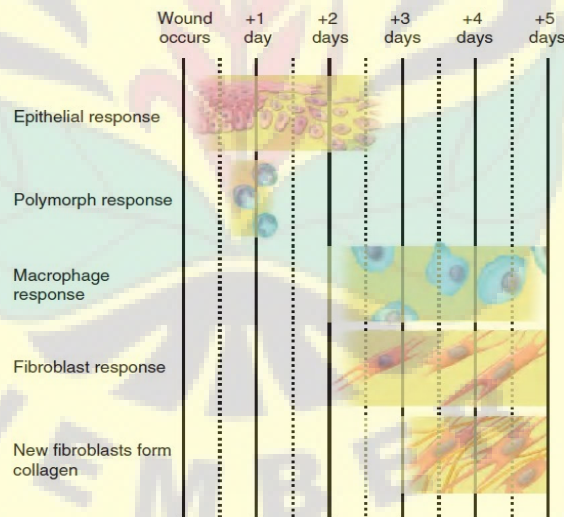
dihasilkan juga berkurang sehingga radikal bebas yang dilepaskan oleh sitokin mengalami penurunan. Keadaan ini dapat menyebabkan jumlah aktivitas sintesis radikal bebas menurun dan aktivitas fibroblas dalam mensintesis kolagen akan segera terjadi.<sup>31</sup> Sehingga proses penyembuhan ulkus traumatik akan segera terjadi.

Katekin adalah senyawa yang memiliki antioksidan yang tinggi. Mekanisme katekin sebagai

antioksidan pada saat penyembuhan luka adalah dengan memotong reaksi berantai radikal bebas dengan cara mengikat zat besi (Fe).<sup>32</sup> Kafein sendiri sebagai antioksidan dapat meredam radikal bebas dengan cara memutus reaksi oksidasi berantai pembentukan radikal bebas.<sup>35</sup> Untuk mekanisme theobromin sebagai antimikroba adalah dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri.<sup>34</sup>



Gambar 1. Grafik Penyembuhan Luka <sup>27</sup>



Gambar 2. Skema Perbaikan Luka yang Terjadi di Rongga Mulut <sup>25</sup>

## Kesimpulan

Senyawa kimia yang ada pada biji kakao mempunyai peran penting dalam penyembuhan ulkus traumatik karena sifat antioksidan dan antiinflamasi yang membantu pada fase inflamasi. Biji kakao ini juga memiliki sifat antibakteri maupun antimikroba yang dapat membantu pada proses penyembuhan luka fase hemostatis, karena pada fase itu rentan sekali agen toksik masuk ke jaringan atau mukosa yang terluka. Oleh sebab itu, kandungan pada biji kakao mempunyai efek potensial pada penyembuhan ulkus traumatikus.

## Daftar Pustaka

1. Langlais RP, Miller CS, Gehrig JSN. Atlas berwarna lesi mulut yang sering ditemukan. Edisi IV. Jakarta: EGC; 2015. p.10,172.
2. Anura A. Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. *Jurnal OHDM*. 2014; 13(2): 254-259.
3. Setyowati DI, Dewi LR, Prihanti AM. Insiden recurrent aphthous stomatitis dengan riwayat keluarga di Klinik Oral Medicine Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. *Prosiding the 4th Dentistry Scientific Meeting of Jember*. Jember University Press; 2017. p. 75-83.
4. Lee dan Grossman. Complications in foot and ankle surgery: management strategies. *Springer International* 2008; 4: 55-56.
5. Nurdiana JM. Penatalaksanaan stomatitis aftosa rekuren mayor dengan infeksi sekunder *Jurnal Dentofasial*. 2011; 10(44): 42-46.
6. Budi DT. Efek salep ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dibandingkan dengan triamcinolone acetone 0,1 % terhadap proses penyembuhan luka sayat mukosa rongga mulut tikus wistar jantan secara histopatologi. Skripsi. Bandung: Fakultas Kedokteran Gigi Kristen Maranatha; 2017.
7. Rukmana HR dan Yudirachman HH. Untung selangit dari agribisnis kakao. Yogyakarta: Lily Publisher; 2016. p.1-30.
8. Etherthon PMK dan Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Lipidology*. 2002; 13: 41-49.
9. Kayaputri IL, Sumanti DM, Djali M, Indiarso R, Dewi DL. Kajian fitokimia ekstrak kulit biji kakao (*Theobroma Cocoa* L.). *Chimica et Natura*. 2014; 2(1): 83-90.
10. Mahdiyah. Rekreasi masak dengan si kecil. Jakarta: Penerbit Republika. 2003.
11. Pusat Penelitian Kopi dan Kakao Indonesia. Buku pintar budi daya kakao. Jakarta: AgroMedia Pustaka. 2010.
12. Susanto FX. Tanaman kakao budidaya dan pengolahan hasil. Yogyakarta: Kanisius. 2011.
13. Winarno FG. Pangan, gizi, teknologi dan konsumsi. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama. 1993.
14. Towaha J. Kandungan senyawa polifenol pada biji kakao. *Jurnal SIRINOV*. 2014; 2(1): 1-16.
15. Fadlil PNI, Ermawati T, Hikmah N. Pengaruh pemberian gel ekstrak biji kopi robusta (*Coffea robusta*) terhadap ketebalan epitel gingiva model tikus periodontitis yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*. *Prosiding The 3th Dentistry Scientific Meeting of Jember*. 18 Maret 2016. Jember University Press. 2016. p. 102-110.
16. Mendrofa AN, Karsini SI, Mulawarmanti D. Ekstrak daun mangrove (*A. marina*) mempercepat kesembuhan ulkus traumatikus. *Jurnal Dentofasial*. 2015; 14(1): 11-14.

17. Cawson RA dan Odel EW. Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine. Edisi VII. London: Elsevier Science Limited. 2002.
18. Karina A, Revianti S, Karsini IS. Khasiat ekstrak Sargassum sp. terhadap kepadatan kolagen pada proses penyembuhan ulkus traumatik. Jurnal Kedokteran Gigi Denta. 2014; 8(1): 34-42.
19. Greenberg MS, Glick M, Ship JA. Burket's oral medicine, Edisi XI. Hamilton: Bc Dekker Inc. 2008.
20. Apriansari ML. The management of chronic traumatic ulcer in oral cavity. Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi). 2012; 45(2): 68-72.
21. Yogasedana MA, Mariati NW, Leman MA. Angka kejadian stomatitis apthosa rekuren (SAR) ditinjau dari faktor etiologi di RSGMP FK UNSRA tahun 2014. Jurnal e-GiGi (eG). 2015; 3(2): 278-284.
22. Kuroki S, Yokoo S, Terashi H, Hasegawa M, Komori T. Epithelization in oral mucous wound healing in TERS of energy metabolism. Kobe J. Med. Scu. 209; 55(2): 5-15.
23. Sunarjo L, Salikun, Rimbyastuti H. Peranan pasta manggis terhadap kesembuhan ulkus akibat luka gores (Pemeriksaan Histo Patologi Anatomi). Jurnal Riset Kesehatan. 2015; 4(2): 779-785.
24. Prasetyono TOH. General concept of wound healing, revisited. Med. J Indonesia. 2009; 18(3): 206-214.
25. Nanci A. Ten cate's oral histology. Edisi VIII. St Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2012. p.12-341.
26. Bisono. Petunjuk praktis operasi kecil. Jakarta: EGC; 2002. p. 15-16.
27. Swezey L. Phases of wound healing-part 1. 2014. <http://woundeducators.com/phases-of-wound-healing/>. Diakses pada tanggal 31 Oktober 2017.
28. Fuadi MI, Elfiah U, Misnawi. Jumlah fibroblas pada luka bakar derajat II pada fikus dengan pemberian gel ekstrak etanol biji kakao dan silver Sulfadiazine. e-Jurnal Pustaka Kesehatan. 2015; 3(2):245-248.
29. Robinson T. Kandungan organik tumbuhan tinggi. Terjemahan: Kosasih P. Bandung: Institut Teknologi Bandung; 1991. p. 192.
30. Prasetyo S, Wahyukundari MA, Harmono H. Potensi penambahan ekstrak kulit buah kakao (*Theobroma cacao L.*) pada periodontal dressing terhadap jumlah sel makrofag pada luka gingiva kelinci. Unej Jurnal. 2012; 1(1): 1-4.
31. Izzuddin AFA dan Nurkesuma A. The potensional of cocoa (*Theobroma cacao L.*) pods extract in periodontal dressing to rabbit ginggival wound healing. Scientific Cooperations Medical Workshop 2015; 1-15.
32. Lingga L. The healing power of anti-oxidant. Jakarta: PT. Gramedia; 2012. p. 5-287.
33. Handayani V, Ahmad AR, Sudir M. Uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol bunga dan daun patikala (*Etilingera elatior* (Jack) R. M. Sm) menggunakan metode DPPH. Pharm Sci Res. 2014;1(2):86-93.
34. Kurniawan B dan Aryana WF. Binahong as inhibitor of *Escherichia coli* growth. J. Majory. 2015;4(4):100-104.