

Studi Literatur Tanaman yang Memiliki Potensi terhadap Penyembuhan Luka Akut

Khaerunnisa^{*}, Indra Topik Maulana, Esti Rachmawati Sadiyah

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

^{*}khaerunnisa161020@gmail.com, indra.topik@gmail.com, esti.sadiyah@gmail.com

Abstract. Wound is a condition characterized by damage to body tissue, damage to body tissue can involve connective tissue, muscles, skin, nerves and tearing of blood vessels which will interfere with the body's hemostasis. Wound healing process consists of various complex processes to restore tissue integrity. During this process, blood clots, acute and chronic inflammatory responses, neovascularization, cell proliferation and apoptosis occur. This literature study aims to examine the potential of various types of plants that can accelerate wound healing and examine the mechanism of action of secondary metabolites in plants that play a role in the wound healing process from several articles. Leaves of red andong (*Cordyline fruticosa*) (L) A.Chev; *Ixora coccinea* root; papaya stem (*Carica papaya*); *Ficus deltoidea* leaves; neem leaves (*Azadirachta indica* A. Juss); javan bark (*Lannea coromandelica*); and betadine leaf (*Jatropha multifida* linn) has a class of compounds that play a role in the wound healing process, namely alkaloids, flavonoids, saponins and tannins which have antiseptic, astringent, anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial potential.

Keywords: *Wound, Wound Healing, Plant.*

Abstrak. Luka merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan terjadinya kerusakan pada jaringan tubuh, kerusakan jaringan tubuh dapat melibatkan jaringan ikat, otot, kulit syaraf dan robeknya pembuluh darah yang akan mengganggu homeostatis tubuh. Proses penyembuhan luka terdiri dari berbagai proses yang kompleks untuk mengembalikan integritas jaringan. Selama proses ini terjadi pembekuan darah, respon inflamasi akut dan kronis, neovaskularisasi, proliferasi sel hingga apoptosis. Studi literatur ini bertujuan untuk mengkaji potensi berbagai jenis tanaman yang dapat mempercepat penyembuhan luka serta mengkaji mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder dalam tanaman yang berperan dalam proses penyembuhan luka dari beberapa artikel. Daun andong merah (*Cordyline fruticosa*) (L) A.Chev; akar *Ixora coccinea*; batang pepaya (*Carica papaya*); daun *Ficus deltoidea*; daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss); kulit kayu jawa (*Lannea coromandelica*); dan daun betadine (*Jatropha multifida* linn) memiliki golongan senyawa yang berperan pada proses penyembuhan luka yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tannin yang memiliki potensi antiseptik, astringen, antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri).

Kata Kunci: *Luka, Penyembuhan Luka, Tanaman.*

A. Pendahuluan

Luka merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan terputusnya kontinuitas suatu jaringan akibat cedera atau pembedahan, atau kerusakan jaringan pada kulit disebabkan oleh kontak fisik maupun perubahan fisiologis (1). Luka adalah kerusakan atau hilangnya sebagian jaringan pada organ. Keadaan ini dapat disebabkan oleh trauma, benda tajam, benda tumpul, perubahan suhu, zat kimia, atau gigitan hewan (2). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2018 (3), terjadi peningkatan prevalensi luka di Indonesia dari 8,2% (2013) menjadi 9,2% (2018).

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu dan proses penyembuhan, terdiri dari luka akut dan kronis. Luka akut merupakan luka yang terjadi akibat cedera jaringan dengan waktu penyembuhan sekitar 8 sampai 12 minggu. Penyebab terjadinya luka akut berupa faktor dari luar, seperti terkena benda tajam. Di lain pihak, luka kronis merupakan luka dengan waktu penyembuhan luka lebih dari 12 minggu. Penyebab terjadi luka kronis adalah penyakit lain seperti diabetes melitus, kanker dan infeksi (4).

Luka memberikan angka morbiditas yang cukup besar di seluruh dunia terutama luka kronis karena mengganggu fungsional jaringan dan dilihat dari nilai estetikanya. Luka akut yang mengalami kesulitan dalam proses penyembuhannya dapat berubah menjadi luka kronis. Contoh dari luka kronis yang sering dan menyebabkan komplikasi adalah *ulkus diabetikus*. Melihat permasalahan tersebut, luka perlu mendapat penanganan yang baik untuk mengurangi angka morbiditasnya (5).

Tubuh memiliki respon fisiologis terhadap luka yakni proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka terdiri dari berbagai proses yang kompleks untuk mengembalikan integritas jaringan. Pada proses ini terjadi pembekuan darah, respon inflamasi akut dan kronis, neovaskularisasi, proliferasi sel hingga apoptosis. Proses ini dimediasi oleh berbagai sel, sitokin, matriks, dan faktor pertumbuhan. Disregulasi setiap proses tersebut bisa menyebabkan komplikasi atau abnormalitas luka yaitu luka hipertrofik dan keloid. Penyembuhan luka kulit tanpa pertolongan dari luar berjalan secara alami namun terkadang diperlukan penanganan khusus pada luka untuk membantu proses tersebut. Oleh karena itu penting untuk dipahami mengenai proses penyembuhan luka (6).

Saat terjadi perlukaan pada kulit, maka akan terjadi secara otomatis proses penyembuhan dan regenerasi sel sebagai respon fisiologis tubuh yang melalui fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi atau *remodelling*. Terdapat beberapa komponen yang sangat berperan aktif dalam membantu terjadinya proses penyembuhan luka yaitu kolagen, angiogenesis dan granulasi. Proses angiogenesis dan granulasi sangat penting dalam proses penyembuhan luka. Di samping itu, kolagen merupakan komponen yang berperan aktif pada proses tersebut (7).

Pemanfaatan tanaman-tanaman sebagai pengobatan tradisional di Indonesia semakin berkembang dikarenakan semakin banyak orang menyadari efek samping dari penggunaan obat-obat kimia yang sangat berbahaya bagi kesehatan. Salah satu contoh obat yang digunakan untuk penyembuhan luka adalah *povidone iodine* 10%. Tetapi disalah satu sisi kandungan dari *povidone iodine* 10% dapat menimbulkan iritasi pada luka saat proses penyembuhan luka berlangsung (8). Indonesia sangat dikenali sebagai salah satu negara yang banyak memiliki keanekaragaman hayati yang paling tinggi di dunia, juga berdasarkan bermacam tanaman yang secara tradisional dapat dimanfaatkan dalam penyembuhan berbagai jenis penyakit (9). Pada era ini, pengobatan di Indonesia masih banyak menggunakan obat tradisional (10).

Tanaman yang berkhasiat untuk pengobatan biasanya disebut oleh masyarakat dengan sebutan obat herbal (*herbal medicine*), yang diartikan sebagai sediaan bahan baku yang dibuat dari tanaman dan mempunyai khasiat terapi atau khasiat lain yang pastinya sangat berguna untuk kesehatan tubuh manusia. Komposisi dari berbagai macam obat herbal dapat berupa bahan-bahan yang masih mentah atau bahan-bahan yang sudah melalui proses lebih lanjut dimana bahan-bahan ini berasal dari satu jenis tanaman atau lebih (11). Tanaman herbal biasanya mengandung senyawa zat aktif yang berkhasiat dalam pengobatan. Ada pun senyawa yang terkandung di dalam tanaman seperti flavonoid, saponin, polifenol, dan tanin berperan dalam proses penyembuhan luka (12).

Berdasarkan penjelasan diatas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah tanaman apa saja yang memiliki potensi penyembuhan luka akut, seperti apa mekanisme aksi proses penyembuhan luka dari tanaman tersebut dan senyawa spesifik apa saja yang diduga berperan pada proses penyembuhan luka akut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi berbagai jenis tanaman yang dapat mempercepat penyembuhan luka akut serta mengkaji mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder dalam tanaman yang berperan dalam proses penyembuhan luka.

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk menambah wawasan, pengetahuan, dan informasi mengenai berbagai tanaman yang berpotensi membantu mempercepat penyembuhan luka akut.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *studi literatur review* dengan mengumpulkan artikel-artikel yang telah di publikasikan melalui beberapa *publisher* yaitu Google Scholar, Science Direct (Elsevier) dan Pubmed. Artikel yang dipilih yaitu artikel yang memuat materi terkait dengan ragam atau jenis tanaman yang terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas penyembuhan luka, merupakan hasil penelitian laboratorium dan merupakan artikel utuh. Artikel ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara kualitatif berdasarkan tingkat kesembuhan luka dan mekanisme kerja kandungan senyawa dalam tanaman yang digunakan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, beberapa jenis tanaman diketahui memiliki potensi khasiat untuk mempercepat penyembuhan luka dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Tanaman Yang Memiliki Potensi Penyembuhan Luka

No.	Tanaman dan Bagian Yang Digunakan	Senyawa Aktif	Metode Pembuatan Ekstrak	Metode Uji	Hasil Pengujian	Mekanisme Aksi	Pustaka
1.	Daun Andong Merah (<i>Cordyline fruticosa</i> (L) A.Chev)	Tanin, saponin, flavonoid	Maserasi dengan etanol 96%	<i>In vivo</i> : Percobaan pada mencit jantan (<i>Mus musculus</i>) yang dibuat luka sayat dengan menggunakan 4 konsentrasi ekstrak 5%, 10%, 15% dan 20%. Kontrol positif: obat <i>povidone iodine</i> salep 10% Kontrol negatif: vaselin.	Konsentrasi 15% memiliki persentase percepatan penutupan luka tertinggi pada hari ke-8.	Bekerja sebagai antimikroba dengan cara mengkoagulasi atau menggumpalkan protoplasma mikroba.	Haroun dkk (2012)
2.	Akar Soka (<i>Ixora coccinea</i> Linn.)	Flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, terpenoid dan steroid	Ekstraksi dengan etanol, air, petroleum eter, benzena, kloroform dan etil asetat.	<i>In vivo</i> : Percobaan pada tikus albino wistar yang dibuat luka sayat dan eksisi dengan menggunakan 3 konsentrasi ekstrak 0,5% b/b, 1% b/b	Ekstrak etanol <i>Ixora coccinea</i> 1,5% b/b memiliki sifat penyembuhan luka yang sangat baik ditunjukkan dengan area luka tertutup semua pada	Ekstrak akar soka menghasilkan potensi angiogenik dan mitogenik melalui sintesis kolagen, yang merupakan konstituen dari jaringan kulit dan	Selvaraj et al (2011)

				dan 1,5% b/b. Kontrol positif: salep Nitrofurazone (0,2%) Kontrol negatif: vaselin.	hari ke-18, sama dengan pembanding.	pembuluh darah yang sedang tumbuh.	
3.	Batang Pepaya (<i>Carica papaya</i> L)	Alkaloid, proteolitik, papain dan <i>chymopapain</i>	Maserasi dengan aquades	<i>In vivo:</i> Percobaan pada tikus jantan albino yang dibuat luka sayat diberikan dosis 100 mg/kg/hari sampai 500 mg/kg/hari. Kontrol positif: obat betadine	Dosis efektif penyembuhan luka sebesar 100 mg/kg/hari.	Papain bertanggung jawab sebagai agen antimikroba yang sangat tinggi serta bertanggung jawab untuk menghasilkan lebih sedikit jaringan parut pada luka karena menghasilkan luka yang lebih bersih.	Ancheta dan Acero (2016)
4.	Daun <i>Ficus</i> <i>deltoidea</i>	Flavonoid, tanin, dan saponin	Maserasi dengan metanol 95%	<i>In vivo:</i> Percobaan pada mencit jantan (<i>Mus</i> <i>musculus</i>) dibuat luka sayat diberikan dosis 20%, 40%, 60% dan 80%. Kontrol positif: <i>povidone</i> <i>iodine</i> 10%. Kontrol negatif: tanpa pengobatan.	Dosis yang paling efektif adalah pada dosis 40% salep ekstrak metanol daun <i>Ficus</i> <i>deltoidea</i> .	Dapat merangsang pembentukan kolagen, bertanggung jawab dalam kontraksi luka, meningkatkan kecepatan epitelisasi jaringan epidermis dan infiltrasi sel-sel inflamasi di daerah luka.	Aryani <i>et</i> <i>al</i> (2020)
5.	Daun Mimba (<i>Azadirachta</i> <i>Indica</i> A. Juss)	Flavonoid (<i>quercetin</i> dan <i>rutin</i>), alkaloid, saponin, dan tanin	Maserasi dengan etanol 70%	<i>In vivo:</i> Percobaan pada mencit Swiss Webster Jantan yang dibuat luka sayat dengan menggunakan 3 konsentrasi 6,25%, 12,5% dan 25%. Kontrol positif: obat povidone <i>iodine</i> 10% Kontrol negatif: Aquades	Konsentrasi 25% memiliki potensi terbaik dalam mempercepat penyembuhan luka.	Menghambat pertumbuhan bakteri dan motilitas bakteri, merusak membran sel bakteri sehingga sel bakteri akan lisis (koagulator protein) terutama dalam proses renovasi, serta menghambat pertumbuhan fibroblast sehingga perawatan luka akan lebih mudah.	Mustamu <i>et al</i> (2016)
6.	Kulit kayu jawa (<i>Lannea</i> <i>coromandelica</i>)	Flavonoid, saponin dan tanin	Maserasi dengan etanol 96%	<i>In vivo:</i> Percobaan pada tikus (<i>Rattus</i> <i>Norvegicus</i> L.) yang dibuat luka sayat diberikan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 750 mg/KgBB. Kontrol positif:	Dosis efektif adalah dosis 500 mg/KgBB dengan waktu penyembuhan luka 12 hari.	Berperan sebagai astringent pada luka, meningkatkan kecepatan epitelisasi, dan juga berperan dalam penyembuhan luka dengan menghentikan perdarahan yaitu	Calsum <i>et</i> <i>al</i> (2018)

				povidone iodine 10% Kontrol negatif : Vaselin		melalui mekanisme vasokonstriksi pada pembuluh darah.	
7.	Daun Betadine (<i>Jatropha multifida</i> linn)	Tanin, fenol dan flavonoid	Maseri dengan etanol	<i>In vivo</i> : Percobaan pada tikus putih (<i>Rattus Norvegicus</i>). dibuat luka sayat. Kontrol positif: salep <i>madecassol</i> Kontrol negatif: vaselin	Konsentrasi 25% memiliki penyembuhan luka terbaik.	Dapat membantu proses penyembuhan luka karena berfungsi sebagai antioksidan dan antimikroba yang mempengaruhi ketebalan jaringan granulasi dan jarak tepi, serta mempengaruhi penyembuhan luka juga mempercepat epitelisasi.	Liana dan Utama (2018)

Daun Andong Merah (*Cordyline fruticosa* (L) A.Chev)

Daun andong merah (*Cordyline fruticosa* (L) A.Chev) berdasarkan penelitian memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Penelitian ini menggunakan 4 konsentrasi ekstrak 5%, 10%, 15% dan 20% serta kontrol negatif dan kontrol positif (obat *povidone iodine* salep 10%). Pemberian ekstrak etanol daun andong merah lebih efektif terhadap kecepatan penutupan luka secara topikal daripada pemberian obat *povidone iodine*. Sehingga didapatkan bahwa ekstrak daun andong merah dengan konsentrasi 5% berbeda nyata dengan konsentrasi 15%, konsentrasi 10% berbeda nyata dengan kontrol negatif, konsentrasi 15% berbeda nyata pada semua perlakuan dan kontrol kecuali pada ekstrak 10% sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun andong merah dapat mempercepat penyembuhan pada konsentrasi 15% (13).

Akar Soka (*Ixora coccinea* Linn.)

Akar Soka (*Ixora coccinea* Linn.) berdasarkan penelitian memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Penelitian ini menggunakan 3 konsentrasi ekstrak 0,5% b/b, 1% b/b dan 1,5% b/b serta kontrol positif salep Nitrofurazone 0,2%. Pemberian ekstrak etanol akar soka menunjukkan hasil yang signifikan dalam aktivitas penyembuhan luka dibandingkan pemberian salep Nitrofurazone karena ekstrak etanol akar soka menunjukkan aktivitas antibakteri yang sangat baik untuk penyembuhan luka, dan dapat mencegah mikroba untuk menyerang melalui luka sehingga perlindungan luka terjadi infeksi berbagai organisme. Terdapat juga komponen kolagen, kolagen tidak hanya memberikan kekuatan dan integritas pada matriks jaringan tetapi juga memainkan peran penting dalam homeostasis dan epitelisasi pada fase akhir penyembuhan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol *Ixora coccinea* 1,5% b/b memiliki sifat penyembuhan luka yang sangat baik (14).

Batang Pepaya (*Carica papaya* L.)

Pepaya (*Carica papaya* L.) telah dikenal karena banyak kegunaannya. Pada penelitian ini menggunakan dosis 100 sampai 500 mg/kg/hari serta kontrol positif obat betadine. Papain yang terkandung dalam getah pepaya membantu menghasilkan lebih sedikit jaringan parut pada luka serta menghasilkan luka yang lebih bersih. Manfaat pepaya secara signifikan mempercepat penyembuhan luka karena memiliki komponen aktif (papain) yang bermanfaat bagi tubuh dibandingkan dengan menggunakan obat betadine. Berdasarkan penelitian, batang pepaya memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa batang *Carica papaya* memiliki properti penyembuhan luka pada tikus albino pada dosis 100 mg/kg/hari (15).

Daun *Ficus deltoidea*

Daun *Ficus deltoidea* berdasarkan penelitian memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Pada penelitian ini menggunakan dosis 20%, 40%, 60% dan 80% serta kontrol positif *povidone iodine* 10%. Ekstrak metanol daun *Ficus deltoidea* dari daunnya mampu menyembuhkan luka yang mengandung hidroksiprolin tertinggi dibandingkan dengan *povidone iodine* 10%. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak, semakin besar efek penyembuhan luka. Hasil menunjukkan peningkatan persentase penutupan luka pada tikus yang diobati dengan ekstrak secara signifikan lebih baik daripada kelompok kontrol sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak metanol daun *Ficus deltoidea* mempercepat proses penyembuhan luka mulai dari konsentrasi 20% (16).

Daun Mimba (*Azadirachta Indica* A. Juss)

Daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) berdasarkan penelitian memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Pada penelitian ini menggunakan 3 konsentrasi 6,25%, 12,5% dan 25% serta kontrol positif obat *povidone iodine* 10%. Pemberian ekstrak etanol daun mimba lebih efektif terhadap kecepatan penutupan luka secara topikal daripada pemberian obat *povidone iodine*. Sehingga ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) berefek mempercepat penyembuhan luka dan konsentrasi 25% merupakan konsentrasi yang terbaik (17).

Kulit Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*)

Kulit batang kayu jawa (*Lannea coromandelica*) berdasarkan penelitian memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Pada penelitian ini menggunakan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 750 mg/KgBB serta kontrol positif *povidone iodine*. Pemberian ekstrak kulit kayu jawa memiliki aktivitas penyembuhan luka, hal ini disebabkan oleh kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak kulit batang kayu jawa dibandingkan dengan pemberian *povidone iodine*. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak dosis 500 mg/KgBB memiliki efek lebih cepat terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih dibandingkan dengan kelompok yang lain (18).

Daun Betadine (*Jatropha multifida* linn)

Daun betadine (*Jatropha multifida* linn) berdasarkan penelitian memberikan dampak positif terhadap proses penyembuhan luka. Pada penelitian ini menggunakan ekstrak daun betadine dan salep *madecassol*. Salep ekstrak daun betadine mempunyai efek yang sama dengan salep *madecassol* terhadap ketebalan jaringan granulasi dan jarak tepi pada luka. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun betadine mempunyai efek yang sama dengan salep *madecassol* pada dosis 40% (19).

Tabel 2. Tabel Hubungan Metabolit Sekunder dengan Fase Penyembuhan Luka

Metabolit Sekunder	Hemostasis	Fase	Fase
		Inflamasi/ Fase Reaktif	Proliferasi
Alkaloid	Astringen		Re-epitelisasi
Flavonoid		Antiinflamasi Antimikroba	Antiinflamasi Re-epitelisasi
Saponin		Antimikroba	Epitelisasi
Tannin	Astringen		

Di dalam tanaman terdapat metabolit sekunder yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Alkaloid memiliki aktivitas astringen dan re-epitelisasi, sehingga diduga berperan pada fase inflamasi dan fase proliferasi. Flavonoid memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba dan re-epitelisasi, sehingga diduga berperan pada fase inflamasi dan fase proliferasi. Saponin memiliki aktivitas antimikroba dan epitelisasi, sehingga diduga berperan dalam fase inflamasi dan fase proliferasi. Tannin memiliki aktivitas astringen, sehingga diduga berperan pada fase hemostasis.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Tanaman yang memiliki potensi penyembuhan luka akut yaitu daun andong merah (*Cordyline fruticosa*) (L) A.Chev; akar soka (*Ixora coccinea* Linn.); batang pepaya (*Carica papaya* L.); daun *Ficus deltoidea*; daun mimba (*Azadirachta Indica* A. Juss); kulit kayu jawa (*Lannea coromandelica*); dan daun betadine (*Jatropha multifida* linn).
2. Mekanisme kerja kandungan senyawa metabolit sekunder dalam proses penyembuhan luka akut didasarkan pada potensi antiseptik, astringen, antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri.
3. Golongan senyawa yang berperan pada proses penyembuhan luka akut yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tannin.

Acknowledge

Peneliti mau mengucapkan terima kasih kepada apt. Indra Topik Maulana, M.Si., selaku pembimbing utama dan Esti Rachmawati Sadiyah, M.Si., selaku pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, serta ilmu yang tiada terhingga sehingga akhirnya penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.

Daftar Pustaka

- [1] Kartika, R. W. (2015). Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing. *CDK-230*, 42(7), 546–550.
- [2] Hasibuan LY, Hardisiswo, Soedjana, Bisono. (2010). *Luka*. In: *Sjamsuhidajat, de Jong*. Buku Ajar Ilmu bedah (3rd ed). Jakarta: EGC, p. 95-7.
- [3] Kemenkes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- [4] Leong M, Phillips LG, (2012). Wound Healing. Dalam: *Sabiston Textbook of Surgery*. Edisi ke-19. Amsterdam: Elsevier Saunders; h. 984-9.
- [5] Webster J, Scuffham P, Sherriff KL, Stankiewicz M, Chaboyer WP, (2012). Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention. *Cochrane Database of Systematic Reviews*;4:1-45.
- [6] Eslami A, Gallant-Behm CL, Hart DA, Wiebe C, Honardoust D, Gardner H, dkk, (2009). Expression of Integrin $\alpha\beta 6$ and TGF- β in Scarless vs Scar-forming Wound Healing. *J Histochem Cytochem*;57:543–57.
- [7] Fernandez K, Dada A, dan Damriyasa IM. (2013). Bioktivitas ekstrak daun lapak dara (*Catharantus roseus*) terhadap kecepatan angiogenesis dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar. *Indonesia Vaterinus*. 2013; 2(2): 180-190.
- [8] Gebreyohannes, G. dan Gebreyohannes, M., (2013). 'Medicinal values of garlic: A review'. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 5(9): 401-8.
- [9] Mardiana, L. (2012). *Ramuan dan Khasiat Kulit Manggis*. (B. P. W., Ed.) Jakarta: Penebar Swadaya.
- [10] Kumar, Sharathnath, K. V., Yogeswaran, P., Harani, A., Sudhakar, K., dan Sudha, P. (2010). A Medicinal potency of *Momordica charantia* Review and Research. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(2).
- [11] World Health Organization. (2011). *The World Medicine Situation 2011 3ed*. Rational

- Use of Medicine. Geneva.
- [12] Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. (2018). *Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts*. *Eur Surg Res* ;58(1–2):81–94.
 - [13] Haroun, M. Khirstova, P. Covington, T. (2012). Analysis of Commercial Vegetable Tannin material and Related Polyphenols of Selected Acacia Species in Sudan. *Journal of Forest Production & Industries*. Hal: 21-22.
 - [14] Selvaraj, N., Lakshmanan, B., Mazumder, P. M., Karuppasamy, M., Jena, S. S., & Pattnaik, A. K. (2011). Evaluation of Wound Healing and Antimicrobial Potentials of *Ixora coccinea* Root Extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 959–963.
 - [15] Ancheta, M., & Acero, L. (2016). Wound Healing Property of *Carica papaya* Stem in Albino Rat. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 6(2).
 - [16] Aryani, R., Nugroho, R. A., Manurung, H., Mardayanti, R., Rudianto, Prahastika, W., Auliana, dan Karo, A. P. B. (2020). *Ficus deltoidea* leaves methanol extract promote wound healing activity in mice. *EurAsian Journal of BioSciences*, 14, 85–91.
 - [17] Mustamu, H. L., Evacuasiyany, E., & Liana, L. K. (2016). The Ethanol Extract of Neem Leaf (*Azadirachta Indica* A. Juss) Effect towards Wound Healing in Male Swiss Webster Mice. *Journal of Medicine and Health*, 1(3), 241–251.
 - [18] Calsum, U., Khumaidi, A., dan Khaerati, K. (2018). Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.). *Jurnal Farmasi Galenika*, 4(2), 113 – 118.
 - [19] Liana, Y., dan Utama, Y. A. (2018). Efektifitas Pemberian Ekstrak Daun Betadine (*Jatropha multifida* linn) terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jarak Tepi Luka pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *JKK*, 5(3), 114–123.
 - [20] Satimah, Tika Siti, Mulqie, Lanny. (2021). *Studi Literatur Aktivitas Antibakteri dari Tanaman Famili Malvaceae*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(2). 106-113.