

Efektivitas Gel Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) terhadap Penyembuhan Ulser Pada Tikus Wistar

(The Effectiveness of Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius* Roxb.) Leaf Extract Gel on Ulcer Healing in Wistar Rats)

Mahardiani Dwi Astanti¹, Pujiana Endah Lestari², Iin Eliana Triwahyuni³

¹ Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

² Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

³ Bagian Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstrak

Ulser merupakan lesi yang sering dijumpai pada rongga mulut yang menyebabkan penderita merasa tidak nyaman, sakit, sulit berbicara dan sulit makan. Saat ini bahan herbal banyak digunakan sebagai pilihan obat alternatif selain obat yang ada di pasaran. Daun pandan wangi memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, saponin, dan polifenol yang memiliki kemampuan antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan, sehingga memungkinkan penyembuhan ulser lebih cepat. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak daun pandan wangi terhadap penyembuhan ulser dan mengetahui konsentrasi yang efektif dalam penyembuhan ulser. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus wistar dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif dengan pemberian gel CMC-Na, kontrol positif dengan aloclair gel, gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 25%, 50%, dan 75%. Masing-masing tikus dibuat ulser dengan cara memanaskan amalgam stopper di atas api bunsen selama 30 detik, disentuh ke mukosa bukal kiri selama 1 detik dan di tunggu 2x24 jam hingga terbentuk ulser. Pemberian gel setiap hari pada pagi dan sore, serta pengukuran diameter ulser dilakukan setiap hari. Hasil penelitian menunjukkan waktu penyembuhan dan penurunan diameter ulser lebih cepat gel ekstrak daun pandan wangi daripada kontrol negatif. Rata-rata hari sembuh kontrol negatif selama 9,8 hari, kontrol positif 8 hari, gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 25% selama 8,6 hari, konsentrasi 50% selama 8 hari dan konsentrasi 75% selama 6,8 hari. Gel ekstrak daun pandan wangi dapat mempercepat penyembuhan ulser dan konsentrasi 75% adalah yang paling efektif.

Kata kunci: diameter ulser, gel ekstrak daun pandan wangi, waktu penyembuhan, ulser

Abstract

Ulcer is a lesion that is often found in the oral cavity that causes discomfort, pain, difficulty speaking and difficulty eating. Nowadays, herbal ingredients are widely used as alternative medicine choice besides drugs on the market. Pandan leaf contains flavonoids, alkaloids, saponins, and polyphenols which have antiinflammatory, antibacterial, and antioxidant abilities, allowing faster healing of ulcers. Purpose of this study was to determine the effect of pandanus leaf extract gel on healing ulcers and determine the most effective concentration in healing ulcers. This study used 25 Wistar rats divided into 5 groups, which were applied CMC-Na gel, aloclair gel, 25%, 50% dan 75% pandan wangi leaf extract gel. Each rat was made ulcer by heating the stopper amalgam on the bunsen fire for 30 seconds, then touching to the left buccal mucosa for 1 second, and waiting for 2x24 hours to form an ulcer. Giving the gel every morning and evening and measure the diameter of ulcers every day. This study showed healing time and decrease ulcer diameter pandanus leaf extract gel faster than negative control. The average recovery day was negative control for 9.8 days, positive control for 8 days, pandanus leaf extract gel concentration 25% for 8.6 days, concentration 50% for 8 days, and concentration 75% for 6.8 days. Pandan leaf extract gel accelerated ulcer healing and 75% concentration is the most effective.

Keywords: ulcers diameter, pandanus leaf extract gel, healings time, ulcer

Korespondensi (Correspondence) : Mahardiani Dwi Astanti, Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Alamat: Jalan Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto, Jember, Jawa Timur. Email: astimahar@gmail.com

Ulser merupakan kerusakan lokal dengan bentuk cekung pada permukaan suatu jaringan atau organ yang ditimbulkan oleh pengelupasan jaringan inflamasi yang nekrosis.¹ Penyebab ulser berbagai macam yaitu trauma, infeksi bakteri, virus, defisiensi nutrisi, gangguan autoimun dan sebagainya. Lesi ulserasi yang banyak muncul yaitu *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS) dan lebih mungkin menyerang pada masa dewasa awal dengan kecenderungan lebih sering pada wanita daripada pria (3:1). Secara klinis ulser yang berbentuk bulat, tunggal atau multipel, diameter bervariasi, berpusat putih, kemerahan di tepi, dan nyeri.^{2,3} Ulser menjadi salah satu alasan mengapa pasien datang berobat ke dokter gigi. Angka kejadian ulser

pada rongga mulut sebesar 41,08% dari 2945 pasien di Jordania.⁴ Tidak banyak penelitian yang membahas tentang angka kejadian penyakit ini Indonesia, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Damanta pada mahasiswa Program Studi Kedokteran Gigi Sam Ratulangi menyebutkan jika prevalensi *Recurrent Aphthous Ulcerative* (RAU) sebesar 68,2%,⁵ dan data penelitian yang dilakukan oleh Sulistiani pada tahun 2014 di klinik penyakit mulut RSGM Universitas Jember dari 1037 pasien terdapat 146 pasien yang menderita RAU.⁶ Penderita ulser sering mengeluhkan rasa sakit, tidak nyaman ketika berbicara dan kesulitan ketika makan.² Oleh karena itu perlu dilakukan terapi untuk mengurangi rasa sakit yang ditimbulkan.

Umumnya, obat yang sering digunakan sebagai terapi adalah obat topikal dengan kandungan asam hialuronat dan kortikosteroid. Bahan tersebut menyebabkan reaksi hipersensitifitas bagi orang yang alergi terhadap bahan itu, sehingga perlu dicari bahan herbal sebagai alternatif pilihan obat.⁷

Saat ini dikembangkan bahan-bahan herbal untuk pengobatan karena diketahui bahwa bahan herbal memiliki efek samping minimal dengan khasiat yang sama seperti obat yang sudah ada. Pandan wangi merupakan jenis tanaman tropis yang tumbuh subur setiap tahunnya dan mudah dijumpai di pekarangan rumah, di pinggiran sungai dan rawa. Pemanfaatan tanaman ini biasanya sebagai pewarna makanan dan penyedap makanan namun belum banyak digunakan sebagai bahan penyembuhan penyakit. Daun pandan wangi memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin, alkaloid dan polifenol. Senyawa-senyawa tersebut memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan.⁹

Flavonoid diduga mampu sebagai antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase, saponin diduga memiliki kemampuan menyebabkan lisisnya sel bakteri dan mempercepat pembentukan kolagen, Senyawa alkaloid dapat menghambat terjadinya sintesis protein bakteri dan polifenol dapat menangkap radikal bebas yang berlebih.⁹ Penelitian sebelumnya menyatakan efek dari pemberian gel ekstrak daun pandan wangi, dapat mempercepat penyembuhan luka bakar pada punggung kelinci karena memiliki kemampuan untuk menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase, sehingga inflamasi berlangsung lebih cepat.¹⁰ Selain itu, ekstrak daun pandan wangi memiliki sifat antibakteri karena dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.¹¹ Berdasarkan uraian diatas penulis ingin mengetahui pengaruh dan efektivitas gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 25%, 50%, dan 75% terhadap penyembuhan ulser pada tikus wistar.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *experimental laboratoris in vivo*, dengan rancangan penelitian *the post-test only control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan perhitungan besar sampel menggunakan rumus Federer. Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical clearance* No. 822/UN25.8/KEPK/DL/2020 dari komisi etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Bahan yang digunakan yaitu daun pandan wangi yang dipetik yang berwarna hijau segar, tidak layu, tidak ada warna kekuningan maksimal 24 jam sebelum dilakukan pembuatan ekstrak. Kemudian daun diiris kecil-kecil kemudian diangin-anginkan. Kemudian dilakukan penggilingan dan terbentuk serbuk. Serbuk tersebut dimaserasi

dengan pelarut etanol 96%, kemudian disaring dan hasil filtrat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* sehingga mendapatkan ekstrak kental 100%. Ekstrak kental daun pandan wangi dibuat sediaan gel dengan konsentrasi 25%, 50% dan 75%. Gel dibuat dengan mencampurkan CMC-Na 2% dengan ekstrak daun pandan wangi.¹²

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok pemberian gel CMC-Na (KN), pemberian *alocclair gel* (KP), pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 25% (P25), 50% (P50), dan 75% (P75). Sebelum dilakukan perlakuan, semua tikus diadaptasikan selama 7 hari. Semua sampel dilakukan pembuatan ulser dengan cara *amalgam stopper* yang sudah dipanaskan dengan api bunsen selama 30 detik disentuh pada mukosa bukal kiri tikus selama 1 detik, kemudian ditunggu 2x24 jam hingga terbentuk ulser. Tikus diberikan perlakuan pengaplikasian gel hingga sembuh setiap sehari 2 kali. Kemudian diukur diameter ulser menggunakan *plastic filling instrument* yang di letakkan sepanjang ulser kemudian ditandai panjangnya. Hasil tanda tersebut diukur menggunakan jangka sorong digital. Lama waktu penyembuhan dihitung dari hari pertama terbentuknya ulser hingga ulser sembuh.¹³

Data yang dianalisis adalah data waktu penyembuhan dan diameter ulser yang didapatkan di uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan homogenitas menggunakan *Levene Test*, untuk waktu penyembuhan didapatkan hasil tidak normal dan homogen sehingga dilakukan uji *Kruskall-Wallis*. Data hasil diameter ulser dilakukan analisis setiap hari dan didapatkan hasil pada hari ke 1,2,3, dan 6 data normal dan homogen sehingga dilakukan uji *One Way Anova*. Sedangkan untuk hari ke 4,5,7, dan 8 didapatkan hasil tidak normal dan tidak homogen sehingga dilakukan uji *Kruskall-Wallis*. Kemudian jika terdapat perbedaan dilakukan uji lanjutan *Mann-Whitney* setelah uji *Kruskall-Wallis* dan uji LSD setelah uji *One Way Anova*. Selanjutnya, untuk mengetahui efektivitas perlakuan dilakukan perhitungan nilai efektivitas menurut rumus Garmo.

HASIL

Hasil penelitian dilihat dari berkurangnya panjang diameter ulser dan berapa lama ulser sembuh dari masing-masing kelompok. Rata-rata waktu penyembuhan dan penurunan diameter ulser pada masing-masing kelompok yang disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 1. Hasil penelitian dapat dilihat pada Gambar 2, dimana tampak penyembuhan ulser yang ditandai dengan tidak adanya ulser dan tanda-tanda inflamasi.

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan didapatkan hasil seperti pada Tabel 1 dan Gambar 1 dimana waktu penyembuhan

dan penurunan diameter ulser gel ekstrak daun pandan wangi lebih cepat daripada kontrol negatif. Kelompok P75 adalah kelompok yang waktu penyembuhannya tercepat, kemudian kelompok P50 lalu kelompok P25. Kelompok P50 memiliki waktu penyembuhan yang sama dengan kelompok KP dan sedikit berbeda pada penurunan diameter ulser yaitu lebih cepat kelompok KP.

Tabel 1. Efek perlakuan terhadap waktu penyembuhan

Kelompok	Diameter ulser (mm)
KN	9,6 ± 0,55
KP	8 ± 0,70
P25	8,6 ± 0,55
P50	8 ± 1
P75	6,8 ± 0,44

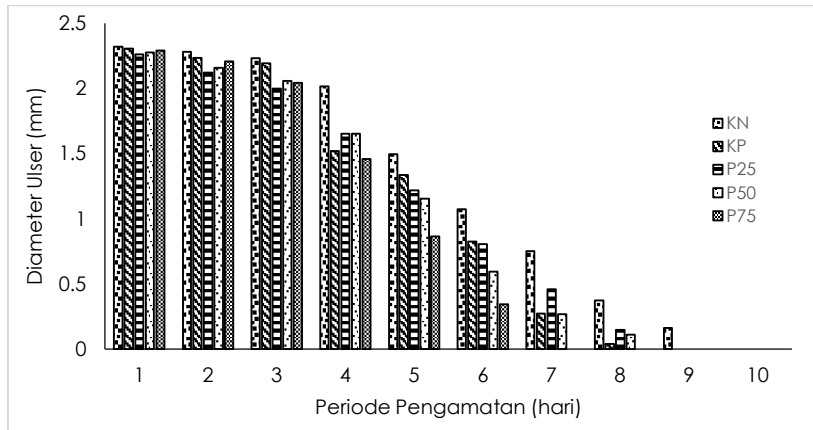
Data yang disajikan merupakan rata-rata dan simpangan baku; KN, kelompok pemberian gel CMC-Na; KP, pemberian aloclair gel; P25, pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 25%; P50, pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 50%; P75, pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 75%

Hasil analisis data waktu penyembuhan ulser menggunakan uji *Kruskal-Wallis* waktu penyembuhan didapatkan hasil nilai signifikansi sebesar 0.271 ($p > 0.05$) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna. Sedangkan untuk diameter ulser hasil analisis per hari disajikan dalam Tabel 2 dan Tabel 3.

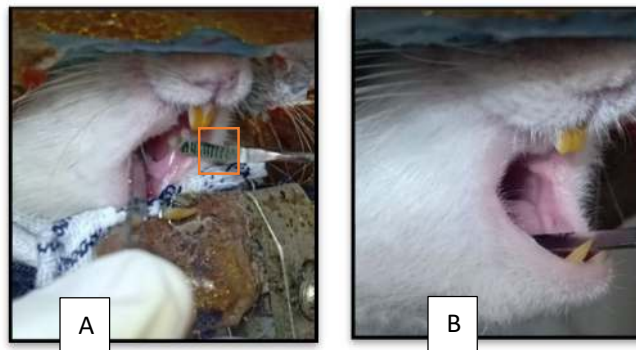
Tabel 2. Ringkasan analisis beda rata-rata diameter ulser dalam kelompok berdasarkan periode pengamatan

Periode Pengamatan	Nilai p
1	0,554 ^a
2	0,034 ^{a*}
3	0,002 ^{a*}
4	0,029 ^{b*}
5	0,029 ^{b*}
6	0,012 ^{a*}
7	0,002 ^{b*}
8	0,015 ^{b*}

Data yang tersaji merupakan nilai p; *, terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$); a, dianalisis dengan analisis anova satu jalur; b, dianalisis dengan analisis kruskal wallis



Gambar 1. Diameter ulser berdasarkan periode pengamatan setelah perlakuan KN, kelompok pemberian gel CMC-Na; KP, pemberian aloclair gel; P25, pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 25%; P50, pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 50%; P75, pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 75%



Gambar 2. Penyembuhan ulser pada pemberian gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 75%
A, pengamatan hari ke-1 (2,29 mm); B, pengamatan hari ke-7 (0 mm)

Hasil yang terdapat pada Tabel 2 dan 3 menunjukkan jika terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) pada semua hari kecuali hari pertama. Kemudian untuk mencari efektivitas dilakukan perhitungan menurut rumus Garmo dan didapatkan hasil pada konsentrasi 25% memiliki nilai efektivitas 0, konsentrasi 50% memiliki nilai efektivitas 0,33 dan konsentrasi 75% memiliki nilai efektivitas 1.

PEMBAHASAN

Berdasarkan analisis uji *Kruskal-Wallis* untuk waktu penyembuhan terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok yang bermakna, serta hasil rata-rata waktu penyembuhan gel ekstrak daun pandan wangi sembuh lebih cepat daripada kontrol negatif. Hal ini dapat dikatakan jika gel ekstrak daun pandan wangi dapat mempercepat proses penyembuhan karena pada ekstrak daun pandan wangi terdapat bahan aktif yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan polifenol dan diduga bahan aktif tersebut mampu mempercepat penyembuhan ulser.¹⁴

Flavonoid di dalam ekstrak daun pandan wangi memiliki kemampuan antiinflamasi dengan cara penghambatan enzim siklooksigenase dan lipooksigenase, penghambatan degranulasi neutrophil, dan penghambatan pelepasan histamine. Penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase dan lipooksigenase menyebabkan sintesis leukotrin dan prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi terhambat. Flavonoid juga menghambat pelepasan histamine dari sel mast. Akibat adanya mekanisme-mekanisme tersebut sehingga dapat meredakan rasa nyeri dan mengurangi gejala inflamasi.^{15,16}

Senyawa saponin bekerja dengan merusak dinding sel bakteri dan pembelahan sel bakteri menjadi terhambat, sehingga sel pada bagian mukosa yang terkena ulser menjadi terlindungi dan meningkatkan viabilitas sel. Selain itu saponin mendorong *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) untuk memproduksi fibroblast serta meningkatkan makrofag untuk bermigrasi ke area luka. Jika fibroblast meningkat, maka reseptor TGF- β yang merupakan faktor pertumbuhan untuk sintesis kolagen juga akan segera memproduksi kolagen. Kolagen merupakan matriks ekstraseluler yang dapat mempercepat pada proses epitelisasi, kolagen baru akan bertumpuk dengan kolagen lama yang ada di dalam matriks ekstraseluler sehingga kolagen menjadi lebih tebal dan penyembuhan ulser semakin cepat. TGF- β juga akan menarik sel-sel inflamasi untuk mengisi celah luka.^{17,14}

Polifenol dan flavonoid memiliki kemampuan antioksidan. Ketika fase inflamasi neutrophil dan makrofag akan mengeluarkan radikal bebas *Reactive Oxygen Species* (ROS), apabila bahan ini berlebih dapat merusak jaringan. ROS berlebih akan menghasilkan

stress oksidatif yang juga memperlama fase inflamasi dan dapat menunda fase proliferasi dalam penyembuhan luka. Oleh karena itu, antioksidan ini dibutuhkan tubuh karena mampu menangkal radikal bebas dan memperbaiki kerusakan sel dan pembuluh darah akibat radikal bebas berlebih.¹⁸ Penelitian Suryani menyatakan uji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH ekstrak daun pandan wangi memiliki nilai EC_{50} 0,90 mg yang artinya memiliki potensi sebagai antioksidan.¹⁹

Alkaloid dan saponin sebagai antibakteri diperlukan dalam penyembuhan luka agar mencegah pertumbuhan mikroorganisme yang dapat masuk pada luka terbuka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat. Alkaloid sebagai antibakteri bekerja dengan cara mengganggu penyusunan peptidoglikan sel bakteri, sehingga dinding sel bakteri tidak dapat terbentuk dan sel bakteri mengalami kematian. Sedangkan saponin bekerja dengan cara meningkatkan permeabilitas sel bakteri sehingga bakteri mengalami lisis. Oleh karena itu, sel pada bagian mukosa menjadi lebih terlindungi dan meningkatnya viabilitas sel.^{20,21}

Hasil analisis penurunan diameter ulser terdapat perbedaan yang bermakna setiap hari, kecuali pada hari pertama hasil tidak signifikan. Hari pertama merupakan saat terbentuknya ulser dan belum diberi perlakuan sehingga panjang diameter ulser tidak terlalu berbeda setiap sampel. Hasil rata-rata penurunan diameter ulser, serta perhitungan rumus efektivitas Garmo²² menunjukkan jika gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 75% lebih efektif daripada kelompok yang lain. Hal ini karena gel daun pandan wangi konsentrasi 75% membawa bahan aktif yang lebih banyak daripada konsentrasi 25% dan 50%.

Gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 75% dibandingkan dengan kelompok kontrol positif memiliki waktu penyembuhan yang lebih cepat. Kandungan ekstrak daun pandan wangi selain memiliki efek antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan yang sama seperti kontrol positif, selain itu juga memiliki aktivitas antijamur. Penggunaan ekstrak daun pandan wangi ini juga memiliki efek samping minimal daripada penggunaan steroid topikal yang biasa digunakan dalam pengobatan ulser, karena steroid topikal memiliki efek samping berupa pertumbuhan *Candida albicans* yang berlebihan, rasa terbakar dan rasa kering pada rongga mulut.²³ Apabila kelompok gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 50% dibandingkan dengan kelompok kontrol positif memiliki waktu penyembuhan yang sama. Dengan demikian kelompok gel ekstrak daun pandan wangi konsentrasi 50% dan aloclair gel memiliki efektivitas yang sama dalam mempercepat penyembuhan ulser.

Hasil penelitian juga menunjukkan jika waktu penyembuhan kontrol negatif paling lama. Hal tersebut karena pada kelompok kontrol negatif tidak ada bahan aktif yang

dibawa. Kontrol negatif hanya berisi CMC-Na yang bersifat netral yang tidak berpengaruh terhadap hewan coba dapat dikatakan penyembuhan ulser secara normal.²⁴

Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya. Penelitian Oeleu jika gel ekstrak daun pandan wangi 25% dapat mempercepat penutupan luka bakar pada punggung tikus wistar.¹⁰ Penelitian yang sudah dilakukan oleh Nofikasari jika gel ekstrak daun pandan wangi dengan konsentrasi 50% mengandung flavonoid dan saponin yang mampu mengatur fungsi sel inflamasi, meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblast, serta menginduksi VEGF untuk pembentukan pembuluh darah baru, dan mencegah ruaknya jaringan oleh karena bakteri maupun produknya.¹⁴

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan yaitu gel ekstrak daun pandan wangi dapat mempercepat penyembuhan ulser pada tikus wistar dengan konsentrasi paling efektif yaitu konsentrasi 75%. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk uji toksisitas, uji biokompatibilitas, uji karsinogenitas gel ekstrak daun pandan wangi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Semua pihak yang telah berkontribusi membantu penelitian ini hingga selesai, Dr. drg. Erna Sulistyani, M.Kes dan Dr. drg. Sri Hernawati, M.Kes yang telah banyak memberikan saran.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dorland WN. Kamus Saku Kedokteran. EGC. 2012.1996 p
2. Hernawati S. Ekstrak Buah Delima Sebagai Alternatif Terapi Recurrent Aphthous Stomatitis (Ras). J Kedokt Gigi [Internet]. 2015;12(1):20–5. Available From: <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/stoma/article/view/2745/2216> Diakses Pada 27 Juli 2020
3. Scully C, Flint SR, Bagan JV, Porter SR, Moos KF. Oral And Maxillofacial Diseases. Oral And Maxillofacial Diseases. 2010. 154 p.
4. Muhaidat Z, Rodan R. Prevalence Of Oral Ulceration Among Jordanian People. Pakistan Oral Dent J. 2013;33(1).
5. Darmanta AY. Angka Kejadian Lesi Yang Diduga Sebagai Stomatitis Aftosa Rekuren Pada Mahasiswa Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. E-Gigi. 2013;1(2).
6. Sulistiani A, Hernawati S, P AM. Prevalensi Dan Distribusi Penderita Stomatitis Aftosa Rekuren (Sar) Di Klinik Penyakit Mulut Rsgm Fkg Universitas Jember Pada Tahun 2014 (Prevalence And Distribution Of Patients Recurrent Aphthous Stomatitis (Ras) In Oral Medicine Departement Of Dental. Pustaka Kesehatan [Internet]. 2017;5(1):169–76. Available From: <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/jpk/article/view/5749> Diakses 6 Oktober 2019
7. Sunarjo L, Hendari R, Rimbyastuti H. Manfaat Xanthone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat Dari Jumlah Sel PMN dan Fibroblast. Odonto Dent J. 2016;
8. Dalimartha S. Atlas Tumbuhan Indonesia. Standard Methods For The Examination Of Water And Wastewater. 2007. 103-106 p.
9. Faras AF, Wadkar SS, Ghosh JS. Effect Of Leaf Extract Of Pandanus Amaryllifolius (Roxb.) On Growth Of Escherichia Coli And Micrococcus (Staphylococcus) Aureus. Int Food Res J. 2014;21(1):421–3.
10. Krisantus OY. Uji Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus Amaryllifolius* Roxb) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Buatan Pada Kelinci New Zealand. Chemosphere. 2017;
11. Mardyaningsih A, Aini R. Pengembangan Potensi Ekstrak Daun Pandan (*Pandanus Amaryllifolius* Roxb) Sebagai Agen Antibakteri. Pharmacia. 2014;4(2):185–92.
12. Sentat T. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus Amaryllifolius* Roxb.) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*). Semin Nas 2016 Akad Farm Samarinda [Internet]. 2016;1–11. Available From: <https://akfarsam.ac.id/wp-content/uploads/2016/09/1-Prosiding-Akfar-2016-Triswanto-Sentat.pdf> Diakses Pada 26 Mei 2019
13. Pramono A, Adiwirno B, Mayasari L. Efektivitas Pemberian Ekstrak Gel Belimbing Manis (*Averrhoa Carambola* Linn) Terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatikus Studi In Vivo Terhadap Mukosa Tikus (Strain Wistar). Pros Semin Nas Publ Hasil-Hasil Penelit Dan Pengabdian Masy. 2017;1(1):39–44.
14. Nofikasari I, Rufaida A, Aqmarina CD, Failasofia F, Fauzia AR, Handajani J. Efek Aplikasi Topikal Gel Ekstrak Pandan Wangi Terhadap Penyembuhan Luka Gingiva. Maj Kedokt Gigi Indones. 2017;
15. Katzung BG. Basic And Clinical Pharmacology. 12th Ed. Mcgraw-Hill, New York. 2017. 105–119 p.
16. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn D, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen P. Flavonoids: A Review Of Probable Mechanisms Of Action And Potential Applications. American Journal Of

- Clinical Nutrition. 2001.
17. Thorne CH, Chung KC, Gosain AK, Gurtner GC, Mehrara BJ, Rubin JP, Et Al. Grabb And Smith's Plastic Surgery: Seventh Edition. Grabb And Smith's Plastic Surgery: Seventh Edition. 2013.
 18. Mckelvey K, Xue M, Whitmont K, Shen K, Cooper A, Jackson C. Potential Anti-Inflammatory Treatments For Chronic Wounds. Wound Pract Res J Aust Wound Manag Assoc. 2012;20(2):86-9.
 19. Suryani CL, Murti STC, Ardiyan A, Setyowati A. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Pandan (*Pandanus Amaryllifolius*) Dan Fraksi-Fraksinya. Agritech. 2018;
 20. Darsana I, Besung I, Mahatmi H. Potensi Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenore) Steenis) Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli* Secara In Vitro. *Indones Med Veterinus*. 2012;1(3):337-51.
 21. Dasopang ES, Simutuah A. Formulasi Sediaan Gel Antiseptik Tangan Dan Uji Aktivitas Dari Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus Amaryllifolius* Roxb.). *J Biol Lingkungan, Ind Kesehat*. 2016;3(1):81-91.
 22. De Garmo EP, Sullivan WG, Dan CRC. *Engineering Economy*. 7th Ed. London: Mc Millan Publ. Co; 1984. 669 P.
 23. Lewis M, Jordan RCK. *Penyakit Mulut: Diagnosis & Terapi*. 2nd Ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. EGC. 2012.
 24. Kasim LP. Efek Analgetik Ekstrak Air Tempuyung (*Sonchus Arvensis* L.) Pada Mencit Dengan Metode Geliat. 2013; Available From: [Http://Eprints.Ums.Ac.Id/Id/Eprint/26248](http://Eprints.Ums.Ac.Id/Id/Eprint/26248) Diakses Pada 6 Maret 2020