

ARTIKEL PENELITIAN

Efek Gel Kentang Kuning (*Solanum tuberosum* L.) terhadap Proses Penyembuhan Luka pada Mencit (*Mus musculus*)**Silvana Anggreini Rosa,¹ Sudigdo Adi,² Achadiyani,²
Astrid Feinisa Khairani,² Uci Ary Lantika^{3,4}**¹Program Studi Magister Anti-aging dan Aesthetic Medicine, ²Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Biologi Seluler, ³Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ⁴Bagian Biologi Medik dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia**Abstrak**

Perawatan luka yang baik diperlukan dalam proses penyembuhan luka. Salah satu metodenya adalah pemberian obat topikal. Gel kentang kuning (*Solanum tuberosum* L.) memiliki kandungan antosianin yang berperan dalam meningkatkan vaskularisasi, menginisiasi sintesis DNA, dan menstimulus sintesis fibronektin dari fibroblas. Dengan demikian, dimungkinkan gel kentang kuning dapat membantu proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan melihat efek gel kentang kuning pada jumlah fibroblas, tebal epitel, dan luas luka eksisi. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik dengan rancangan acak lengkap yang dilakukan di kandang hewan Divisi Biologi Sel Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran; Laboratorium Patologi Anatomi, Universitas Padjadjaran; dan Laboratorium Farmasi Singaperbangsa, Universitas Padjadjaran, Bandung. Penelitian dilakukan pada bulan Mei sampai Oktober 2015. Tiga puluh enam mencit (*Mus musculus*) jantan galur Swiss Webster dieksisi pada kulitnya kemudian dibagi menjadi dua kelompok: kelompok perlakuan (n=18) dan kelompok kontrol (n=18). Dilakukan pengamatan luas luka dan histologi pada hari ke-7, 14, dan 25. Dibuat sediaan preparat histologi untuk menghitung jumlah fibroblas, pembuluh darah, dan tebal epitel. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pemberian gel kentang kuning dapat meningkatkan efektivitas pembentukan fibroblas dan pembuluh darah pada hari ke-7. Selain itu, gel kentang kuning juga berefek pada peningkatan tebal epitel dan penurunan diameter luas luka pada hari ke-7, 14, dan 25. Simpulan, pemberian gel kentang kuning dapat meningkatkan efektivitas penyembuhan luka eksisi.

Kata kunci: Epitel, fibroblas, gel kentang kuning, pembuluh darah**The Effect of Yellow Potato (*Solanum tuberosum* L.) Gel on Wound Healing Process in Mice (*Mus musculus*)****Abstract**

Adequate wound care is needed on wound-healing process. Applying topical agent is one of the wound care methods. Yellow potato (*Solanum tuberosum* L.) gel's content an antocyanin antioxidant that could improve vascularization, initiation DNA synthesis, and stimulate synthesis of fibronectin. Therefore, it is possible that yellow potato gel could help on wound healing process. This study examined the effect of yellow potato gel on wound healing. This study was laboratory experiment with completely randomized design conducted in Department of Anatomy, Physiology and Cell Biology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Anatomical Pathology Laboratory, Universitas Padjadjaran; and Singaperbangsa Pharmacy Laboratory, Universitas Padjadjaran, Bandung. The study was conducted from May to October 2015. Thirty six male Swiss Webster mice (*Mus musculus*) were divided into 2 groups: the experimental group, which received a topical application of yellow potato gel and the control group without gel application. The observation scar width and histological were conducted on days 7, 14, and 25. Histological preparation was made to calculate the fibroblasts, blood vessels, and epithelial thickness. The result of this study showed that topical application of the yellow potato gel evidently increased effectiveness of fibroblasts and blood vessels development on days 7. More over, it was also shown improvement in epithelial thickness and scar width on days 7, 14, and 25. In conclusion, yellow potato gel treatment can improve the effectiveness of wound healing.

Key words: Blood vessel, epithelial, fibroblast, yellow potato gel

Received: 2 May 2017; Revised: 22 March 2018; Accepted: 11 April 2018; Published: 30 April 2018

Korespondensi: Silvana Anggreini Rosa/Uci Ary Lantika. Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran. Jln. Prof. Dr. Eyckman No. 38, Bandung 40161, Jawa Barat, Indonesia. HP: 081321555716/081322043976. Surel: rieny_rosya@yahoo.co.id/uci.lantika@yahoo.com

Pendahuluan

Proses penyembuhan luka merupakan proses fisiologi yang melibatkan beberapa komponen yang meliputi sel-sel dan substansi kimia yang diperlukan dalam proses inflamasi, angiogenesis, dan deposisi kolagen.¹ Proses ini melalui beberapa fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Fase hemostasis terjadi sesaat setelah luka yang ditandai dengan pembentukan agregasi trombosit. Proses ini diperlukan untuk menutup kerusakan yang terjadi pada pembuluh darah.^{1,2} Fase berikutnya adalah inflamasi terjadi 1–4 hari setelah luka. Fase ini ditandai dengan infiltrasi sel neutrofil dan makrofag pada jaringan luka. Sel makrofag akan mengeluarkan mediator inflamasi dan enzim-enzim untuk memulai fase selanjutnya, yaitu fase proliferasi. Fase proliferasi terjadi 4 sampai 21 hari setelah terjadinya luka, ditandai dengan angiogenesis, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granuloma, kontraksi luka, dan epitelisasi. Fase yang terakhir adalah *remodeling* yang terjadi 21 hari sampai dengan 2 tahun setelah terjadi luka. Fase ini ditandai dengan pembentukan jaringan baru yang telah utuh.³

Proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh faktor-faktor baik lokal maupun sistemik, salah satunya perawatan luka.^{2,3} Perawatan luka yang baik akan mempercepat proses penyembuhan luka dan juga pembentukan jaringan yang baik. Penggunaan bahan alam sebagai perawatan luka telah banyak digunakan, salah satunya kentang kuning (*Solanum tuberosum* L.). Kentang kuning merupakan tanaman umbi-umbian yang memiliki kandungan antosianin yang cukup tinggi, yaitu 15–40 mg/100 g.⁴ Antosianin memiliki banyak efek yang baik terhadap kesehatan, antara lain sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antimikrob. Pada

penelitian antioksidan yang terkandung dalam antosianin dapat menghambat peroksidasi lipid, seperti *matrix metalloproteinase* sehingga dapat menghambat degradasi jaringan. Pada penelitian yang lain menunjukkan bahwa antosianin dapat meningkatkan umur fibril kolagen dengan cara menghambat kerusakan sel-sel, meningkatkan vaskularisasi, serta menginisiasi sintesis DNA. Selain itu, antosianin juga berperan pada sintesis fibronektin dari fibroblas.⁵

Kentang kuning dalam penelitian ini dibuat berbentuk gel. Sediaan gel mampu memberikan efek topikal yang baik dan memiliki daya sebar yang baik sehingga dapat bekerja langsung pada lokasi yang sakit.^{6,7} Oleh karena itu, penelitian ini ingin mengidentifikasi pengaruh pemberian gel kentang kuning terhadap penyembuhan luka eksisi pada kulit mencit (*Mus musculus*) jantan.

Metode

Kentang kuning yang digunakan adalah kentang kuning varietas Dieng yang diperoleh dari daerah Cipanas. Gel kentang kuning diperoleh melalui proses ekstraksi yang dilakukan di Laboratorium Farmasi Singaperbangsa Universitas Padjadjaran Bandung. Kentang yang telah dipilih itu dicuci berulang kali hingga bersih untuk menghilangkan kotoran serta bakteri. Kulit kentang itu dikupas secara manual, kemudian kentang itu diblender sehingga berbentuk seperti jus. Kentang yang sudah berbentuk jus dicampurkan dengan 200 mL etanol 96%, lalu diaduk selama 10 menit pada suhu 30°C. Setelah itu, campuran ini diendapkan selama 10 jam pada suhu 10°C dengan maksud mengambil zat aktif (antosianin) yang terdapat dalam kentang kuning.⁴ Berikutnya, dilaksanakan penyaringan sebanyak 3 kali untuk membuang zat lain yang tidak dibutuhkan. Endapan yang



Gambar 1 Pembuatan Luka Eksisi

diperoleh lalu dipisahkan dari larutannya dengan menggunakan saringan penghisap, selanjutnya endapan tersebut dioven vakum (*vaccum dryer*) pada suhu 50°C. Setelah itu, gel kentang kuning disimpan dalam lemari es suhu 20–30°C untuk menjaga kestabilan gel. Dari tahapan pembuatan gel diperoleh 50 mL gel kentang kuning dengan kandungan antosianin 0,06% ($3 \times IC_{80}$). Setelah menjadi larutan kandungan antosianin tersebut menjadi 12–30 mg/100 g.

Subjek penelitian adalah mencit jantan galur Swiss Webster dewasa usia 8–10 minggu dengan bobot 20–25 gram berjumlah tiga puluh enam ekor yang didapat dari Laboratorium Hewani Ilmu Hayat Institut Teknologi Bandung. Mencit dipelihara di kandang hewan Divisi Biologi Sel, Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran dengan memperhatikan siklus siang dan malam, kelembapan, kepadatan dengan menaruh 4 ekor per kandang. Mencit diberikan makan pelet dan minum secukupnya.

Mencit lalu dianestesi menggunakan injeksi ketamin dosis 0,02 mL/kgBB sebelum dilakukan eksisi. Setelah dianestesi, permukaan dorsal atau punggung subjek dicukur dengan pisau cukur steril, kemudian kulit dibersihkan menggunakan alkohol 70%. Luka eksisi dibuat dengan cara digambar terlebih dahulu dengan menggunakan spidol pada punggung mencit dengan diameter yang sama ukuran 1 cm dengan kedalaman 2 mm. Kemudian, dengan bantuan pinset *chirurgis*, pisau bedah, dan gunting dibuat luka pada bagian yang telah digambar. Kulit dan jaringan subkutan diangkat memakai pinset, lalu digunting sesuai dengan bentuk lingkaran yang telah ditentukan.

Mencit dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan yang diberi gel kentang kuning. Gel kentang kuning dioleskan pada luka dua kali sehari menggunakan *cotton bud* secara merata hingga menutupi seluruh daerah luka. Kemudian, luka tersebut ditutupi dengan kassa steril dan plester sehingga luka terhindar dari bakteri yang dapat menyebabkan infeksi.

Pada akhir penelitian ini, luka diukur terlebih dahulu, lalu dilaksanakan pengambilan sampel. Pengambilan jaringan kulit dilaksanakan pada hari ke-7, 14, dan 25 yang sesuai dengan fase dari penyembuhan luka.⁸ Setelah selesai, mencit dikorbankan dengan cara memberikan ketamin dosis tinggi dan mencit dikuburkan di tempat yang sudah disediakan. Pada hari ke-7 akan menggambarkan fase proliferasi awal, pada hari

ke-14 menggambarkan fase proliferasi akhir, dan hari ke-25 menggambarkan fase *remodeling*.

Jaringan luka mencit diambil dan pembuatan preparat dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Padjadjaran Bandung. Jaringan difiksasi dengan memakai larutan formalin 10%, lalu dipotong dan dimasukkan ke dalam kaset. Selanjutnya, dicuci dengan formalin dan dilakukan dehidrasi dengan mencelupkan kaset ke dalam larutan alkohol 70–80%, 90%, dan 95%. Setelah itu, kaset dicelupkan ke larutan xilol 1 dan 2, serta dimasukkan ke dalam parafin cair untuk dibuat blok parafin. Blok parafin dipotong menggunakan mikrotom untuk pembuatan preparat. Preparat diwarnai dengan pewarnaan *toluidine blue* untuk fibroblas dan pewarnaan *hematoxylin eosin* untuk pembuluh darah dan tebal epitel. Ketebalan pertumbuhan epitel diukur mulai dari dermis sampai ujung epitel yang tumbuh mempergunakan mikroruler pada lensa okuler mikroskop skala 1:1.000 dan pembesaran 400×. Sementara itu, jumlah sel fibroblas dan pembuluh darah pada preparat kulit yang terluka dihitung secara manual dengan pembesaran 400×.⁹

Data dianalisis mempergunakan uji t tidak berpasangan jika data berdistribusi normal atau uji Mann-Whitney jika data tidak berdistribusi normal. Uji normalitas data menggunakan uji Shapiro-Wilk. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasar atas nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini telah diuji dan dinyatakan layak untuk dilaksanakan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran melalui surat Nomor: 215/UN6.C1.3.2/KEPK/PN/2015.

Hasil

Jumlah sel fibroblas dan pembuluh darah pada pengamatan hari ke-7 terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok (nilai $p < 0,05$). Pengamatan pada kelompok perlakuan terdapat peningkatan jumlah sel fibroblas dari hari ke-7 sampai hari ke-14 ($p < 0,05$). Hasil yang berbeda didapatkan pada pengamatan hari ke-14 dan hari ke-25, tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara kedua kelompok (lihat Tabel). Pengamatan hari ke-7 pada kelompok perlakuan sudah mulai terlihat pembuluh darah yang baru sementara pada kelompok kontrol belum terlihat pembuluh darah. Hasil ini selaras dengan fase proliferasi pada proses penyembuhan luka. Fase ini yang berlangsung mulai hari ke-3 sampai hari

Tabel Perbandingan Jumlah Fibroblas, Pembuluh Darah, Luas Luka, dan Tebal Epitel

Grup {Median (SD)}	Jumlah Fibroblas	Jumlah Pembuluh Darah	Luas Luka	Tebal Epitel
Kontrol				
Hari ke-7	27,7 (6,1)	0	1,30 (0,41)	16,8 (4,9)
ke-14	53,3 (10,6)	4,89 (5,14)	0,82 (0,56)	15 (6,3)
ke-25	36,8 (6,7)	2,39 (2,38)	0,39 (0,26)	8,9 (3,2)
Intervensi				
Hari ke-7	33,9 (6,2)	1,17 (0,86)	0,83 (0,44)	25,41 (3,0)
ke-14	52,9 (13,3)	1,89 (1,23)	0,34 (0,23)	32,9 (3,1)
ke-25	36,7 (9,3)	1,94 (0,72)	0,16 (0,15)	19,6 (4,9)
Nilai p				
Hari ke-7	0,05	<0,001	0,007	0,002
ke-14	0,912	0,203	0,047	<0,001
ke-25	0,815	0,791	0,025	<0,001

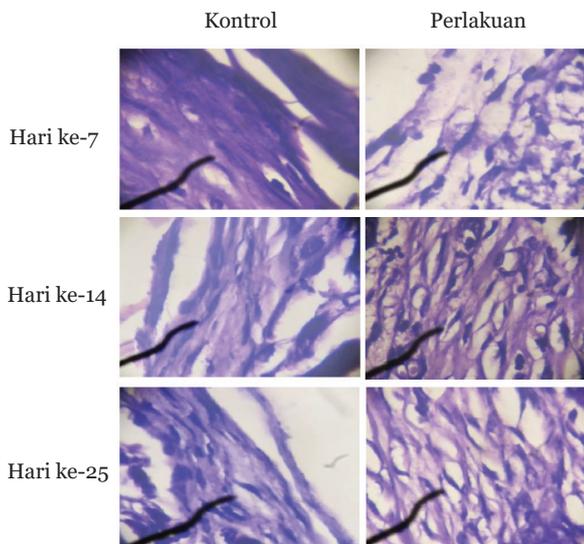
ke-14, ditandai dengan pertumbuhan pembuluh darah baru dan mencapai puncaknya pada hari ke-7.

Pada pengamatan tentang luas luka, terdapat perbedaan yang bermakna pada hari ke-7, 14, dan 25 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p < 0,05$; lihat Tabel). Pada kelompok perlakuan luas luka itu lebih cepat menutup dibanding dengan kelompok kontrol. Luas luka mulai terlihat mengecil pada hari ke-7 dan pada

hari ke-25 luka telah menutup sempurna. Hasil yang bermakna juga didapatkan untuk tebal epitel pada pengamatan hari ke-7, 14, dan 25 ($p < 0,05$; lihat Tabel).

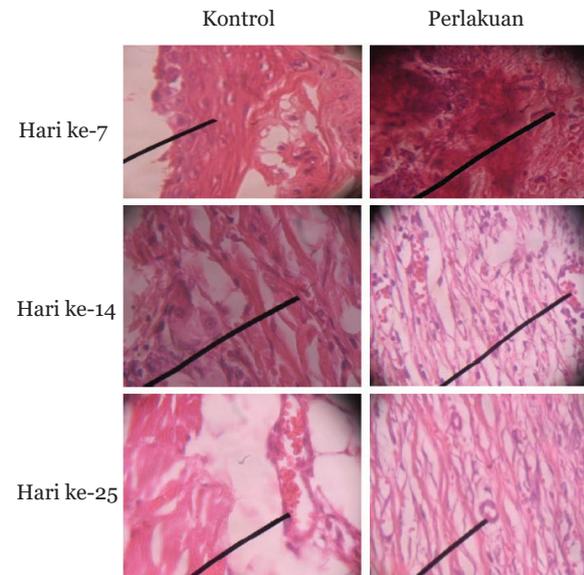
Pembahasan

Proses penyembuhan luka merupakan proses kompleks yang mencakup serangkaian proses



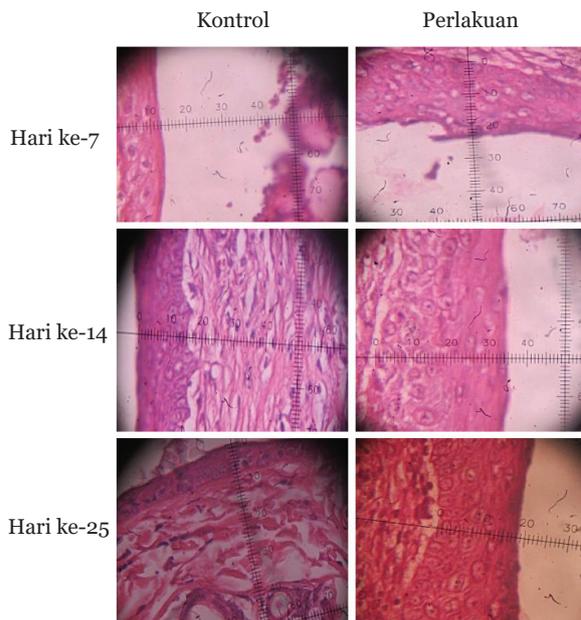
Gambar 2 Gambaran Fibroblas Kedua Kelompok

Garis hitam menunjukkan fibroblas. Hari ke-7 pada kelompok perlakuan didapatkan peningkatan jumlah fibroblas yang signifikan terhadap kontrol ($p < 0,05$)



Gambar 3 Gambaran Pembuluh Darah Kedua Kelompok

Garis hitam menunjukkan pembuluh darah. Pada hari ke-7 ($p < 0,05$) pada kelompok perlakuan didapatkan peningkatan jumlah dan menurun pada hari ke-14 dan 25



Gambar 4 Gambaran Tebal Epitel Kedua Kelompok

Terlihat ukuran dari epitel. Epitel pada kelompok perlakuan lebih tebal dibanding dengan kelompok kontrol pada seluruh hari perlakuan hari ke-7, ke-14, dan ke-25 p(0,05)

biokimia, seluler, dan fisiologis. Proses tersebut melalui beberapa fase, yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Perawatan luka yang baik menjadi salah satu faktor bagi pembentukan jaringan baru. Manajemen luka dengan menggunakan bahan alam sebagai obat topikal telah banyak digunakan saat ini. Salah satunya adalah dengan menggunakan kentang kuning.¹⁰⁻¹²

Kentang kuning adalah tanaman golongan umbi-umbian yang banyak didapat di Indonesia. Pemanfaatan kentang kuning tidak hanya sebagai bahan makanan, namun juga berpotensi dalam pengembangan obat herbal topikal. Kentang kuning dapat dibuat menjadi gel. Gel merupakan salah satu sediaan obat yang diperuntukkan untuk pengobatan luka luar. Gel mampu memberikan efek topikal yang baik dan memiliki daya sebar yang baik sehingga dapat bekerja langsung pada lokasi yang sakit.⁴

Gel kentang kuning sudah terbukti memiliki flavonoid berupa antosianin. Flavonoid adalah salah satu substansi antioksidan yang memiliki efek anti-inflamasi.¹² Pada penelitian Castangia dkk.¹³ didapatkan bahwa respons anti-inflamasi setelah terjadinya luka merupakan syarat untuk

proses penyembuhan luka.¹⁴⁻¹⁷

Pada proses penyembuhan luka itu terdapat beberapa faktor yang mempunyai kontribusi dalam proses tersebut, di antaranya sel fibroblas dan sel keratinosit. Sel fibroblas akan terstimulasi pada fase proliferasi. Pada fase ini sel fibroblas mampu mensintesis kolagen tersebut sebagai matriks ekstraseluler yang berfungsi membentuk jaringan yang baru.¹⁸ Antosianin yang merupakan salah satu golongan flavonoid itu memiliki efek meningkatkan sintesis kolagen oleh fibroblas.¹⁹ Penelitian ini sesuai dengan penelitian di atas bahwa pada hari ke-7 didapatkan peningkatan jumlah sel fibroblas dibanding dengan kontrol (nilai $p < 0,05$). Kentang kuning juga memiliki kandungan fraksi glikoprotein yang berperan stimulasi fibroblas untuk mensintesis kolagen.⁴

Selain sintesis kolagen, fase proliferasi juga ditandai dengan pembentukan pembuluh darah baru. Pada penelitian ini terdapat peningkatan pertumbuhan pembuluh darah yang baru pada kelompok perlakuan dibanding dengan kontrol ($p < 0,05$). Hal ini disebabkan oleh kandungan antosianin dalam gel kentang kuning yang dapat meningkatkan proliferasi dan juga migrasi sel-sel endotel dan otot polos vaskular yang dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah baru.⁴ Keadaan ini sejalan dengan penelitian Atik dan Iwan⁹ tentang gel *aloe vera* yang mengandung antosianin terbukti memiliki efek angiogenik.

Pada fase penyembuhan luka pembentukan pembuluh darah berguna untuk terjadi proses reepitelisasi. Proses epitelisasi itu dimulai dari fase proliferasi sampai terjadi fase *remodeling*. Pada proses ini sel yang berperan adalah sel keratinosit.¹⁹ Gel kentang kuning mengandung antosianin dan juga fraksi glikoprotein yang mempunyai peranan dalam stimulasi proliferasi keratinosit. Fraksi glikoprotein meningkatkan multiplikasi keratinosit, migrasi, faktor-faktor yang bersangkutan, dan pembentukan epidermis yang berlanjut ke penyembuhan luka.⁹ Fraksi glikoprotein juga dapat meningkatkan sintesis DNA, begitu juga ekspresi reseptor *epithelial growth factor* atau EGF. Reseptor EGF yang berikatan dengan ligan akan mentransmisikan sinyal proliferasi. Kandungan antosianin dalam gel kentang kuning dapat mengaktifkan enzim *proline hydroxylase*, yaitu enzim yang diperlukan dalam *cross-linking collagen* sehingga memiliki peran terhadap epitelisasi.²⁰

Dari hasil penelitian ini dapat dipahami bahwa pengaruh gel kentang kuning terhadap kelompok perlakuan mampu memperpendek fase inflamasi

dan mempercepat fase *remodeling*.

Pada penelitian ini peningkatan jumlah sel fibroblas dan pembuluh darah hanya terlihat pada hari ke-7 dan tidak bermakna pada hari ke-14 dan ke-25. Keadaan ini dapat disebabkan oleh karena penurunan kadar antosianin sebagai akibat proses penyimpanan yang lama. Dalam penyimpanan gel yang perlu diperhatikan adalah aspek yang mampu memengaruhi kualitas gel kentang kuning. Penurunan kualitas gel ditandai dengan perubahan warna gel kentang kuning itu menjadi lebih tidak berwarna. Banyak faktor yang menyebabkan ketidakstabilan antosianin di dalam gel kentang kuning ini, di antaranya adalah cahaya. Cahaya dapat memicu reaksi fitokimia atau foto-oksidasi yang dapat membuka ikatan cincin antosianin sehingga dapat menyebabkan penurunan kualitas antosianin. Selain cahaya, temperatur juga dapat menggeser keseimbangan antosianin. Pemanasan gel kentang kuning dapat membuka ikatan kedua cincin antosianin yang mengakibatkan pembentukan basa karbinol dan kalkol. Substansi ini membuat gel menjadi tidak berwarna.²² Faktor-faktor tersebut dapat menjadi penyebab pengurangan efektivitas pengaruh gel kentang kuning terhadap jumlah fibroblas dan pembuluh darah pada kelompok perlakuan.

Penelitian selanjutnya perlu memperhatikan faktor-faktor yang dapat menurunkan kualitas gel. Penelitian mengenai efek fraksi antosianin pada kentang kuning yang dibuat menjadi gel pada proses penyembuhan luka juga perlu diteliti lebih lanjut.

Simpulan

Pemberian gel kentang kuning memperlihatkan peningkatan jumlah sel fibroblas dan pembuluh darah pada penyembuhan luka eksisi pada fase akut. Peningkatan jumlah sel fibroblas tersebut menstimulasi peningkatan tebal epitel dan juga menurunkan luas luka eksisi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Pimpinan Laboran Laboratorium Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Biologi Sel; Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran; serta Laboratorium Farmasi Singaperbangsa, Universitas Padjadjaran, Bandung.

Daftar Pustaka

1. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94.
2. Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanism linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med.* 2008;205(1):43-51.
3. Röhl J, Zaharia A, Rudolph M, Murray RZ. The role of inflammation in cutaneous repair. *Wound Pract Res.* 2015;23(1):8-15.
4. Balqis U, Rasmaidar, Marwiyah. Gambaran histopatologis penyembuhan luka bakar menggunakan daun kedondong (*Spondias dulcis* F.) dan minyak kelapa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *J Med Vet.* 2014;8(1):31-6.
5. Navarre DA, Pillai SS, Shakya R, Holden MJ. HPLC profiling of phenolic in diverse potato genotypes. *Food Chem.* 2010;127:34-41.
6. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: an update review. *Plast Surg Int.* 2013;2013:146764.
7. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-29.
8. Atik N, Iwan ARJ. Perbedaan efek pemberian topikal gel lidah buaya (*Aloe vera* L.) dengan solusio povidone iodine terhadap penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*). *MKB.* 2009;41(2):29-36.
9. Velnar T, Bailer T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of cellular and molecular mechanism. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1-8.
10. Sriwiroch W, Chungsamarnyart N, Chantakru S. The effect of *Pedilanthus tithymaloides* (L.) poit crude extract on wound healing stimulation in mice. *Kasetsart J (Nat Sci).* 2010;44(6):1121-7.
11. Asadi SY, Parsaei P, Karimi M, Ezzati S, Zamiri A, Mohammadzadeh F, dkk. Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on wound healing process of surgical wounds in rat. *Int J Surg.* 2013;11(4):332-7.
12. Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, Zadelaar S, van Erk MJ, Wielinga PY, dkk. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin

- in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):44–52.
13. Castangia I, Nacher A, Caddeo C, Valenti D, Fadda AM, Díez-Sales O, dkk. Fabrication of quercetin and curcumin bionanovesicles for the prevention and rapid regeneration of full-thickness skin defects on mice. *Acta Biomater*. 2014 Mar;10(3):1292–300.
 14. Scrementi ME, Ferreira AM, Zender C, DiPietro LA. Site-specific production of TGF-beta in oral mucosal and cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2008 Jan–Feb;16(1):80–6.
 15. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblast and myofibroblast in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014 Nov;7:301–11.
 16. Ambiga S, Narayanan R, Gowri D, Sukmar D, Madhavan S. Evaluation of wound healing activity of flavonoid from *Ipomoea carnea* Jacq. *Anc Sci Life*. 2007;26(3):45–71.
 17. Halim AS, Khoo TL, Saad AZ. Wound bed preparation from clinical perspective. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):193–202.
 18. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2013 Jul;13(23):e23.
 19. Mukherjee PK, Maity N, Nema NK, Sarkar BK. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*. 2011 Dec;19(1):64–73.
 20. Pramana KA, Darsono L, Evacuasiyany E, Slamet S. Ekstrak daun sirih (*Piper betle* Linn.) mempercepat proses penyembuhan luka. *GMHC*. 2014;2(2):49–54.