

Pengaruh ekstrak krim *Morinda citrifolia* terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka tikus Wistar



CrossMark

Vania Lannisa Haestidyatami,^{1*} I Wayan Sugiritama,² Ni Made Linawati²

ABSTRACT

Introduction: Wound healing is a complex biological process involving four stages, i.e., hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. In the proliferation phase, there is an increase in the number of fibroblas cells. *Morinda citrifolia* is a fruit that contains the antioxidant compound, *Quercetin*. These antioxidant properties are thought to be able to accelerate the process of wound healing through the process of modulating the oxidative process and improving skin microstructure. The relationship of *Quercetin* to fibroblas cells which plays an essential role in the proliferation phase is not yet fully known. This study was conducted to determine the effect of *Morinda citrifolia* extracts on the number of fibroblas cells during the process of wound healing in Wistar rats.

Method: Experimental, post-test with control group study was conducted using 24 rats divided into four groups. In group I, rats were treated with incisions and given a Placebo cream, groups II, III and IV were given incisions and cream containing ethanol extract of *Morinda*

citrifolia 5%, 10%, and 20% respectively. The number of fibroblas was calculated using the digital analysis method using Image Raster 3 Software. The number of fibroblas cells was calculated as the percentage of fibroblas cells seen in the field of view. Data analysis conducted with the One-Way ANOVA and Post-Hoc LSD test.

Results: The control group had an average number of fibroblas cells $23.3\% \pm 1.9\%$. The mean fibroblas cells in the intervention group with extracts of 5%, 10%, 20% were $27.6\% \pm 6.7\%$, $38.3\% \pm 8.8\%$ and $22.3\% \pm 2.7\%$, respectively. The ANOVA test results showed a significant difference in the number of fibroblas between treatment groups ($p < 0.001$). Post-hoc LSD test shown that only the treatment group with 10% extract showed a difference in the average number of fibroblas cells compared to the other groups.

Conclusion: The highest number of fibroblas cells was found in the treatment group with 10% extract.

Keywords: wound healing, *Morinda citrifolia*, *Quercetin*

Cite This Article: Haestidyatami, V.L., Sugiritama, I.W., Linawati, N.M. 2019. Pengaruh ekstrak krim *Morinda citrifolia* terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka tikus Wistar. *Intisari Sains Medis* 10(3): 679-683. DOI: 10.15562/ism.v10i3.487

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan 4 tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling. Pada fase proliferasi, terjadi peningkatan jumlah sel fibroblas. *Morinda Citrifolia* merupakan buah yang mengandung senyawa antioksidan *Quercetin*. Sifat antioksidan ini diduga dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui proses modulasi proses oksidatif dan memperbaiki mikrostruktur kulit. Hubungan *Quercetin* terhadap sel fibroblas yang berperan penting dalam fase proliferasi belum diketahui dengan jelas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ethanol *Morinda citrifolia* terhadap jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan luka tikus Wistar.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan post-test dengan kelompok kontrol yang menggunakan 24 Tikus yang terbagi menjadi 4 kelompok. Pada kelompok I, tikus diberikan perlakuan luka sayat dan diberikan krim Placebo, kelompok II, III dan IV diberi luka

sayat dan diberikan krim ekstrak etanol *Morinda citrifolia* 5%, 10% dan 20% berturut-turut. Jumlah fibroblas dihitung dengan metode analisis digital menggunakan perangkat lunak *Image Raster* 3. Jumlah sel fibroblas dihitung sebagai persentas sel fibroblas yang terlihat pada lapangan pandang. Pengolahan data dengan metode statistik *One Way ANOVA*. dan uji Post-Hoc LSD.

Hasil: Kelompok kontrol memiliki Rerata jumlah sel fibroblas $23.3\% \pm 1.9\%$. Rerata sel fibroblas pada kelompok intervensi dengan ekstrak 5%, 10%, 20% berturut-turut adalah $27,6\% \pm 6,7\%$, $38,3\% \pm 8,8\%$ dan $22,3\% \pm 2,7\%$. Hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan rerata jumlah fibroblas yang bermakna antar kelompok perlakuan ($p < 0,001$). Hasil Uji Post-hoc LSD menunjukkan hanya kelompok perlakuan ekstrak 10% menunjukkan perbedaan rerata jumlah sel fibroblas terhadap kelompok lainnya.

Kesimpulan: Rerata jumlah sel fibroblas tertinggi ditemukan pada kelompok perlakuan dengan krim ekstrak 10%.

Kata kunci: penyembuhan luka, *Morinda citrifolia*, *Quercetin*

Cite Pasal Ini: Haestidyatami, V.L., Sugiritama, I.W., Linawati, N.M. 2019. Pengaruh ekstrak krim *Morinda citrifolia* terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka tikus Wistar. *Intisari Sains Medis* 10(3): 679-683. DOI: 10.15562/ism.v10i3.487

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar Bali

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali

*Korespondensi:
Vania Lannisa Haestidyatami.
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia.
arisanisa30@gmail.com.

Diterima: 06-04-2019
Disetujui: 29-06-2019
Diterbitkan: 01-12-2019

PENDAHULUAN

Kulit memiliki 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis sendiri berasal dari ekto-derm dan dermis berasal dari jaringan ikat padat di mesoderm. Pada kulit juga terdapat jaringan ikat dan jaringan lemak pada dermis.¹ Kulit merupakan organ terluar pada tubuh manusia, sehingga kulit sangat rentan mengalami cedera atau luka. Luka adalah diskontinuitas atau kerusakan integritas lapisan-lapisan kulit. Luka dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu luka terbuka dan luka tertutup.²

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang sangat rumit karena memerlukan bantuan sinyal biokimia dan melalui banyak fase. Proses penyembuhan luka ada 4 tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling*.³ Sel fibroblas merupakan sel paling umum ditemukan pada lapisan jaringan ikat. Pada fase proliferasi, terjadi peningkatan jumlah komponen penyembuhan luka, salah satunya yaitu terjadinya proliferasi sel fibroblas. Pada proses penyembuhan luka, sel fibroblas bertanggung jawab untuk menghasilkan produk protein struktural yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan.^{4,5}

Morinda citrifolia merupakan keturunan dari famili *Rubiaceae* yang berasal dari Polynesia, Micronesia, Pulau Hawaii dan terkenal dengan sebutan "Noni". Dalam konteks sejarah, Noni biasanya dipakai untuk pewarna merah atau kuning pada pakaian. Buah ini juga dipakai sebagai obat, salah satunya obat penyakit kulit.⁶ Salah satu manfaat *Morinda citrifolia* adalah dapat memproduksi senyawa *Quercetin*. *Quercetin* merupakan salah satu senyawa kelompok antioksidan Flavonoid. *Quercetin* adalah salah satu senyawa aktif yang paling sering ditemukan pada bahan makanan terutama pada buah, salah satunya pada mengkudu.⁷ Sifat antioksidan ini diduga dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui modulasi status oksidasi dan memperbaiki mikrostruktur kulit.⁸ Selain aktivitas antioksidan, *Quercetin* ditemukan mampu memicu pembentukan kolagen, meningkatkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), anti inflamasi dan antibakteri.^{9,10}

Melihat potensi dari *Quercetin* pada proses penyembuhan luka serta kurangnya nilai guna buah mengkudu di Indonesia, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh antioksidan *Quercetin* yang terdapat pada *Morinda Citrifolia* terhadap jumlah sel fibroblas pada penyembuhan luka. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemanfaatan buah mengkudu pada masyarakat.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan penelitian *post-test* dengan kelompok kontrol. Total sampel yang digunakan untuk penelitian ini adalah 24 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang mendapat pemeliharaan dan perlakuan di kandang Unit Laboratorium Binatang di Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Dua puluh empat Tikus dibagi menjadi 4 grup, setiap grupnya terdiri dari 6 tikus. Tikus Wistar yang digunakan sebagai subjek adalah tikus dewasa umur 3-4 bulan dengan berat 200-250 gram. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah dengan nomer surat keterangan 2294/UN14.2.2.VII.14/LP/2018.

Zat aktif dalam penelitian ini diperoleh dari ekstrak *Morinda Citrifolia* yang diperoleh dari proses ekstraksi dengan ethanol 95%. Ekstrak kemudian disaring dan diuapkan dengan suhu rendah menggunakan penguap listrik (Evaporator) sampai didapatkan ekstrak kental. Vehikulum bentuk cair (air, glycerin dan propilen glikol) dipanaskan dengan suhu yang sama dan kemudian bersama ekstrak dimasukkan dalam pot salep.

Tikus dicukur pada kulit bagian belakang yang akan diberikan luka sayat. Pada kelompok I, tikus diberikan perlakuan luka sayat dan diberikan krim Placebo, kelompok II, III dan IV diberi luka sayat dan berturut-turut diberikan krim yang mengandung ekstrak *Morinda Citrifolia* 5%, 10% dan 20% sebanyak 0,05mg/cm² pada permukaan kulit tikus.

Spesimen kulit tikus Wistar diambil dengan ukuran 2 x 2 cm di garis tengah bagian belakang dengan cara eksisi. Jaringan kulit dipotong melintang untuk melihat jumlah sel fibroblas. Jaringan kulit tikus Wistar disimpan di pot urin dan direndam dengan formalin 10% kemudian dilakukan pewarnaan Hematoxilin Eosin di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

Jumlah sel fibroblas dihitung dengan metode analisis digital, masing-masing sediaan difoto dengan kamera Optilab PRO (Indonesia) dan mikroskop Cx41 olympus dengan pembesaran 100x, difoto sebanyak 4x dan disimpan dalam bentuk JPEG. Foto analisa jumlah sel fibroblas dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Image Raster 3*. Jaringan sel fibroblas yang tampak dari hasil pemeriksaan histologi dicatat sebagai pixel berwarna merah oleh perangkat lunak. Sementara jaringan lain dengan warna berbeda kemudian dipilih dan dicatat sebagai pixel jaringan lain. Jumlah sel fibroblas dihitung dengan persentasi sel fibroblas yang terlihat pada lapangan pandang.

Pada akhir penelitian tikus Wistar di euthanasia dengan anestesi injeksi intraperitoneal ketamin 75-100 mg/kg dan xylazine 5-10 mg/kg. Pasca euthanasia, organ tikus yang tersisa dan tidak terpakai akan dikubur.

Analisis data dilakukan untuk mengetahui perbedaan jumlah sel fibroblas antar kelompok perlakuan dilakukan dengan metode statistik *One-way Anova*. Sebelum uji *One Way ANOVA* dilakukan uji analisis normalitas dengan tes *Shapiro-Wilk* dan tes homogenitas varian dengan tes *Levene*. Jika tidak memenuhi syarat ANOVA, maka akan dilakukan uji non-parametrik *Kruskal Wallis* Uji statistik dilanjutkan dengan tes *Post-Hoc LSD* (*Least Significance Difference*) jika terdapat hasil yang bermakna secara statistik.

HASIL

Hewan coba tikus pada akhir penelitian ini berjumlah 24 tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu: kontrol, perlakuan krim ekstrak *Morinda citrifolia* 5%, 10%, dan 20%. Hasil penelitian adalah sebagai berikut.

Tabel diatas menunjukkan bahwa kelompok kontrol yang berfungsi sebagai standar jumlah sel fibroblas pada tikus normal memiliki rerata jumlah sel fibroblas sebesar $23.3\% \pm 1.86\%$. Jumlah rerata sel

fibroblas pada kelompok krim ekstrak 5% dan 10% lebih tinggi dari kontrol dengan tren meningkat. Akan tetapi, pada kelompok krim 20% jika dibandingkan dengan krim 10% mengalami penurunan jumlah rerata sel fibroblas.

Berdasarkan uji statistik *Shapiro-wilk* dan tes *Levene*, data ini berdistribusi normal dan dengan variasi homogen sehingga memenuhi syarat uji *One-way ANOVA*. Uji *One-way ANOVA* digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan rerata lebih dari dua kelompok sampel yang independen. Hasil uji *One-way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan rerata jumlah sel fibroblas yang bermakna antara kelompok perlakuan. Uji statistik dilanjutkan dengan uji *Post-HOC LSD-Bonferroni* untuk mengetahui kelompok yang menunjukkan perbedaan rerata jumlah sel fibroblas (tabel 2).

Berdasarkan tabel diatas ditemukan bahwa kelompok perlakuan dengan krim ekstrak 5% tidak menunjukkan perbedaan rerata jumlah sel fibroblas yang signifikan terhadap kelompok kontrol. Kelompok perlakuan dengan krim ekstrak 10% menunjukkan perbedaan rerata jumlah sel fibroblas terhadap semua kelompok uji. Kelompok dengan perlakuan krim ekstrak 20% hanya menunjukkan perbedaan rerata jumlah sel fibroblas yang signifikan terhadap krim ekstrak 10%. Jumlah fibroblas perlakuan krim ekstrak 20% lebih rendah

Tabel 1 Rerata Jumlah Sel fibroblas antar Kelompok Perlakuan

Kelompok	N	Rerata (%)	One-way Anova (p)
Kontrol	6	23,3 ± 1,86	9,72 (<0.001)
Krim 5%	6	27,6 ± 6,65	
Krim 10%	6	38,3 ± 8,77	
Krim 20%	6	22,3 ± 2,73	

Tabel 2 Uji Post-Hoc LSD Jumlah Sel fibroblas antar Kelompok Perlakuan

Kelompok Pembanding	Rerata perbedaan	Nilai P	Interval kepercayaan 95%		
			Batas Atas	Batas Bawah	
Kontrol	Krim 5%	-4.33	1.00	5.38	-14.05
	Krim 10%	-15.0	0.01*	-5.28	-24.71
	Krim 20%	1.0	1.00	10.71	-8.71
Krim 5%	Kontrol	4.33	1.00	14.05	-5.38
	Krim 10%	-10,67	0.03*	-0.94	-20.38
	Krim 20%	5.33	0.74	15.05	-4.38
Krim 10%	Kontrol	15.0	0.01*	24.71	5.28
	Krim 5%	10.67	0.03*	20.38	0.94
	Krim 20%	16.0	0.01*	25.71	6.28
Krim 20%	Kontrol	-1.0	1.00	8.71	-10.71
	Krim 5%	-5.33	0.74	4.38	-15.05
	Krim 10%	-16.0	0.01*	-6.28	-25.71

*perbandingan kelompok perlakuan yang bermakna

dibandingkan dengan krim ekstrak 10%, sedangkan jika dibandingkan terhadap kelompok kontrol dan krim ekstrak 5% tidak ditemukan perbedaan rerata jumlah sel fibroblas yang signifikan.

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka dimulai setelah jaringan cidera dan terbagi menjadi 4 fase yaitu fase hemostasis, inflamasi, fase proliferasi dan *remodeling*.⁵ Hemostasis merupakan mekanisme pertama berlangsung setelah luka dengan tujuan mencegah darah keluar dari pembuluh darah. Proses ini melibatkan dinding pembuluh darah dan proses pembekuan yang melibatkan berbagai faktor salah satunya fibrinogen, sistem fibrinolitik dan fagosit. Fase selanjutnya adalah fase inflamasi atau radang yaitu reaksi pertahanan jaringan yang bertujuan untuk menghancurkan atau membatasi agen-agen penyebab infeksi sekaligus proses pemulihan terhadap jaringan yg rusak. Fase proliferasi merupakan proses yang berlangsung 72 jam setelah terjadi luka dan sangat tergantung oleh aktivitas sel fibroblas. Pada fase proliferasi, terjadi peningkatan jumlah dan faktor penyembuhan luka, salah satunya yaitu terjadinya proliferasi sel fibroblas. Proliferasi sel fibroblas akan menentukan hasil akhir dari penyembuhan luka karena sel fibroblas menghasilkan kolagen yang akan menutup luka dan sel fibroblas juga mempengaruhi proses reepitalisasi yang akan menutup luka. Sel fibroblas bertanggung jawab pada proses perbaikan yang menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Fase terakhir fase *Remodelling* atau disebut juga fase pematangan yaitu saat sel fibroblas telah mensekresikan kolagen dan seiring waktu terjadi penyempurnaan susunan struktur ekstraseluler.^{3,4}

Quercetin merupakan salah satu jenis antioksidan yang terdapat pada *Morinda citrifolia* yang mampu memicu pembentukan kolagen, meningkatkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), anti inflamasi dan antibakteri sehingga *Quercetin* dapat digunakan untuk mempercepat proses angiogenesis, mempercepat proses proliferasi dan *remodeling* yang ditandai dengan pembentukan sel fibroblas.⁷

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui perbandingan jumlah sel fibroblas pada luka tikus wistar dengan krim ekstrak *Morinda citrifolia*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rerata jumlah sel fibroblas yaitu 23,3%±1,86%), perlakuan krim ekstrak *Morinda citrifolia* 5%, memiliki rerata 27,6%±6,65%, perlakuan krim ekstrak *Morinda citrifolia* 10% memiliki rerata tertinggi yaitu 38,3%±8,77%,

sedangkan terjadi penurunan jumlah sel fibroblas yang terlihat pada kelompok krim ekstrak *Morinda citrifolia* 20% dengan rerata 22,3%±2,73% sel fibroblas pada setiap lapangan pandang.

Perbandingan antara kelompok perlakuan diuji menggunakan analisis *One-way ANOVA* dimana perbandingan antara kelompok memiliki nilai $P < 0.001$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbandingan yang bermakna antar kelompok perlakuan. Pada tes Post-Hoc LSD (*Least Significance Difference*) untuk mengetahui perbedaan rerata antar masing-masing kelompok perlakuan, ditemukan peningkatan jumlah sel fibroblas yang bermakna pada krim ekstrak *Morinda citrifolia* 10% dibandingkan kelompok lainnya. Adanya perbedaan antar kelompok yang bermakna ini sejalan dengan penelitian oleh Putri dkk pada tahun 2017.¹¹ Penelitian tersebut menggunakan ekstrak daun tapak dara yang diberikan kepada tikus wistar yang memiliki luka pada mukosa oral. Pada penelitian tersebut dibandingkan jumlah fibroblas pada kelompok kontrol, ekstrak daun tapak dara 6.25%, 12.5%, 25%, 50%, dan 100%. Pada penelitian tersebut ditemukan perbedaan rerata sel fibroblas bermakna ($p=0.001$) sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh yang signifikan antara ekstrak daun tapak dara dengan jumlah sel fibroblas pada luka mukosa oral tikus.¹¹ Hasil penelitian ini juga didukung dengan hasil penelitian oleh Yuslianti dkk.⁶ Penelitian tersebut menjelaskan tentang efektifitas *Morinda citrifolia* terhadap percepatan penyembuhan luka pada tikus. Pada penelitian Yuslianti menggunakan 3 kelompok yaitu: grup kontrol positif, iodine, dan ekstrak *Morinda citrifolia*. Penelitian dilakukan dengan memberikan luka sayat kepada tikus lalu diberikan zat perlakuan, kemudian pada hari 3, 7, 14 dilakukan penyayatan jaringan luka dan diamati dibawah mikroskop. Hasil tes *One-Way ANOVA* pada jumlah sel fibroblas antar kelompok perlakuan pada penelitian tersebut menunjukkan perbedaan signifikan pada hari ke-3 ($p=0.013$), pada hari ke-7 ($p=0.019$), dan pada hari ke-14 tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p=0.083$).⁶

Pada penelitian ini ditemukan dosis optimal ekstrak *Morinda citrifolia* dalam proliferasi sel fibroblas sejumlah 10% sedangkan pada penelitian Putri dkk, dosis ekstrak daun tapak dara yang optimal ditemukan pada konsentrasi 50%.¹¹ Hingga saat ini, belum terdapat anjuran konsumsi harian pada senyawa flavonoid seperti *Quercetin*. Jika flavonoid dikonsumsi dalam jumlah alami yang terdapat pada makanan maka tidak akan ada tanda-tanda toksisitas dari flavonoid. Namun jika dikonsumsi dalam jumlah besar seperti suplemen, terdapat potensi terjadinya toksisitas atau komplikasi, sebagai contoh pada populasi yang mengalami kekurangan

zat besi karena flavonoid memiliki sifat mengikat zat besi.¹²

Berdasarkan penelitian ini, didapatkan penurunan jumlah sel fibroblas yang bermakna pada kelompok krim ekstrak *Morinda citrifolia* 20%. Hal ini mungkin disebabkan oleh aktifitas pro-oksidasi yang dimiliki oleh *Quercetin* pada dosis lebih tinggi. Sifat pro-oksidasi quercetin ditandai dengan pembentukan senyawa hidrogen peroksida yang berlebih sehingga terjadinya reaksi Fenton. Reaksi fenton merupakan reaksi dimana terjadi reaksi diantara hidrogen peroksida dengan zat besi dalam tubuh yang menyebabkan rusaknya jaringan pada tubuh.¹³

SIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perbedaan jumlah sel fibroblas yang bermakna antara kelompok kontrol, krim ekstrak *Morinda citrifolia* 5%, 10%, dan 20%. Rerata tertinggi jumlah sel fibroblas yang bermakna ditemukan pada krim ekstrak 10%. Rerata jumlah sel fibroblas pada krim ekstrak 20% setara dengan kelompok kontrol.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik dan penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah dengan nomer surat keterangan 2294/UN14.2.2.VII.14/LP/2018.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan dana dari hibah pemerintah ataupun lembaga swasta.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

1. Kalangi S. Histofisiologi Kulit. *J Biomedik*. 2013;5(3):S12-20.
2. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β . *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(8):1-22. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987411>

3. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480812>
4. Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(12):2059-81. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052205>
5. Sumbayak EM. Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *J Kedokt Meditek*. 2015;21(57):1-6.
6. Yuslianti ER, Sabirin IPR, B. Sutjiat A. Effectiveness of Noni (*Morinda citrifolia* L.) Leaves Extract Gel as Standardized Traditional Medicine to Accelerate Oral Mucosa Wound Healing on Wistar Rats. *Res J Med Plant*. 2014;8(4):156-66. Diakses dari: <http://www.scialert.net/abstract/?doi=rjmp.2014.156.166>
7. Dueñas M, Surco-Laos F, González-Manzano S, González-Paramás AM, Santos-Buelga C. Antioxidant properties of major metabolites of quercetin. *Eur Food Res Technol*. 2011;232(1):103-11. Diakses dari: <http://link.springer.com/10.1007/s00217-010-1363-y>
8. Sarandy MM, Novaes RD, Xavier AA, Vital CE, Leite JP V., Melo FC SA, et al. Hydroethanolic Extract of *Strychnos pseudoquina* Accelerates Skin Wound Healing by Modulating the Oxidative Status and Microstructural Reorganization of Scar Tissue in Experimental Type I Diabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-11. Diakses dari: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/9538351/>
9. Sutrisno T, Huda N, Nurlely N, Cahaya N, Srikartika VM. Efektivitas Gel Kuersetin pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIA. *Media Pharm Indones*. 2017;1(1):1. Diakses dari: <http://journal.ubaya.ac.id/index.php/MPI/article/view/Efektivitas-gel>
10. Sukrama DM, Wihandani DM, Manuaba AP, Manuaba AP. Topical Binahong (*Anredera cordifolia*) Leaf Extract Increases Interleukin-6 and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) during Burn Wound Healing in Wistar Rats Infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Biol Med*. 2017;09(01):1-6. Diakses dari: <https://www.omicsonline.com/open-access/topical-binahong-anredera-cordifolia-leaf-extract-increases-interleukin6and-vegf-vascular-endothelial-growth-factor-during-burn-wo-0974-8369-1000369.php?aid=84670>
11. Putri RR, Hakim RF, Rezeki S. Pengaruh Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus Roseus*) Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Di Mukosa Oral. *J Caninus Dent*. 2017;2(1):20-30. Diakses dari: <http://www.jim.unsyiah.ac.id/JCD/article/view/2414>
12. Birt DF, Jeffery E. Flavonoids. *Adv Nutr*. 2013;4(5):576-7. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038263>
13. Lagunes I, Trigos Á. Photo-oxidation of ergosterol: Indirect detection of antioxidants photosensitizers or quenchers of singlet oxygen. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2015;145:30-4. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756399>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution