



EFEKTIFITAS SEDIAAN BIOSPRAY REVOLUTIK TERHADAP EKSPRESI SITOKIN TRANSFORMING GROWTH FACTOR – B (TGF – B) 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, TGF – β

Kata Kunci:

Luka, Biospray, TGF – β

ABSTRACT

The wound healing process is strongly influenced by the role of fibroblast migration and proliferation in the wound area. Transforming Growth Factor – β (TGF – β) has a major role by influencing the inflammatory response, angiogenesis, granulation tissue formation, reepithelialization, extracellular matrix deposition, and remodeling, thus causing wound healing and also playing a role in scar formation. Once a wound is formed, a very complex process will occur. The process consists of homeostasis and inflammation, proliferation and maturation phases. The proliferation of fibroblasts determines the final outcome of wound healing. So the researchers were interested in examining the role of Biospray by Nutric topically against the cytokine Transforming Growth Factor - β (TGF - β) in accelerating the wound healing process at the Animal Laboratory, Faculty of Medicine, Unhas Laboratory of Medical Anatomy and Physiology, Hasanuddin University. 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 amount of TGF- β at the stage of wound healing.

ABSTRAK

Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh peranan migrasi dan proliferasi fibroblas pada area perlukaan. Transforming Growth Factor – β (TGF – β) memiliki peran utama dengan mempengaruhi respon inflamasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, reepitelialisasi, desposisi matriks ekstraselular, dan remodeling, sehingga menimbulkan penyembuhan luka dan juga berperan dalam pembentukan parut. Setelah terbentuk luka, akan terjadi proses yang sangat kompleks. Proses tersebut terdiri dari fase homeostasis dan inflamasi, proliferasi dan maturasi. Proliferasi dari fibroblas menentukan hasil

akhir dari penyembuhan luka. Maka peneliti tertarik meneliti peranan Biospray by Nutric secara topikal terhadap sitokin Transforming Growth Factor – β (TGF – β) 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 TGF- β 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.

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) yang berperan untuk terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial dan fibroblast1, Parut hipertrofik dan keloid terjadi akibat adanya ketidakseimbangan sintesis dan degradasi kolagen pada penyembuhan luka. TGF- β memiliki peran utama dengan mempengaruhi respons inflamasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, re-

epitelialisasi, desposisi matriks ekstraselular, dan *remodeling*, sehingga menimbulkan penyembuhan luka dan juga berperan dalam pembentukan parut. TGF- β merupakan *growth factor* yang paling dominan dalam peningkatan sintesis kolagen pada parut hipertrofik dan keloid. Studi yang dilakukan oleh Bettinger, dkk.

Jalur sinyal TGF- β berperan dominan pada diferensiasi sel dengan mengatur ekspresi gen-gen yang berfungsi dalam proses proliferasi sel dan perbaikan jaringan. Proses perkembangan *stem cell* yang meliputi *self renewal* dan diferensiasi sel dipengaruhi oleh faktor intrinsik yang terdiri dari epigenetik dan faktor transkripsi utama, sedangkan faktor ekstrinsik yang berpengaruh terdiri dari inhibitor dan jalur sinyal. TGF- β berperan dalam mengaktifkan sinyal proliferasi sel.

Pada tahun 1996, didapatkan bukti bahwa TGF β dapat meningkatkan sintesis kolagen pada keloid lebih tinggi dibanding dengan kulit normal.

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 fibroblast 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).

Dengan bantuan TGF- β , monosit dikonversi ke makrofag yang memainkan peran penting dalam menambah respons inflamasi dan debridement jaringan. Makrofag memulai pengembangan jaringan granulasi dan merilis berbagai sitokin proinflamasi (IL-1 dan IL-6) dan *growth factor* (*growth factor* fibroblast [FGF], EGF, TGF- β , dan PDGF) (Barrientos et al, 2008).

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, Phospaorous, Selenium, Potassium, Zinc, Copper).

Biospray Revolutic sebagai produk yang mengandung Arginine Ornithine, Lysin akan bekerja sebagai Reactive Oxygen Species (ROS) yang sangat kuat di mitochondria 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 Rvolutic, Kelompok Biospray Revolutic Plus dengan kelompok Nacl 0.9 %.

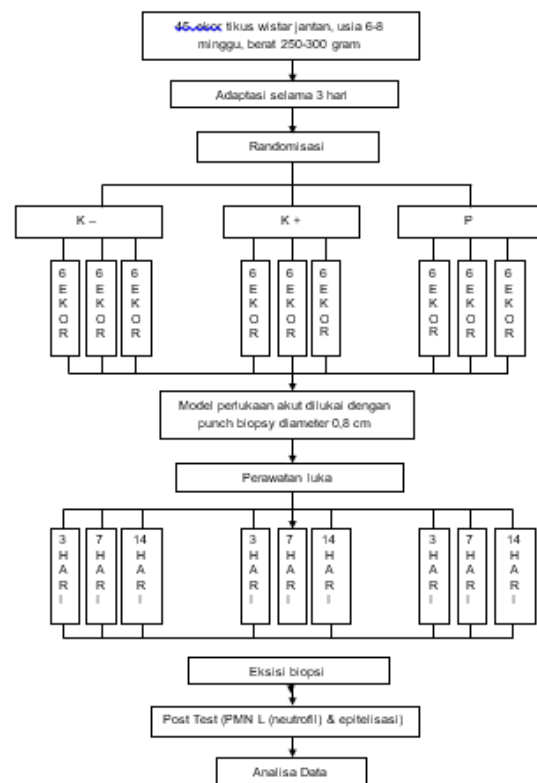
METODE PENELITIAN

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, kontrol 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, fibroblast, epitelisasi dan TGF – β . Setelah dilakukan eksisi kemudian dilakukan perawatan luka dengan

Larutan Nacl 0.9 % 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 dan 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, pematangan,

pemotongan blok jaringan, pewarnaan dengan metode HE (Hematoksilin – eosin), dan terakhir pemeriksaan histopatologi PMN L (neutrofil) dan epitelisasi.

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 larutan 0.9 % 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 magrofag dan lymphocytes masih ikut berpesan, tipe sel dominan mengalami proliferasi dan migrasi termasuk sel epitelial, fibroblast, dan sel endothelial. Proses ini tergantung pada metabolic, konsentrasi oksigen dan faaktor pertumbuhan (Suriadi, 2004).

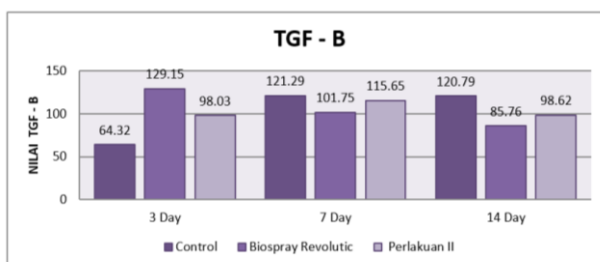
Perbedaan TGF – β pada hari ke-3 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 2 menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0.008<0.05$) dengan ES = 0.83 (efek besar) sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian Biospray Revolutic plus pada hari ke-3 bermakna signifikan dan memberikan efek yang besar dalam peningkatan ekspresi sitokin Transforming Growth Factor – β dibandingkan dengan pemberian NaCl saja.

Penelitian Gusti Revilla (2019) Papain merupakan enzim yang ditemukan pada getah papaya. Enzim ini mempunyai aktivitas katalitik yang mampu mengurangi jaringan parut akibat luka bakar. Tujuan penelitian ini adalah menentukan efektifitas papain getah papaya terhadap kadar faktor pertumbuhan Transforming growth factor- β (TGF- β) pada Proses penyembuhan luka bakar tikus. Ini

menunjukkan bahwa enzim papain mampu menurunkan kadar TGF- β yang bersifat sebagai proinflamasi sehingga papain mungkin mampu mempercepat fase inflamasi dan juga mampu mempercepat proses penyembuhan luka. Terjadi peningkatan kadar TGF- β pada akhir fase proliferasi atau awal fase *remodelling*. Hal ini menyebabkan peningkatan proliferasi fibroblast untuk mensintesis kolagen yang nantinya dapat menjadi parut hipertrofik dan keloid.

Pada hari ke-14 terlihat adanya perbedaan kadar TGF- β yang bermakna antar kelompok ($p < 0.05$), dimana kelompok kontrol memiliki kadar TGF- β yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2.

Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan ekspresi sitokin *Transforming Growth Factor - β* (TGF - β) pada kelompok Biospray Revolutic, Kelompok Biospray Revolutic Plus dengan kelompok Nacl 0.9 %.



Gambar 2. Hasil Analisa Menggunakan SPSS *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) yang berperan untuk terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial dan fibroblast^{1,2,3}. Parut hipertrofik dan keloid terjadi akibat adanya ketidakseimbangan sintesis dan degradasi kolagen pada penyembuhan luka. TGF- β memiliki peran

utama dengan mempengaruhi respon inflamasi, angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, reepitelialisasi, desposisi matriks ekstraselular, dan *remodeling*, sehingga menimbulkan penyembuhan luka dan juga berperan dalam pembentukan parut. TGF- β merupakan *growth factor* yang paling dominan dalam peningkatan sintesis kolagen pada parut hipertrofik dan keloid. Studi yang dilakukan oleh Bettinger, dkk.

Jalur sinyal TGF- β berperan dominan pada diferensiasi sel dengan mengatur ekspresi gen-gen yang berfungsi dalam proses proliferasi sel dan perbaikan jaringan. Proses perkembangan *stem cell* yang meliputi *self renewal* dan diferensiasi sel dipengaruhi oleh faktor intrinsik yang terdiri dari epigenetik dan faktor transkripsi utama, sedangkan faktor ekstrinsik yang berpengaruh terdiri dari inhibitor dan jalur sinyal. TGF- β berperan dalam mengaktifkan sinyal proliferasi sel.

Pada tahun 1996, didapatkan bukti bahwa TGF β dapat meningkatkan sintesis kolagen pada keloid lebih tinggi dibanding dengan kulit normal.

SIMPULAN

Penyembuhan luka menggunakan Biospray Revolutic secara topikal lebih baik dibanding kelompok kontrol dengan bukti di fase akhir penyembuhan menunjukkan efek ekspresi sitokin *Transforming Growth Factor - β* (TGF - β) yang menurun 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 : Yogyakarta.
- 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 Trikannad, 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 Responce of Avocado Seed Powder on PMN Neutrophyl 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 methol of open skin wound healing model in corticosteroid treated and diabetic rats : standardization of semi-quantitive and quantitative histological assessment. *Veterinarni Medicina*, 53 (12):652-659.
- Guyton and Hall, 2011. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Sauders Elseviet : Indonesia.
- Kusumawardhani, A.,D. 2015. Effect of betel leaves extract ointment (Piper betle Linn.) on the number of fibroblast in IIA degree bum 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 Hidrokolloid 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.
- Sulistyoning, 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 echanisms*, 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.