



EFEKTIFITAS SEDIAAN BIOSPRAY REVOLUTIK TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA

Naomi Malaha^{1*}, Dewi Sartika², Rahmat Pannyiwi³, Zaenal⁴, Via Zakiah⁵

^{1,2,3,4,5}PT Star Billionaires Klub

Article Information

Article history:

Received February 28, 2023

Approved April 21, 2023

Keywords:

Wound, Biospray, Fibroblast

Kata Kunci:

Luka, Biospray, Fibroblas

ABSTRACT

Fibroblast cells are the most common cells found in connective tissue and synthesize several extracellular matrix components (collagen, elastin, reticular), several anionic macromolecules (glycosaminoglycans, proteoglycans). Wound is a state of damage to body tissue. Once a wound is formed, a very complex process will occur. The process consists of homeostasis and inflammation, proliferation and maturation phases. The wound healing process is strongly influenced by the role of fibroblast migration and proliferation in the wound area. The proliferation of fibroblasts determines the final outcome of wound healing. So the researchers were interested in researching the role of Biospray by Nutric topically on the number of Fibroblasts in accelerating the wound healing process at the Animal Laboratory, Faculty of Medicine, Unhas, Laboratory of Medical Anatomy and Physiology, Unhas. Unhas RSP Research Laboratory. This study used a Randomized Post Test Control Group research design using Wistar rats as research subjects which were divided into 3 groups with different conditions and then each rat was given an acute wound model which was injured with a punch biopsy with a diameter of 0.8 cm and then Biospray was administered. Revolutic topically on rat wounds. From the research conducted, it is proven that there is a relationship between wound healing using Biospray Revolutic preparation compared to 0.9% Nacl solution and Biospray Revolutic Plus preparation which can provide significant results in reducing the number of macrophages at the stage of wound healing.

ABSTRAK

Sel fibroblas merupakan sel yang paling umum ditemui pada jaringan ikat dan mensintesis beberapa komponen matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler), beberapa makromolekul anionik (glikosaminoglikans, proteoglikans). Luka merupakan keadaan rusaknya jaringan tubuh. Setelah terbentuk luka, akan terjadi proses yang sangat kompleks. Proses tersebut terdiri dari fase homeostasis dan inflamasi, proliferasi dan maturasi. Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh peranan migrasi dan proliferasi fibroblas pada area perlukaan. Proliferasi dari fibroblas menentukan hasil akhir dari penyembuhan luka. Maka peneliti tertarik meneliti peranan Biospray by Nutric secara topikal terhadap jumlah Fibroblas dalam mempercepat proses penyembuhan luka pada

Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Unhas Laboratorium Anatomi dan Fisiologi Kedokteran Unhas. Laboratorium Penelitian RSP Unhas. Penelitian ini menggunakan desain penelitian Randomized Post Test Control Group dengan menggunakan tikus wistar sebagai subjek penelitian yang dibagi dalam 3 kelompok dengan kondisi yang berbeda lalu masing-masing tikus diberi model perlukaan akut yang dilukai dengan punch biopsy diameter 0,8 cm dan kemudian dilakukan pemberian Biospray Revolutic secara topikal pada luka tikus. Dari penelitian yang dilakukan terbukti bahwa hubungan antara penyembuhan luka dengan menggunakan sediaan Biospray Revolutic dibandingkan dengan larutan NaCl 0,9 % dan sediaan Biospray Revolutic Plus yang dapat memberikan hasil yang bermakna penurunan jumlah Makrofag pada tahapan penyembuhan luka.

© 2022 SAINTEKES

*Corresponding author email: naomi685941@mail.com

PENDAHULUAN

Luka adalah suatu trauma fisik yang mengakibatkan terputusnya diskontinuitas kulit. Penyembuhan luka yang sangat penting untuk restorasi dari terputusnya jaringan, dalam hal ini kulit, baik secara anatomi maupun secara fungsional (Begum, 2000). Kulit mempunyai fungsi utama melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan, jika terluka akan mengganggu aktivitas, menimbulkan nyeri, memudahkan terjadinya infeksi dan jika luka ini luas dan dalam, akan sukar sembuh.

Fibroblas memegang peranan penting dalam proses penyembuhan luka, seperti penghentian pembentukan bekuan fibrin, menciptakan matriks ekstra seluler (ECM) dan pembentukan struktur kolagen maupun proses kontraksi pada luka (Bainbridge, 2013). Proses penyembuhan luka akan terganggu bila fibroblas tidak terbentuk jaringan yang rusak akan memulai proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka itu merupakan proses terjadinya penggantian jaringan-jaringan yang

telah rusak atau jaringan nekrosis dengan jaringan yang baru dan sehat (Rodhiyah & Sulistiyawati, 2011). Pada proses terjadinya penyembuhan luka fase yang berperan penting antara lain fase koagulasi, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi atau *remodeling* (Atik Nur & Iwan Januarsih, 2009 ; Hapsariani, 2014). Proses vasokonstriksi, hemostasis, dan juga infiltrasi sel radang terjadi pada fase inflamasi yang dimulai dalam beberapa menit setelah luka dan berlangsung sampai beberapa hari (Puti et al, 2011).

Tahap proliferasi, epitelisasi merupakan komponen penting yang digunakan sebagai parameter untuk menentukan keberhasilan penyembuhan luka. Jika pada luka tidak ada re-epitelisasi, maka luka tidak dapat dianggap sembuh. Re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Permulaan kulit re-

epitelisasi akan terjadi melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi jaringan bebas menuju jaringan rusak. Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh re-epitelisasi, karena semakin cepat proses re-epitelisasi maka semakin cepat pula luka tertutup sehingga semakin cepat penyembuhan luka. Kecepatan dari penyembuhan luka dapat dipengaruhi dari zat-zat yang terdapat dalam obat yang diberikan, jika obat tersebut mempunyai kemampuan untuk meningkatkan penyembuhan dengan cara merangsang lebih cepat pertumbuhan sel-sel baru pada kulit (Isrofah, 2013).

Tahap akhir pada proses penyembuhan luka, fase *remodeling* ditandai dengan adanya *remodeling* jaringan dan kolagen, maturasi epidermis, dan pengerutan luka atau dengan kata lain fase ini sangat bertanggung jawab untuk pengembangan epitel baru dan pembentukan jaringan scar akhir. Fase *remodeling* itu sendiri dapat berlangsung 1 atau 2 tahun, atau kadang-kadang untuk jangka waktu yang lebih lama (Velnar et al, 2009).

Tanda-tanda inflamasi mereda seperti rubor, calor, tumor, dolor dan function laesa (Wijaya Y.A et al, 2015). Selanjutnya terjadi fase proliferasi dapat diperhatikan dengan adanya epitelisasi, angiogenesis, dan proliferasi fibroblas dimulai pada hari ketiga setelah luka dan berlangsung selama sekitar 2 minggu setelahnya. Fase ini merupakan pembentukan jaringan granulasi dalam luka itu sendiri maka macrophage dan lymphocyte masih ikut berperan (Rodhiyah & Sulistiyawati, 2007 ; Velnaret al, 2009). Tahap proliferasi, epitelisasi

merupakan komponen penting yang digunakan sebagai parameter untuk menentukan keberhasilan penyembuhan luka. Jika pada luka tidak ada re-epitelisasi, maka luka tidak dapat dianggap sembuh. Re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Permulaan kulit re-epitelisasi akan terjadi melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi jaringan bebas menuju jaringan rusak. Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh re-epitelisasi, karena semakin cepat proses reepitelisasi maka semakin cepat pula luka tertutup sehingga semakin cepat penyembuhan luka. Kecepatan dari penyembuhan luka dapat dipengaruhi dari zat-zat yang terdapat dalam obat yang diberikan, jika obat tersebut mempunyai kemampuan untuk meningkatkan penyembuhan dengan cara merangsang lebih cepat pertumbuhan sel-sel baru pada kulit (Isrofah, 2013).

Biospray by Nutric adalah herbal yang terbuat dari Colostrum susu sapi dan sari kedelai yang terdiri atas 2 (dua) jenis yaitu Revolutic Biospray yang mengandung L-Arginine L-Ornithine, L-Glutamine dan L-Lysine dan Biospray Revolutic Plus yang mengandung Growth Factor (IGF-1, IGF-2 dan IGF- β) Immune Factor (IgG, IgA dan IgM) Amino Acid (L-Glutamin, L-Lysine, L-Arginine dan L-Ornithine) Vitamin (vitamin A, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D dan

vitamin E), Mineral (Calcium, Chromium, Iron, Magnesium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Potassium, Zinc, Copper).

Biospray Revolutic sebagai produk yang mengandung Arginine, Ornithine, Lysin akan bekerja sebagai Reactive Oxygen Species (ROS) yang sangat kuat di mitokondria juga bisa mempercepat penyembuhan berbagai macam penyakit. Kandungan Glutamine, Ornithine, Arginine pada akhirnya juga berguna untuk meningkatkan proliferasi dan meningkatkan fungsi dari sel makrofag.

Penelitian yang dilakukan (Daslina¹, Eryati Darwin², A. Aziz Djamal 2015) bahwa Glutamin adalah asam amino yang terdapat dalam tubuh yang salah satu fungsinya dapat memodulasi imunitas tubuh terlihat bahwa angka persentase fagositosis terhadap *P. aeruginosa* lebih kecil karena adanya kemampuan bakteri untuk menghadapi makrofag dibandingkan latex.

Penelitian yang dilakukan Ary Andini, 2020 menjelaskan Asam amino glisin berperan dalam sintesis kolagen yang berperan penting pada jaringan ikat, glutamine berperan selama fase inflamasi dan proliferasi penyembuhan luka sekaligus berperan sebagai sumber energi, sedangkan Arginin berperan dalam fungsi imun dan merangsang fungsi sel endotel. Gabungan dari ketiga asam amino tersebut mampu meningkatkan kesembuhan dari luka pasien. Uraian sebelumnya telah menjelaskan peran penting dari PMN leukosit (neutrofil) pada fase inflamasi dan epitelisasi pada fase proliferasi dalam proses penyembuhan luka.



PT Star Billionaires Klub berbentuk Badan hukum yang menjadi Suplayer Biospray by Nutric di Indonesia dengan Visi Mensejahterahkan seluruh rakyat Indonesia dan Mengemban Misi Meningkatkan kesehatan rakyat Indonesia dan Meningkatkan perekonomian rakyat Indonesia menjadi pihak sponsor untuk penelitian ini.

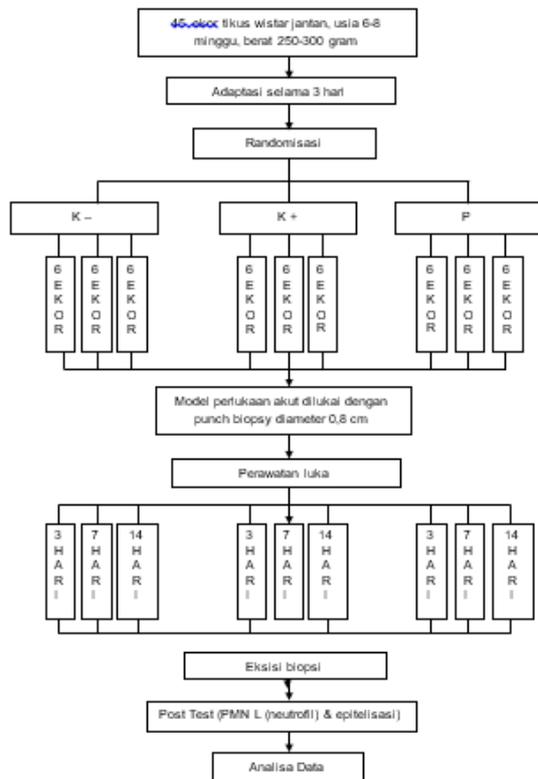
Berdasarkan hal ini, maka peneliti tertarik meneliti peranan Biospray Revolutic secara topikal terhadap jumlah epitel dalam mempercepat proses penyembuhan luka pada kelompok Biospray Revolutic Kelompok Biospray Revolutic Plus dengan kelompok NaCl 0.9 %.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Randomized Post Test Control Group* dengan menggunakan tikus wistar sebagai subjek penelitian. Di mana tikus wistar dibagi dalam 3 kelompok yaitu kontrol negatif, control dan Biospray Revolutic yang mana masing-masing kelompok tersebut dibagi 3 yakni hari ke -3, hari -7, dan hari ke -14.

Perlakuan yang diberikan berupa pemberian Biospray Revolutic secara topikal pada luka tikus model perlukaan akut setiap hari sampai hari ke-14, dengan hasil berupa jumlah PMN L (neutrofil), makrofag, fibroblas, epitelisasi dan TGF- β . Setelah dilakukan eksisi kemudian dilakukan perawatan luka dengan Larutan NaCl, Biospray Revolutic, Biospray Revolutic Plus.

Prosedur Penelitian yang dilakukan yaitu prosedur pembuatan model perlukaan akut dan perawatan luka. Tikus dibedah dengan prosedur yang ada sehingga didapatkan luka berbentuk lingkaran (Rodhiyah, 2011).



Gambar 1. Skema Rancangan Penelitian

Perawatan luka pada wistar dilakukan setiap hari dengan menyemprotkan Biospray Revolutic dab Biospray Revolutic Plus dan Larutan Nacl 0.9 % pada luka pada masing-masing kelompok tikus. Lalu dilakukan prosedur pengumpulan data yaitu pengumpulan data dilakukan pada saat setelah mendapatkan ijin penelitian dan *Ethical Clearance*, prosedur eksisi biopsy lalu prosedur pembuatan preparat histopatologi dengan tahapan fiksasi organ, pencucian dan dehidrasi, embedding/pemendaman, pemotongan, pemotongan blok jaringan, pewarnaan dengan metode HE (Hematoksilin – eosin), dan terakhir

pemeriksaan histopatologi PMN L (neutrofil) dan epiteliasis.

Setelah data yang didapatkan, akan di analisis menggunakan program komputer SPSS dengan derajat kepercayaan 95% dan nilai $\alpha \leq 0.05$. Analisa univariat dilakukan pada masing-masing variabel yang diteliti untuk mengetahui gambaran distribusi frekuensi dan normalitas data dari semua variabel penelitian. Data dikumpulkan kemudian dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene test* dan normalitas data menggunakan *Shapiro Wilk test*. Analisa bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antar variabel, bila distribusi data normal dilakukan uji Independen *Sample T Test*, 81 sedangkan bila distribusi data tidak normal menggunakan uji Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini jumlah sampel adalah 45 sampel yang terdiri atas 3 kelompok setiap kelompok terdiri dari atas 15 ekor wistar jantan dengan cadangan 2 ekor tiap kelompok. yang dilakukan permodelan akut dengan cara eksisi pada punggung atas dengan diameter 8 mm dengan menggunakan punc byopsi dan setiap tahapan waktu 3 hari,7 hari dan 14 hari dilakukan sacrifice.

Perlakuan yang dilakukan pada hewan coba pada kelompok Kontrol luka wistar dirawat dengan mengoleskan NaCl 0,9 % pada luka eksisi pada punggung, Perlakuan I luka wistar dirawat dengan menyemprotkan sediaan Biospray Revolutic pada luka eksisi punggung wistar, kelompok Perlakuan II, luka wistar

dirawat dengan penyemprotan Biospray Revolutic Plus pada luka eksisi punggung wistar.

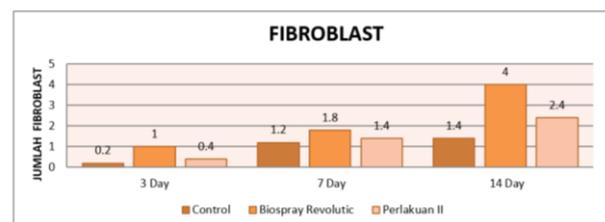
Apabila tidak ada infeksi dan kontaminasi pada fase inflamasi, maka akan cepat terjadi fase proliferasi. Pada fase ini terjadi mulai hari ke -2 sampai hari ke-24, ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi dalam luka. Fase ini magrofaag dan lymphocytes masih ikut berpesan, tipe sel predominan mengalami proliferasi dan migrasi termasuk sel epithelial, fibroblas, dan sel endothelial. Proses ini tergantung pada metabolic, konsentrasi oksigen dan faaktor pertumbuhan (Suriadi, 2004).

Proses re-epitelisasi terdiri dari fase migrasi, proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Migrasi dan proliferasi keratinosit dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu Fibroblast Growth Factor (FGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Transforming Growth Factor- α (TGF- α), Insulinlike growth factor 1 (IGF-1), dan Hepatocyte Growth Factor (HGF). Re-epitelisasi merupakan proses perbaikan sel-sel epitel kulit sehingga luka akan menutup. Semakin cepat terjadi reepitelisasi akan membuat struktur epidermis kulit segera mencapai keadaan normal (Isrofah, 2013).

Sel fibroblas merupakan sel yang paling umum ditemui pada jaringan ikat dan mensintesis beberapa komponen matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler), beberapa makromolekul anionik (glikosaminoglikans, proteoglikans). Luka merupakan keadaan rusaknya jaringan tubuh.

Setelah terbentuk luka, akan terjadi proses yang sangat kompleks. Proses tersebut terdiri dari fase homeostasis dan inflamasi, proliferasi dan maturasi. Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh peranan migrasi dan proliferasi fibroblas pada area perlukaan. Proliferasi dari fibroblas menentukan hasil akhir dari penyembuhan luka. Fibroblas akan menghasilkan kolagen yang akan menautkan luka, dan fibroblas juga akan mempengaruhi proses reepitelisasi yang akan menutup luka.

Dari hasil uji statistik dapat disimpulkan pemberian biospray Revolutic sudah menunjukkan efek di hari ke-3 dan semakin baik efeknya di hari ke-14 pemberian karena dapat membentuk granulasi jaringan yang jelas jika dibandingkan dengan pemberian biospray Revolutic plus dan NaCl 0.9 %.



Gambar 2. Hasil Analisa Menggunakan SPSS

Dari hasil uji statistik dapat disimpulkan bahwa pada hari ke-14 pemberian Biospray Revolutic secara topikal bermakna signifikan dan dinilai lebih efektif karena memberikan efek yang tinggi terhadap pembentukan fibroblas dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar dengan model perlukaan akut jika dibandingkan dengan pemberian NaCl dan biospray revolutic plus.

Sejalan dengan penelitian Arifah Nur Hasanah (2019) Genistein yang terkandung

dalam biji edamame kedelai memiliki sifat antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan. Edamame juga mengandung vitamin A, C, dan E yang juga memiliki sifat antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol biji edamame (ED) dalam meningkatkan jumlah fibroblas pada penyembuhan luka bakar derajat II. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan *post test only control group design*. Sampel penelitian berjumlah 24 tikus model luka bakar derajat II yang dibuat dengan menempelkan logam panas (60°C) selama 5 detik pada punggung tikus yang telah dicukur. Sampel dibagi ke dalam 6 kelompok dengan perawatan topikal, antara lain: kelompok kontrol positif (silver sulfadiazine), kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kelompok dengan pemberian ekstrak etanol biji edamame secara topikal yaitu ED 20%, ED 40%, ED 60%, ED 80%. Perawatan dilakukan selama 15 hari dan pengambilan sampel kulit dilakukan pada hari ke-16. Preparat dibuat dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin. Pada uji one way ANOVA, diperoleh nilai signifikansi 0,011 ($p \leq 0,05$) yang berarti paling tidak terdapat perbedaan jumlah fibroblas yang bermakna antara 2 kelompok.

SIMPULAN

Penyembuhan luka menggunakan Biospray Revolutic secara topikal lebih baik dibanding kelompok NaCl 0.9 % dengan bukti di fase akhir penyembuhan menunjukkan efek yang tinggi terhadap peningkatan pembentukan

Fibroblas dibanding kelompok NaCl 0.9 % dan kelompok Biospray Revolutic Plus dan penelitian ini merupakan suatu bukti yang menjelaskan hubungan antara penyembuhan luka dengan menggunakan sediaan Biospray Revolutic dibandingkan dengan larutan NaCl 0,9 % dan sediaan Biospray Revolutic Plus yang dapat memberikan hasil yang bermakna pada tahapan penyembuhan luka dalam fase inflamasi, proliferasi dan maturasi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk dapat mengetahui mekanisme kerja sediaan Biospray Revolutic dengan menggunakan biomarker yang lain. Selanjutnya diperlukan studi mengenai penerapan klinis pada manusia sebab sediaan Biospray Revolutic dapat menyembuhkan luka secara akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiguna, P. 2014. The Secret of Herbal. CV Solusi Distribusi : Jogyakarta.
- Arisanty, I.P. 2012. Panduan Praktis Pemilihan Balutan Luka Kronik. Mitra Wacana Medika : Jakarta.
- Arisanty, I.P. 2014. Manajemen Perawatan Luka. EGC : Jakarta.
- Ary Andini, ST, MSi. 2022, wound dressing berbasis kolagen dan kitosan yang ada pada ikan gabus *channa striata* guna perawatan luka.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M., Brem, H., Canic, M.T., 2008. Growth Factor And Cytokines In Wound Healing, 16, 585 – 601.
- Berben, L., Sereika, S. M., & Engberg, S. (2012). Effect size estimation: Methods and examples. In International Journal of Nursing Studies (Vol. 49, Issue 8, pp. 1039–1047). <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2012.01.015>

- Bhalerao, S.A., Verma, D.R., Gavankar, R.V., Teli, N.C., Rane, Y.Y., Didwana, V.S., and Trikanad, A. 2013. Phytochemistry, Pharmacological Profile and Therapeutic Uses of Piper Betle Linn. An Overview, RRJPP. Vol 1 Issue 2 October December.
- Bhattacharya, S., Subramaniam, M., Raychowdhury, S., Bauri, K. A., Jaya, P.K., Chattopadhyay and Bandyopadhyay, S.K. 2005. Radioprotective Property of the Ethanolic extract of piper betle leaf. *J.Radiat.Res*, 46, 165-171.
- Composition of EN: Glutamine systematic review - Critical Care Nutrition [Internet]. [cited 2021 Sep 8]. Available from: <https://www.criticalcarenutrition.com/docs/4.1c%20EN%20gln%20March%202%202021.pdf>
- Corvianindya, Y. 2010. Anti Inflammatory Response of Avocado Seed Powder on PMN Neutrophil of Wistar Rats Induced with E.coli Bacteria, Universitas Jember. critical role in the maturation of the immune system. 8(online)(<http://intimm.oxfordjournals.org/cgi/content/full/15/3/447>)
- Curi et al, 2009. Intracellular Distribution of Enzymes of The Glutamine Metabolism in Rat Lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 138:318-32
- Esche, C., Stellato, C., Beck, L.A. 2005. Chemokines : key players in innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol.* 125:615–28.
- Gal, P., Kilik, R., Mokry, M., Vidinsky, B., Vasilenko, T., Mozes, S., Bobrov, N., Tomori, Z., Bobsr, J., Lenhardt. 2008. Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid treated and diabetic rats : standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessment. *Veterinarni Medicina*, 53 (12):652-659.
- Guyton and Hall, 2011. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Saunders Elsevier : Indonesia.
- Kusumawardhani, A.,D. 2015. Effect of betel leaves extract ointment (Piper betle Linn.) on the number of fibroblast in IIA degree burn wound on rat (*Rattus Norvegicus*) wistar strain. Vol.2 No.1. March 2015
- Mezenes, Juscilene da Silva. 2003. Stimulation by food proteins plays a
- Morison, M.J. 2013. *Manajemen Luka (A Colour Guide To The Nursing Management Of Wounds)*. EGC : Jakarta.
- Novriansyah, R. 2008. Perbedaan Kepadatan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar Yang Dibalut Kasa Konvensional Dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 Dan 14 Hari. Tesis. Semarang : Program PascaSarjana Ilmu Biomedik – UNDIP.
- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N.C., Ramirez, H., Nusbaum, A., Sawaya, A., Shaile, B.P., Khalid, L., Rivkah, R.I., and Tomic, C.M. 2013. Epithelialization in Wound Healing : A Comprehensive Review. Volume 3, number 7: 445-464.
- Persada, A.N and Windarti, F.D. 2014. The Second Degree Burns Healing Rate Comparison Between Topical Mashed Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis) And Hydrogel On White Rats (*Rattus Norvegicus*) Sprague Dawley Strain, ISSN, 2337 – 3776.
- Prabakti, Y. 2005. The difference of fibroblast number surround incision wound on rats with or without infiltration of Levobupivacain. Semarang : UNDIP.
- Pramana, K.a., Endang, E., and Santosa, S. 2009. The effect of piper betle linn. ethanol extract as ointment in accelerating wound healing in mice swiss webster females.
- Sagitama, S.W., Utami, S., and Tiono, H. 2008. The Influence of Piper Betle Linn. To Wound Healing Process On Swiss Webster Strain Female Mice.
- Sherwood. 2013. *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem Edisi 6*. EGC : Jakarta.
- Singer, A.J., and Dagum, A.B. 2008. Current Management of Acute Cutaneous Wound. *The New England Journal of Medicine.* 359:1037-46.
- Sudrajat, I. 2006. Comparison And Relation Of CD8- HistoScore And CD4-/CD8+ HistoScore Ratio At The Site Of Wound Between Levobupivacaine And Without Levobupivacaine Infiltration On Post-Incision Wound Healing. Thesis. Biomedic – UNDIP.
- Sulistiyoning, S.,I.,P. 2014. Efek Pemberian Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah sel

- neutrofil, sel fibroblast, dan epitelisasi luka insisi pada tikus putih (*rattus norvegicus*). Tesis. Universitas Erlangga Surabaya.
- Suriadi. 2004. Perawatan Luka Edisi I. Sagung Seto : Jakarta.
- T., Davidson, J.M. 2007. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) vol 127, 514–525.
- Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V. 2009. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms, 37 (5), 1528 – 1542.
- Yuhernita., Aryenti., Suryadi., Harijadi., and Juniarti. 2012. PMN Leukocytes And Fibroblast Numbers On Wound Burn Healing On The Skin Of White Rat After Administration Of Ambonese Plantain Banana, 1, 15 – 20.