

**PERBANDINGAN EFEK PERASAN LIDAH BUAYA (*Aloe vera L.*) DENGAN
POVIDONE IODINE 10% TERHADAP KADAR TRANSFORMING GROWTH
FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM DAN JUMLAH SEL FIBROBLAS JARINGAN
KULIT LUKA SAYAT PADA PUNGGUNG TIKUS WISTAR JANTAN**

Nurlia Rizky Andri S^{*}, Helmin Elyani^{**}, Diah Andriana^{**}
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Email: liaseptiwulan@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: TGF- β dapat menginduksi migrasi fibroblas dan menghasilkan kolagen untuk menautkan tepi luka sayat. *Povidone iodine* 10% berpotensi sebagai antiseptik namun menghambat proliferasi fibroblas. Lidah buaya memiliki yang dapat meningkatkan jumlah pertumbuhan sel fibroblas dan mengaktifasi TGF- β . Namun, efek dan dosisnya pada luka sayat belum diketahui. Untuk itu perlu diteliti.

Metode: Penelitian menggunakan tikus yang diberikan luka sayat di punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman 0,2 cm dan dibagi menjadi kelompok KP (*povidone iodine* 10%) dan kelompok perlakuan (konsentrasi perasan lidah buaya 20%, 40% dan 80%) dengan dosis 0,5 g/tikus/hari secara topikal selama 6 hari. Kadar TGF- β serum diamati secara ELISA. Data dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* ($p < 0,05$). Jumlah fibroblas diamati melalui preparat *hematoxylin-eosin* dengan menghitung 5 lapang pandang pada tiap sediaan. Analisa data menggunakan *Mann-Whitney* dengan $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil: Pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) konsentrasi 20%, 40%, dan 80% meningkatkan secara signifikan jumlah fibroblas berturut-turut 1,4 kali, 1,7 kali, dan 3,2 kali dibandingkan *povidone iodine* 10%. Pada kadar TGF- β serum, konsentrasi 80% secara signifikan meningkatkan sebanyak 1,3 kali, konsentrasi 20% dan 40% secara tidak signifikan meningkatkan sebanyak 1 kali dan 1,1 kali dibandingkan *povidone iodine* 10%.

Kesimpulan: Perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) lebih meningkatkan jumlah fibroblas jaringan kulit dibandingkan dengan *povidone iodine* 10% dan meningkatkan kadar TGF- β serum pada konsentrasi 80%

Kata Kunci: Luka Sayat, Wound Healing, *Aloe vera L.*, *Povidone iodine* 10%, TGF- β , Fibroblas.

**COMPARISON OF THE EFFECT BY GIVING THE POVIDONE IODINE 10% AND
JUICE OF *ALOE VERA L.* TO THE SERUM TRANSFORMING GROWTH FACTOR-
BETA (TGF- β) LEVELS AND NUMBER OF FIBROBLAST SKIN INCISION ON
MALE WISTAR RAT'S BACK**

Nurlia Rizky Andri S^{*}, Helmin Elyani^{**}, Diah Andriana^{**}
Faculty of Medicine University of Islam Malang
Email: liaseptiwulan@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: TGF- β can induced migration of fibroblast and produced collagen to contraction so wounds incision will be repaired. *Povidone iodine* 10% has potential as an antiseptic but inhibit proliferation of fibroblast. *Aloe vera L.* has contains which can increase the number of fibroblast and activate TGF- β . However, its effects and dosage are unknown. For that, it needs to be researched.

Method: This research used male wistar rats was given wound of 2 cm long and a depth of 0,2 cm which were divided KP group (*Povidone iodine* 10%) and treatment group in *Aloe vera* juice (concentration 20%, 40% and 80%) with a dose of 0.5 g / rat / day given topically for 6 days. Serum TGF- β levels were observed using ELISA technique. Data were analyzed using *One Way ANOVA* ($p < 0.05$). Number of tissue were observed through a *Hematoxylin-eosin* preparations by counting 5 visual fields in each preparation. Data analysis using *Mann-Whitney* where $p < 0.05$ is considered significant.

Results: Juice of *Aloe vera* concentration of 20%, 40%, and 80% significantly increased the number of fibroblast tissue respectively 1,4 times, 1,7 times, and 3,2 times compared to *povidone iodine* 10%. At serum TGF- β levels, concentration of 80% significantly increased by 1,3 times, concentrations of 20% and 40% did not significantly increase by 1 times and 1,1 times compared to *povidone iodine* 10%.

Conclusion: *Aloe vera* juice (*Aloe vera L.*) increases the number of skin tissue fibroblasts compared to *povidone iodine* 10% and increases serum TGF- β levels on concentration 80%.

Keywords: Incision Wounds, Wound Healing, *Aloe vera L.*, *Povidone Iodine* 10%, TGF- β , Fibroblast.

PENDAHULUAN

Luka merupakan hal yang sering terjadi pada kehidupan sehari-hari. Tercatat luka bedah menjadi peringkat pertama kasus luka, peringkat kedua yaitu luka lecet, dan peringkat ke tujuh yaitu luka trauma^[1]. Terdapat peningkatan prevalensi luka terbuka pada tahun 2007 dan 2013, yaitu dari 25,9% menjadi 47,7%^[2]. Luka merupakan *port de entry* (portal masuk) bagi infeksi jika luka tidak ditangani dengan baik. Infeksi dapat menyebabkan kehilangan jaringan ikat sehingga dapat menurunkan jumlah sel fibroblas^[3]. Ketika terjadi infeksi, faktor proinflamasi dan antiinflamasi akan dilepaskan secara bersamaan. Sitokin proinflamasi yang berlebih akan menghambat TGF- β ^[4]. Angka kejadian infeksi di Indonesia akibat luka bedah mencapai 18,3% pada tahun 2001 dan meningkat menjadi 55,1% pada tahun 2011^[5].

Fibroblas dan TGF- β merupakan komponen yang penting pada proses penyembuhan luka. Fibroblas akan bekerja pada saat fase proliferasi, yaitu menghasilkan kolagen untuk berkontraksi agar tepi luka saling bertautan. Fibroblas dipengaruhi oleh TGF- β yang dikeluarkan oleh makrofag pada saat fase inflamasi^[6] dan dari Sel T. Sel T atau limfosit T akan berikatan dengan *antigen presenting cell* (APC) melalui *T-cell receptor* (TCR) dan *major histocompatibility complex* (MHC) yang akan menginduksi pengaktifan TGF- β ^[7]. TGF- β diaktifkan melalui jalur Smad. Setelah aktif, TGF- β bermigrasi ke daerah luka^[8]. TGF- β menginduksi fibroblas migrasi ke daerah luka, kemudian fibroblas akan berproliferasi dengan bantuan PDGF dan FGF, setelah berproliferasi fibroblas berubah menjadi myofibroblas yang diinduksi oleh TGF- β ^[6].

Pengobatan umum luka pada masyarakat menggunakan *povidone iodine* 10% yang dianggap efektif sebagai antiinflamasi, antimikroba, dan dapat menginduksi angiogenesis. Namun, *povidone iodine* memiliki efek menghambat pertumbuhan sel fibroblas^{[9][10]}, mengiritasi kulit, menimbulkan reaksi alergi, dan menghambat granulasi luka^[11]. Dikarenakan adanya efek samping tersebut, maka dicari terapi lain seperti obat herbal. Salah satu obat herbal yang sudah dikenal masyarakat dapat menyembuhkan luka yaitu lidah buaya (*Aloe vera L.*). Lidah buaya (*Aloe vera L.*) dianggap mampu menyembuhkan luka karena memiliki kandungan saponin dan tanin yang memberikan efek antiseptik. Kandungan antrakuinon dan kuinon sebagai antibiotik dan antinyeri^[12]. Kandungan flavonoid dan alkaloid diketahui memiliki sifat antioksidan^[13]. Kemudian, kandungan *glucmannan*, *acemannan*, dan hormon giberelin dapat meningkatkan jumlah pertumbuhan sel fibroblas^{[14][15]}. Gula manosa pada *acemannan* dalam lidah buaya akan berikatan dengan reseptor

manosa sehingga akan mengaktifkan TGF- β tidak aktif menjadi aktif^[16].

Berdasarkan data diatas, peneliti ingin membandingkan efek perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dengan *povidone iodine* 10% terhadap kadar TGF- β serum dan jumlah sel fibroblas pada jaringan luka sayat tikus wistar jantan.

METODE

Penelitian eksperimental ini menggunakan metode *in vivo* dan desain penelitian *post test only*. Dilaksanakan di Laboratorium Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) pada bulan Maret hingga April 2019. Sudah mendapatkan persetujuan etik oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No: 1084-KEP-UB.

Subjek Penelitian

Tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan usia 2-3 bulan yang memiliki berat badan 250-300 gram, diaklimatisasi selama 7 hari, diberi makan minum standar laboratorium. Pengelompokan sampel terbagi atas kelompok positif (KP, n=5), kelompok perlakuan 1 (P1, n=5), kelompok perlakuan 2 (P2, n=5), dan kelompok perlakuan 3 (P3, n=5).

Pembuatan Luka Sayat dan Bebat Luka

Tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan pembuatan luka. Tikus dianestesi menggunakan ketamin dengan dosis 0,1ml/100grBB. Setelah ketamin bekerja, tikus dicukur terlebih dahulu pada bagian punggungnya dengan luas 4x5cm² mengoleskan *Hair Removal Cream* (Veet unilever) pada bagian yang ingin dicukur, kemudian didiamkan selama 5menit. Bagian yang dicukur diusap menggunakan kassa steril dan dibersihkan dengan alcohol swab. Luka sayat dibuat pada punggung tikus menggunakan scalpel ukuran 11^{[17][18]}. Luka dibuat sepanjang 2 cm^[19] dengan kedalaman 0,2 cm pada punggungnya^[20].

Bebat luka dilakukan setelah pengolesan obat pada luka. Penutupan luka menggunakan kassa dan diberi 2 buah perekat *hypafix* yang disusun seperti simbol (+). Bebat luka diganti setiap hari.

Pembuatan Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*)

Lidah buaya (*Aloe vera L.*) dicuci, dikupas untuk mendapatkan daging daunnya, kemudian diblender hingga halus dan disaring menggunakan kassa steril 2-3 kali. Perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dengan adeps lanae sesuai konsentrasi yang dibutuhkan. Pembuatan perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dilakukan setiap hari untuk menjaga kesegaran perasan.

Perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dibagi menjadi 3 konsentrasi, yaitu konsentrasi 20% (P1), konsentrasi 40% (P2), dan konsentrasi 80% (P3). Konsentrasi 20% didapatkan dari mencampurkan perasan murni lidah buaya (*Aloe vera L.*) dengan adeps lanae pada perbandingan 1:4, konsentrasi 40% pada perbandingan 2:3, dan konsentrasi 80% pada perbandingan 4:1.

Pembagian Dosis Povidone Iodine 10% dan Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera L.*)

Pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) maupun povidone iodine 10% diberikan dalam dosis 0,5 gram^[21].

Pengambilan Sampel Darah dan Jaringan Kulit Luka Sayat

Pada hari ke-14, dilakukan pembedahan tikus dan pengambilan sampel darah serta jaringan kulit luka tikus.

Pada Tikus difiksasi dalam posisi supinasi, kemudian dilakukan anestesi menggunakan ketamin intramuscular (IM) dengan dosis 40 mg/kgBB hingga terbius. Selanjutnya segera dilakukan pembedahan agar jantung tidak berhenti berdetak. Tikus dibedah secara vertikal mengikuti linea media dari abdomen menuju ke toraks dengan gunting sampai seluruhnya terbuka^[22]. Darah diambil dari jantung tikus dengan spuit 5cc, kemudian langsung dimasukkan ke dalam vacutainer tanpa anti koagulan (EDTA) untuk pemeriksaan serum^[23]. Dilanjutkan pengambilan sampel jaringan luka sekitar 3x3cm² dan kedalaman sampai subkutis.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian.

	KP	P1	P2	P3
Rata-rata BB (g)	250-300	250-300	250-300	250-300
Jenis kelamin	Jantan	Jantan	Jantan	Jantan
Usia-awal (bulan)	2-3	2-3	2-3	2-3
Lama adaptasi (hari)	7	7	7	7
Pemberian dosis perasan lidah buaya topikal (g)	0,5 (povidone iodine 10%)	0,5	0,5	0,5
Pemberian perasan lidah buaya /ekor/hari	-	20%	40%	80%
Jumlah tikus per kelompok	5	5	5	5
Cara pemberian perlakuan	Topikal	Topikal	Topikal	Topikal
Lama Perlakuan	6	6	6	6
Karakteristik luka sayat panjang/ kedalaman (cm)	2/0,2	2/0,2	2/0,2	2/0,2

Keterangan:

Kelompok KP: kelompok kontrol positif, pembuatan luka sayat + povidone iodine 10% cream

Kelompok P1: kelompok kontrol positif, pembuatan luka sayat + perasan lidah buaya 20%

Kelompok P2: kelompok kontrol positif, pembuatan luka sayat + perasan lidah buaya 40%

Kelompok P3: kelompok kontrol positif, pembuatan luka sayat + perasan lidah buaya 80%

Jaringan kulit diletakkan dalam wadah organ dan difiksasi dengan formalin 10% selama 18-24jam^[24].

Pemeriksaan Kadar TGF-β Serum

Darah dalam vacutainer tanpa EDTA didiamkan selama 30 menit pada suhu kamar. Selanjutnya disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3600 rpm. Setelah itu pemeriksaan dilakukan menggunakan teknik ELISA dan pembacaan hasil dengan ELISA reader pada λ=450nm dengan satuan pg/mL.^[23]

Pemeriksaan Jumlah Fibroblas Jaringan Kulit Luka

Penghitungan jumlah fibroblas diukur menggunakan sampel jaringan kulit luka yang dibuat preparat dan telah diberi pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE), diamati menggunakan *microscope trinocular* dengan pembesaran 400x. Masing-masing sediaan dinilai dengan menghitung jumlah sel fibroblas pada lima lapang pandang secara acak pada setiap sediaan mikroskopis yang kemudian dijumlahkan dan hasil dipaparkan dalam satuan angka^[25].

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan jenis wistar (*Rattus norvegicus*). Populasi dalam penelitian dengan karakteristik sampel dapat dilihat pada **tabel 1**.

Kadar TGF- β Serum Darah Tikus

Hasil rerata kadar TGF- β serum darah tikus wistar jantan dengan luka sayat pada punggung yang diberikan *povidone iodine* 10% dan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dengan konsentrasi 20%, 40% dan 80% tertera pada **tabel 2**.

Tabel 2. Rerata Kadar TGF- β Serum

Kelompok	N	Rerata $\pm$ SE (%)
KP	5	130,73 $\pm$ 7,54 ^a
P 1	5	131,63 $\pm$ 11,47 ^a
P 2	5	137,17 $\pm$ 11,52 ^a
P 3	5	173,37 $\pm$ 11,68 ^b

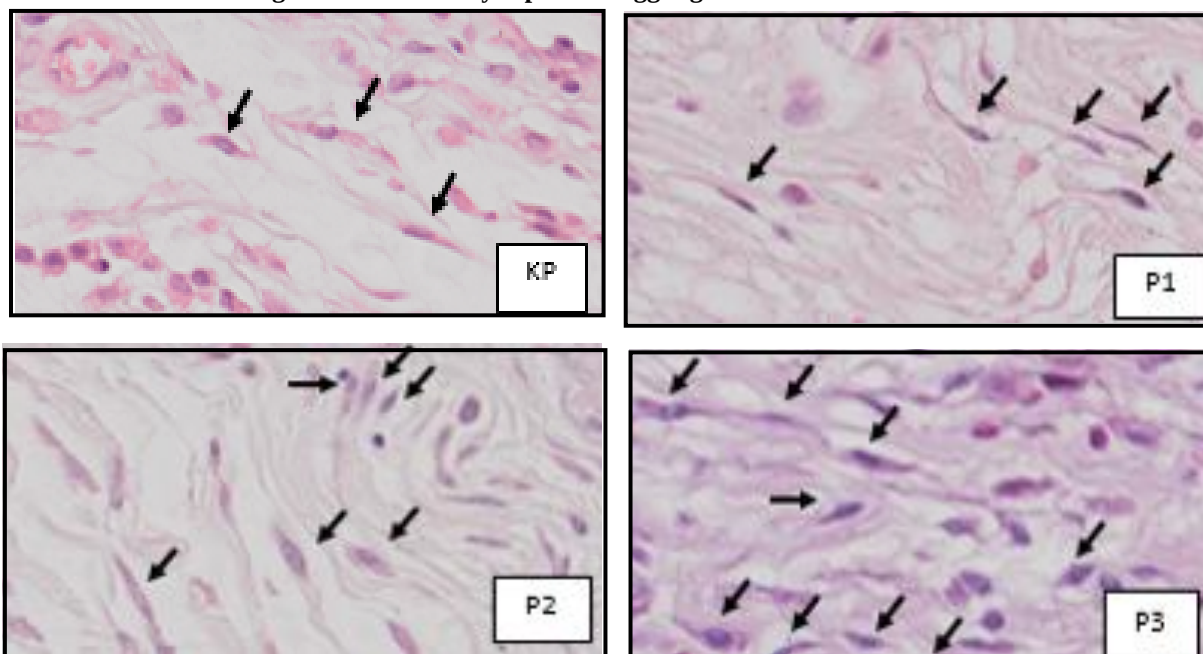
Keterangan: tabel 2. Notasi sama = tidak berbeda signifikan, notasi tidak sama = berbeda signifikan. KP signifikan dengan P3, tidak signifikan dengan P1 dan P2. P1 signifikan dengan P3, tidak signifikan dengan KP dan P2. P2 signifikan dengan P3, tidak signifikan dengan KP dan P2. P3 signifikan dengan KP, P1, dan P2.

Pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) konsentrasi 20% (P1) dan 40% (P2) secara tidak signifikan meningkatkan kadar TGF- β serum dibandingkan dengan pemberian *povidone iodine* 10% (KP). Pada konsentrasi 80% (P3) secara signifikan meningkatkan kadar TGF- β serum darah tikus wistar jantan dengan luka sayat pada punggung tikus sebanyak 1,3 kali dibandingkan dengan pemberian *povidone iodine* 10% (KP). Antar perlakuan tidak ada perbedaan yang signifikan kecuali pada perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) pada konsentrasi 80%.

Jumlah Sel Fibroblas Jaringan Kulit Luka Sayat pada Punggung Tikus

Efek pemberian *povidone iodine* 10% dan perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) terhadap jumlah sel fibroblas jaringan kulit luka sayat pada punggung tikus wistar jantan dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 3.

Jumlah Fibroblas Jaringan Kulit Luka Sayat pada Punggung Tikus Wistar Jantan



Gambar 1. Gambaran Histologi Sel Fibroblas Jaringan Kulit Luka Sayat pada Punggung Tikus Wistar Jantan

Keterangan: Gambaran histologi sel fibroblas setelah 6 hari perlakuan pada KP (*povidone iodine* 10%), P1 (perasan lidah buaya 20%), P2 (perasan lidah buaya 40%), dan P3 (perasan lidah buaya 80%) setelah diberi pewarnaan *hematoxylin-eosin* yang dilihat menggunakan mikroskop pada pembesaran 400x. Fibroblas adalah sel memanjang dengan juluran sitoplasma, inti lonjong dengan sedikit kromatin, dan satu atau dua nukleolus. Panah hitam menunjukkan sel fibroblas.

Didapatkan hasil seperti pada **tabel 3**.

Tabel 3. Rerata Jumlah Sel Fibroblas Jaringan

Kelompok	N	Rerata $\pm$ SE (%)
KP	5	13,6 $\pm$ 2,07 ^a
P 1	5	18,4 $\pm$ 1,82 ^b
P 2	5	22,6 $\pm$ 2,97 ^c
P 3	5	43 $\pm$ 9,46 ^d

Keterangan: tabel 3. Notasi sama = tidak berbeda signifikan, notasi tidak sama = berbeda signifikan. Tabel diatas menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) pada semua kelompok.

Pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) pada semua konsentrasi secara signifikan meningkatkan jumlah sel fibroblas jaringan kulit luka sayat pada punggung tikus wistar jantan dibandingkan dengan pemberian *povidone iodine* 10% (KP). 20% (P1) sebanyak 1,4 kali, 40% (P2) sebanyak 1,7 kali, dan 80% (P3) sebanyak 3,2 kali. Antar perlakuan memiliki perbedaan yang signifikan.

Hasil Korelasi TGF- β Serum dan Fibroblas Jaringan

Hasil korelasi dapat dilihat pada **tabel 4**.

Tabel 4. Korelasi TGF- β Serum dan Fibroblas Jaringan

		TGF_ β	Fibroblas
TGF_ β	Pearson Correlation	1	.774**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	20	20
Fibroblas	Pearson Correlation	.774**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	20	20

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Keterangan: terdapat korelasi yang signifikan antara TGF- β serum dan fibroblas jaringan ($p < 0,05$). Keduanya berkorelasi kuat ($r > 0,561$).

Berdasarkan tabel 9, dapat diketahui bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara TGF- β serum dan fibroblas jaringan ($p < 0,05$). Hasil korelasi keduanya yaitu $r = 0,774$ atau $r > r$ tabel (0,561). Hal ini menunjukkan keduanya memiliki korelasi yang kuat.

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel Penelitian

Hewan coba yang digunakan adalah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dikarenakan tikus jenis ini mudah diperoleh karena banyak dibudidayakan untuk penelitian, adaptasinya mudah, dan memiliki genetik yang terkarakteristik dengan baik. Dipilih jenis kelamin jantan dengan harapan agar hasil yang didapatkan lebih stabil karena tikus wistar jantan tidak mengalami siklus menstruasi dan kehamilan yang mungkin bisa mempengaruhi hasil penelitian. Usia tikus yang dipilih yaitu 2-3 bulan dengan berat badan 250-300 gram dikarenakan 1 bulan usia tikus mewakili usia 10 tahun pada manusia, sehingga dianggap sudah dewasa dan memiliki luas badan yang cukup luas untuk diberikan perlakuan luka sayat dan pemberian pengobatan kimiawi dan herbal sesuai dengan *body surface area* (BSA). Tikus dalam keadaan sehat yang ditandai dengan bergerak aktif, tidak ada kelainan anatomi dan mata berwarna merah jernih^{[26][27]}.

Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 25 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok. Jumlah sampel didapatkan dari penghitungan Rumus Federer. Namun, pada penghitungan statistik, hanya digunakan 4 kelompok perlakuan, yaitu KP, P1, P2, dan P3. Hal ini dikarenakan KN tidak mempengaruhi hasil penelitian sehingga tidak dimasukkan ke dalam penghitungan statistik. Sehingga jumlah tikus yang dibahas adalah 20 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Hewan coba diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan makanan dan minuman standar sesuai berat badan, yaitu 10% dari berat badan^[28]. Setiap satu ekor diberikan satu kandang untuk menghindari stress,

penularan penyakit antar tikus, dan yang paling utama untuk menghindari kompetisi yang dapat berakibat terbukanya pembebatan luka dan hilangnya kandungan obat yang dioleskan pada luka^[29]. Pembersihan kandang dan penggantian sekam dilakukan sekali sehari agar kandang tidak lembab dan meminimalisir penularan infeksi dari kotoran tikus dengan didukung pemberian ventilasi ruang yang cukup serta penyiangan yang sesuai, yaitu 12 jam terang dan 12 jam lama gelap^[28].

Pemilihan *povidone iodine* 10% salep sebagai kelompok kontrol positif karena umumnya masyarakat menggunakan *povidone iodine* 10% untuk pengobatan luka yang dianggap efektif sebagai antiinflamasi, antimikroba, dan dapat menginduksi angiogenesis pada proses penyembuhan luka^[10]. Dipilih sediaan salep karena perbandingan pengobatan herbal juga berbentuk salep sehingga diharapkan hasil penelitian yang didapatkan lebih akurat. Sediaan salep lebih efektif untuk meningkatkan absorpsi kortikosteroid topikal dengan cara meningkatkan hidrasi dan suhu kulit^[30].

Pemilihan obat herbal lidah buaya (*Aloe vera L.*) dalam bentuk perasan sebagai kelompok pembanding dikarenakan *povidone iodine* memiliki efek menghambat pertumbuhan sel fibroblas^[9], mengiritasi kulit, dan menimbulkan reaksi alergi^[11] sehingga dicari terapi lain seperti obat herbal yang dianggap lebih dapat meminimalisir efek samping namun juga memiliki efek untuk penyembuhan luka yang mungkin lebih baik dibandingkan obat kimiawi. Dipilih lidah buaya (*Aloe vera L.*) karena salah satu obat herbal yang sudah dikenal masyarakat dapat menyembuhkan luka yaitu lidah buaya (*Aloe vera L.*). Lidah buaya (*Aloe vera L.*) dapat digunakan pada kulit yang sensitif karena memiliki efek yang minimal dalam mengiritasi kulit dan efek alergi^[31]. Bentuk ekstraksi herbal menggunakan perasan karena dinilai proses pembuatannya yang mudah dan sederhana, serta diharapkan semua kandungan ada didalamnya masih utuh karena tidak melalui proses atau campuran dengan zat lain yang dapat mereduksi kandungan zat aktif lidah buaya (*Aloe vera L.*). Konsentrasi yang digunakan yaitu 20%, 40%, dan 80%^[32] dengan menggunakan *adepts lanæ* sebagai basisnya. Konsentrasi perasan lidah buaya yang digunakan yaitu 20%, 40%, dan 80% merujuk pada teori pembagian dosis konsentrasi yaitu 1 : 2 : 4. Pada penelitian sebelumnya oleh Puspitasari, Sunyoto, dan Arrosyid, dosis paling efektif dalam menyembuhkan luka bakar tikus yaitu 50%. Untuk mendapatkan konsentrasi yang dapat dibagi menjadi 3 konsentrasi dan tetap dapat dicampur dengan basis sehingga sediaan dalam bentuk salep, peneliti menetapkan dosis tetap yang mendekati 50% yaitu 40%, kemudian dibagi 2 untuk konsentrasi yang bawah (20%) dan dikali 2 untuk konsentrasi yang atas (80%)^[33]. *Adepts lanæ* memiliki sifat yang menyerap air dan seperti lemak yang sulit dicuci. Sehingga diharapkan penggunaan *adepts lanæ* sebagai basis dapat mempertahankan

zat aktif dari lidah buaya dengan waktu yang lebih lama. Selain itu, penggunaan *adepts lanae* pada kulit dapat menutupi lapisan kulit dan melunakkan kulit sehingga obat dapat lebih mudah dabsorbsi^[34].

Pemberian obat, baik *povidone iodine* 10% maupun perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) diberikan secara topikal dengan harapan pengobatan lebih terfokus pada daerah luka sehingga luka akan cepat sembuh^[35]. Dosis yang digunakan untuk *povidone iodine* 10% maupun perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) adalah 0,5 gram merujuk pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh peneliti lain^[36]. Perlakuan dilakukan selama 6 hari. Menurut penelitian sebelumnya, yang telah dilakukan oleh Kotwal dan Chien, fase inflamasi sudah berakhir pada hari keenam dan akan digantikan dengan fase proliferasi^[37] sehingga hal ini baik untuk melihat bagaimana kadar TGF- β yang mulai disekresikan pada fase inflamasi^[38] dan melihat jumlah sel fibroblas yang mulai banyak bekerja pada fase proliferasi^[10]. Dengan data jumlah sel fibroblas jaringan dan kadar TGF- β serum pada perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) yang semakin meningkat seiring konsentrasi perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) yang semakin tinggi dapat disimpulkan bahwa proses penyembuhan berjalan lebih cepat dibandingkan pemberian perlakuan *povidone iodine* 10%.

Kadar TGF- β Serum Darah Tikus

Perbedaan yang tidak signifikan pada kelompok dengan pemberian kelompok perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) dengan konsentrasi 20% dan 40% dibandingkan pemberian *povidone iodine* 10% menunjukkan perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) konsentrasi 20% dan 40% tidak cukup mempengaruhi kadar TGF- β serum darah pada tikus dengan luka sayat pada punggungnya. Pada dasarnya, prinsip absorpsi obat melalui kulit dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu konsentrasi obat. Semakin tinggi konsentrasi obat yang digunakan, maka semakin baik pula difusi obat, sehingga semakin baik efek obat tersebut terhadap proses penyembuhan. Hasil pada konsentrasi 20% dan 40% yang tidak signifikan membuktikan bahwa konsentrasi 20% dan 40% masih dianggap terlalu rendah sehingga tidak cukup mempengaruhi kadar TGF- β serum^[38].

Selain, konsentrasi obat, absorpsi obat juga dipengaruhi oleh luas area yang diberikan^[38]. Pemberian obat sesuai dengan body surface area (BSA) juga mempengaruhi hasil. Luas area pemberian obat yang seharusnya diberikan yaitu seluas 5,4 x 5,4 cm², namun peneliti hanya memberikan seluas kurang lebih 1 x 3 cm² karena dikhawatirkan perekat untuk membebat luka tidak terfiksasi dengan baik dikarenakan luas pencukuran bulu tikus yang kurang (5 x 4 cm²). Sehingga, diperlukan pencukuran bulu tikus yang lebih luas, sekitar 7 x 8 cm² dan penambahan luas perekat bebat luka sehingga pengaplikasian BSA dapat

dilaksanakan secara tepat dan luka tetap steril. Dosis obat 0,5 gram hanya mampu diberikan seluas 3x3 cm²^[40]. Hal ini juga mempengaruhi pengaplikasian BSA yang kurang sesuai. Sehingga dibutuhkan penambahan dosis 2x lipat menjadi 1 gram. Pada dosis, semakin dosis yang digunakan optimal, maka hasil yang didapatkan juga semakin baik. Selain pada dosis yang terlalu rendah sehingga kurang memberikan hasil yang baik, juga perlu hati-hati pada penggunaan dosis yang berlebihan karena dapat memberikan efek samping^[34].

Pemeriksaan kadar TGF- β yang berasal dari serum juga diduga salah satu faktor yang mempengaruhi hasil penelitian tidak signifikan dikarenakan perlakuan yang diberikan secara topikal, sehingga efek yang diberikan lebih berfokus pada jaringan kulit yang luka dan efek sistemik tidak secepat efek lokal^[35]. Hal ini merupakan prinsip kerja obat topikal, yaitu pemberian obat secara topikal memberi keuntungan bahwa obat bekerja lebih terlokalisir. Pada obat yang diberikan secara topikal, obat akan melewati barrier kulit, yaitu kompartemen kulit yang terdiri dari permukaan luar kulit, stratum korneum, dan jaringan hidup dibawahnya. Setelah obat diabsorpsi, maka akan berikatan dengan sel tergaet yang ada di permukaan kulit, didalam kulit atau berdifusi ke pembuluh darah kulit, atau difusi ke hipodermis. Pembuluh darah yang ada di epidermis merupakan tempat utama terjadinya absorpsi obat topikal untuk dapat menimbulkan efek sistemik. Namun, untuk mendapatkan efek sistemik dari obat topikal, diperlukan konsentrasi obat yang lebih tinggi dan waktu yang lebih lama^[48]. Sehingga, selain konsentrasi yang tinggi, waktu penelitian yang lebih lama juga diperlukan untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih baik^[35].

Hasil tidak signifikan pada kadar TGF- β serum didukung dengan sitokin pro inflamasi TNF- α pada serum yang masih tinggi pada kelompok perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) konsentrasi 20% dan 40% (Alviana, Y., unpublished). Sitokin pro inflamasi yang berlebihan cenderung akan menghambat pengaktifan TGF- β ^[39]. TNF- α antagonis terhadap TGF- β karena TNF- α bersifat antifibrotik. TNF- α akan memblokir gen yang diinduksi TGF- β dan jalur pensinyalan pada fibroblas kulit manusia. Selain itu, TNF- α juga menghambat jalur pensinyalan TGF- β , seperti Smad3^[47].

Perbedaan yang signifikan antara pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) 80% dibandingkan *povidone iodine* 10% diduga karena pemberian dosis yang cukup untuk mempengaruhi kadar TGF- β dan kemungkinan karena peranan kandungan gula manosa pada *acemannan* pada lidah buaya (*Aloe vera L.*). Cara kejanya yaitu, gula manosa akan berikatan dengan reseptor manosa, hasil pengikatan ini akan mengaktifasi TGF- β tidak aktif menjadi aktif^[16]. TGF- β merupakan *growth factor* yang mempengaruhi kerja sel fibroblas,

terutama pada migrasi sel fibroblas dan diferensiasi sel fibroblas menjadi myofibroblas^[6].

TGF- β merupakan *growth hormon* yang dihasilkan oleh makrofag pada fase inflamasi. Pada sistemik, TGF- β akan diaktifkan oleh hasil dari pengikatan sel T atau limfosit T melalui *T-cell receptor* (TCR) dengan *antigen presenting cell* (APC) melalui *major histocompatibility complex* (MHC)^[7]. TGF- β akan menginduksi migrasi fibroblas ke daerah luka dan kemudian fibroblas akan mengambil perannya dalam proses penyembuhan luka^[10].

Jumlah Sel Fibroblas Jaringan Kulit Luka Sayat pada Punggung Tikus

Perasan lidah buaya pada semua konsentrasi meningkatkan jumlah sel fibroblas dibandingkan *povidone iodine* 10% karena *povidone iodine* 10% memiliki efek menghambat proliferasi fibroblas. Adanya gugus *povidone/PVP/polyvinyl pirolidone* dapat merusak fibroblas sehingga jumlah fibroblas yang dibutuhkan pada proses penyembuhan luka menjadi sedikit dan akhirnya memperlambat proses penyembuhan luka^{[9][43]}. Sedangkan pada lidah buaya (*Aloe vera L.*) peneliti menduga hal ini dikarenakan peranan kandungan *acemannan*, *glucomannan*, dan mukopolisakarida yang dianggap dapat meningkatkan proliferasi fibroblas. *Acemannan* melalui jalur pensinyalan AKT/mTOR berfungsi untuk menstimulasi ekspresi siklin D1 pada fibroblas sehingga akan meningkatkan proliferasi sel fibroblas. *Glucomannan* dan hormon giberelin pada lidah buaya (*Aloe vera L.*) akan berikatan dengan faktor pertumbuhan fibroblas sehingga akan menstimulasi proliferasi sel fibroblas^[44]. Adanya peningkatan jumlah sel fibroblas pada kelompok yang diberi perlakuan dengan pemberian lidah buaya (*Aloe vera L.*) juga disebabkan oleh aktivitas komponen *manosa-6-fosfat* yang dapat berikatan dengan reseptor IGF-2/*manosa-6-fosfat* reseptor yang terdapat pada permukaan sel fibroblas. Perikatan ini menyebabkan stimulasi fibroblas untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi myofibroblas^[45].

Hasil yang signifikan pada semua konsentrasi menunjukkan bahwa pada pemberian dosis rendah lidah buaya (*Aloe vera L.*) sudah mampu memberikan efek terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas. Semakin banyak konsentrasi lidah buaya (*Aloe vera L.*) yang diterima oleh kulit yang luka, maka akan semakin banyak pula kandungan zat aktif yang diterima. Sehingga pada perlakuan pemberian perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) grafik jumlah sel fibroblas semakin meningkat dari konsentrasi yang paling rendah sampai yang paling tinggi. Hal ini disebabkan karena semakin banyak zat aktif yang diserap maka semakin banyak pula stimulus yang diterima. Ini membuktikan bahwa teori mengenai zat aktif dalam lidah buaya (*Aloe vera L.*) mampu meningkatkan

jumlah sel fibroblas sesuai dengan hasil penelitian yang didapat.

Hasil kadar TGF- β serum yang tidak signifikan pada konsentrasi 20% dan 40%, namun signifikan pada konsentrasi 80%. Sedangkan pada hasil jumlah fibroblas jaringan signifikan pada konsentrasi 20%, 40%, dan 80%, dikarenakan prinsip mekanisme kerja obat topikal yang telah dijelaskan sebelumnya. Bahwa obat topikal efek lebih terlokalisir dan efek ke sistemik lebih lambat karena harus melalui pembuluh darah yang ada di epidermis dan membutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi^[48].

Selain itu, perbedaan hasil TGF- β dan fibroblas juga diduga karena perbedaan jumlah kandungan yang terdapat pada lidah buaya (*Aloe vera L.*). Berdasarkan teori, kandungan yang terdapat pada lidah buaya (*Aloe vera L.*) lebih banyak yang berperan pada fibroblas dibandingkan pada TGF- β . Pada fibroblas, terdapat 3 kandungan yang menginduksi proliferasi fibroblas, yaitu *acemannan*, *glucomannan*, dan hormon giberelin^{[14][15]}. Sedangkan pada TGF- β , hanya terdapat 1 kandungan yang menginduksi kerja TGF- β , yaitu gula manosa yang terdapat dalam *acemannan*^[16].

Fibroblas merupakan komponen penting dalam proses penyembuhan luka terutama pada fase proliferasi. Fibroblas akan menghasilkan kolagen, kemudian kolagen akan berkontraksi sehingga tepi luka akan saling bertautan hingga luka menjadi sembuh dan kembali ke keadaan seperti semula^[46]. Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh proliferasi dan migrasi sel fibroblas pada daerah luka. Maka, makrofag memproduksi beberapa *growth hormone* seperti *platelet derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Proliferasi fibroblas diinduksi oleh *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF). Migrasi fibroblas diinduksi oleh *transforming growth factor- β* (TGF- β)^[10]. Fibroblas akan berubah menjadi myofibroblas yang nantinya akan menghasilkan kolagen. Hal ini dipengaruhi oleh TGF- β . Selain itu, fibroblas juga membentuk matrik ekstraselular yang diinduksi oleh TGF- β ^[49].

Hasil Korelasi TGF- β Serum dan Fibroblas Jaringan

Hasil korelasi kuat antara TGF- β serum dan fibroblas jaringan membuktikan mengenai teori TGF- β merupakan salah satu *growth hormon* yang sangat mempengaruhi kerja sel fibroblas, terutama mengatur migrasi fibroblas ke daerah luka dan perubahan fibroblas menjadi myofibroblas^{[10][49]}.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisa data dan pembahasan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa

perasan lidah buaya (*Aloe vera L.*) lebih meningkatkan jumlah fibroblas jaringan luka sayat dibandingkan *povidone iodine* 10% dan lebih meningkatkan kadar TGF- β serum darah pada konsentrasi 80%.

SARAN

Berdasarkan data yang diperoleh pada penelitian ini, guna meningkatkan dan mengembangkan penelitian lanjutan, peneliti menyarankan untuk:

Berdasarkan data yang diperoleh pada penelitian ini, guna meningkatkan dan mengembangkan penelitian lanjutan, peneliti menyarankan untuk:

1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan kontrol positif (KP) dengan diberi perlakuan luka sayat dan tanpa diberi obat
2. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan konsentrasi 50%, 60%, dan 70% untuk mencari dosis optimal dibawah 80% yang memiliki efek pada kadar TGF- β serum
3. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan luas cukuran 7x8 cm² dan dosis obat 1 gram

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah mendanai penelitian dan kepada dr.Rahma Triliana, M.Kes, PhD selaku *reviewer* jurnal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Driscoll, P. Wound Prevalence and Wound Management : 2012-2020. **Opgeroepen** op 05 27, 2017, van medilignce. 2014.
2. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Balitbang. 2013. pp. 100-101.
3. Nield-Gehrig JS, Willman DE. Foundation of Periodontics for the Dental Hygienist. Maryland: Lippincot Williams and Wilkins. 2003. pp. 36, 43, 61, 75, 81-98, 103-105, 111, 120-128, 183.
4. Soeroso, A. Sitokin. **Jurnal Oftalmologi Indonesia**. 2007. Vol.5(3), pp: 171-180.
5. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Balitbang. 2011. pp. 1031.
6. Perdanakusuma. Course Book. One Day Interactive Course. Evidence-Based Wound Care Management From Evidence To Therapy. **Jurnal Ilmu Bedah Indonesia**. Yogyakarta : IKABI. 2007.
7. Oh, S. A., Li, M. O. TGF- β : Guardian of T Cell Function. **National of Health Institutes**. 2013. 191(8), pp: 3973-3979.
8. Werner S, G. R. Regulation of Wound Healing by Growth Factor and Cytokines. **Physiol Rev**. 2003. Vol.(83), pp: 835-870.
9. Balin AK, Pratt L. Dilute *Povidone-iodine* Solutions Inhibit Human Skin Fibroblast Growth. **Dermatol Surg**. 2002. Vol.28(3), pp: 210-4.
10. Gurtner, G.C. Wound Healing, Normal and Abnormal. In: Thorne CH, Beasley, R.W., Aston, S.J., Bartlett, S.P., Gurtner, G.C., Spear, S.L. (Eds). **Grabb and Smith's Plastic Surgery**. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2007. pp:15-22.
11. Haris, R. A. Efektivitas Penggunaan Iodin 10%, Iodin 70 %, Iodin 80%, dan NaCl dalam Percepatan Proses Penyembuhan Luka pada Punggung Tikus Jantan Sprague Dawley [skripsi]. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2009.
12. Azirah, H. Study Kinematika Gel Lidah Buaya untuk Mengatasi Wajah Jerawat. Universitas Negri Padang. 2019. pp. 1-28.
13. Sharma, P., Kharkwal, A. C., Kharkwal, H., Abidin, M. Z., Varma, A. Review Article A Review on Pharmacological Properties of *Aloe vera*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. 2014. 29(7), 31-37.
14. Dewi, P.S. Efektifitas Ekstrak Lidah Buaya terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Proses Penyembuhan Luka Incisi Marmut. **Directory of Open access Journal**. 2018. 9(3), pp. 51-54.
15. Hidayat, T. S. N., Noer, M. S. and Rizaliyana, S. Role of Topical Extract Aloe Vera gel in Deep Burn Wound Healing in Rat. **Media Jurnal Rekonstruksi dan Estetik**. 2013. 2(2), pp. 29-32.
16. Lee JK, Lee MK, Yun YP, Kim Y, Kim JS, Kim YS, Kim K, Han SS, Lee CK. Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. **International Immunopharmacology**. 2001; (1): 1275-84.
17. Destiara, A. P., Yadi, D. F. and Kadarsah, R. K. Perbandingan Waktu Awitan dan Lama Kerja Kombinasi Bupivakain 0,5% dan Lidokain 2% dengan Bupivakain 0,5% pada Blokade Infraklavikular untuk Operasi Lengan Bawah. **Jurnal Anestesi Perioperatif**. 2016. 4(55), pp. 183-190.
18. Irwanda W. F., Andrie M., Luliana S. Uji Efek Penyembuhan Luka Fase Air Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*) pada Tikus Putih Jantan Wistar yang Diberi Luka Sayat. **Jurnal UNTAN**. 2015. 3(1), pp. 1-11.
19. Mufimah, Hidayat, U. R. and Budiharto, I. Efektivitas Gel Ekstrak Bawang Putih terhadap Proses Penyembuhan Luka Fase Inflamasi. **Jurnal Vokasi Kesehatan**. 2018. pp. 54-59.
20. Karuniawan, M. A., Riza, H. Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Salep Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*) secara Topikal

- pada Tikus yang Diinduksi *Streptomizotocin*. **Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN**. 2016. 3(1), pp. 1-13.
21. Wahyuni, E. D., Sudiana, K., Zakariya, M. Efektivitas Perawatan Luka Insisi dengan Madu dan Povidone Iodine 10%. 2009. Vol.4(1), pp: 1-8.
 22. Rohmatin, A. R., Susetyarini, E. and Hadi, S. The Damage of Hepar Cells of White Male Mice (*Rattus norvegicus*) which are induced by Carbon Tetrachloride (CCl₄) after being given Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* Merr.) Ethanol Extract. **Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi**. 2012. pp. 942-947.
 23. Muharomah, Mayastuti Nur. Pengaruh Ekstrak Etanol Umbi Rumpun Teki (*Cyperus rotundus*) terhadap Kadar IL-6 pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Jantan yang Diberi Diet Aterogenik [skripsi]. Malang: Universitas Brawijaya. 2013. pp. 31-32.
 24. Berata, I. K Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi. 2018. pp: 14-17.
 25. Dewi, P.S. Efektifitas Ekstrak Lidah Buaya terhadap Jumlah Sel Fibroblas pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Marmut. **Directory of Open access Journal**. 2018. 9(3), pp. 51-54.
 26. Larasaty W. Uji Antifertilitas Ekstrak *Etal Asetat* Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley secara *in vivo* [skripsi]. Jakarta (ID): Universitas Islam Negri Syarif Hidayatullah. 2013.
 27. Widiartini W., Siswati E., Setiyawati A., Rohmah I.M., Prastyo E. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan dan Mengembangkan Berbagai Macam Bidang Ilmu dalam Skala Penelitian atau Pengamatan Laboratoris. 2013. PKM-K, pp. 1-8.
 28. Budiyanto, M. A. K. Efek Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Diameter Penyembuhan Luka Decubitus pada Tikus Putih. 2016. pp. 8-9.
 29. Rupina W., Trianto, H. F., dan Fitrianingrum, I. Efek Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting terhadap Reepitelisasi Luka Insisi Kulit Tikus Wistar. **eJKI**. 2016. 4(1), pp. 26-30.
 30. Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Principles and approaches for optimizing therapy with unique topical vehicles. **J Drugs Dermatol**. 2014. Vol.13(12), pp:1431-1435.
 31. Canning, K. 7 Ways to Use Aloe Vera Gel Beyond Soothing a Sunburn. 2017. pp.15-18
 32. Azizah, F. Pengaruh Perasan Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Penyembuhan *Staphylococcus aureus*. **Muhammadiyah Med Lab Technol**. 2007. 2(1):1-11.
 33. Puspitasari, R., Sunyoto, Arrosyid, M. Uji Efektifitas Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) GalurSwiis. **CERATA Journal Of Pharmacy Science**. 2016. Vol(1), pp: 1-6.
 34. Astuti, I. Y., Sudirman, I., Hidayati, U. Pengaruh Konsentrasi Adeps Lanae dalam Dasar Salep Cold Cream terhadap Pelepasan Asam Salisilat. **J Pharm Indones**. 2007. 5(1):1-8.
 35. Chintia, D. Coconut Oil dalam Formulasi Pelembab pada Kekeringan Kulit. 2015. 4(4), pp.539-545.
 36. Wahyuni, E. D., Sudiana, K., Zakariya, M. Efektivitas Perawatan Luka Insisi dengan Madu dan Povidone Iodine 10%. 2009. Vol.4(1), pp:1-8.
 37. Kotwal, G.J., Chien, S. Macrophage Differentiation in Normal and Accelerated Wound Healing. **HHS Public Access**. 2018. 62(3):353-64.
 38. Martin, Eric W. Dispensing Of Medication. Easton: **Mack Publishing Company**. 1971.
 39. Soeroso, A. Sitokin. **Jurnal Oftalmologi Indonesia**. 2007. Vol.5(3), pp: 171-180.
 40. Uyun, S dan Efendi, T. Classification of Human Weight Based on Image. **Indonesian Journal of Computing and Cybernetics Systems**. 2019. Vol. 13(2), pp: 105-116.
 41. Anief, M. Ilmu Meracik Obat. Yogyakarta: UGM Press. 1987.
 42. Ansel, HC. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Ed 4. UI Press. Jakarta. 1989.
 43. Vogt, P. M., Reimer, K., Hauser, J., Steinau, H.U., Bosse, B., Muller, S., et. al. PVP-Iodine in Hydrosomes and Hydrogel-A Novel Concept in Wound Therapy Leads to Enhanced Epithelialization and Reduced Loss of Skin Grafts. **Elsevier**. 2016. Vol32(6), pp: 698-705.
 44. Liu, C., Cui Y., Pi, F., Cheng, Y., Guo, Y., Qian, H. Extractio, Purification, Structural Characteristics Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysachharide from Aloe vera: A Review. **Molecules MDPI**. 2019. Vol(24).
 45. Liu L, Chen X, Wu B, Jiang Q. Influence of Aloe polysaccharide on proliferation and hyaluronic acid and hydroxyproline secretion of human fibroblasts in vitro. 2010. **Journal of Chinese Integrative Medicine**. 8(3): 256-262.
 46. Sumbayak, E. M. Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka Erma. **Jurnal Kedokteran Meditek**. 2016. (21)57.
 47. Yamane, K., Inh, H., Asano, Y., Jinin, M., Tamaki, K. Antagonistic Effects of TNF-alpha on TGF-beta Signaling Through Down-regulation of TGF-beta Receptor Type II in Human Dermal Fibroblast. **NCBI**. 2003. Vol.171(7):3855-62.
 48. Setyawati, S.K. Dasar Pemberian Teraoi Obat di Bidang Dermatologi. *Prosiding Terapi Dalam*

Dermatologi. Universitas Brawijaya Press
(UB Press).2013. pp:1-11

49. Hariani, L. Pola Proses Penyembuhan Luka sekitar melalui analisis ekspresi EGF, VEGF, TGF-beta, kolagen, MMP-1 dan pembuluh kapiler yang diinduksi adiposed derived mesenchymal stem cells pada luka primer. Surabaya: Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga. 2017.

