

## Wound Healing Using White Turmeric (*Curcuma zedoaria*) Extract Nanoparticles: Macroscopic and Microscopic Observation

(PENYEMBUHAN LUKA DENGAN SEDIAAN GEL NANOPARTIKEL  
EKSTRAK TEMU PUTIH (CURCUMA ZEDOARIA):  
GAMBARAN MAKROSKOPIK DAN MIKROSKOPIK)

Fitri Ariyani<sup>1</sup>, Ekowati Handharyani<sup>2</sup>, Lina Noviyanti Sutardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Ilmu Biomedis Hewan,  
Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor,

<sup>2</sup>Divisi Patologi, <sup>3</sup>Divisi Farmasi,  
Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi,  
Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis,  
Institut Pertanian Bogor

Jalan Agatis Kampus IPB Dramaga, Bogor,  
Jawa Barat, Indonesia 16680

: Email: [ekowatieko@apps.ipb.ac.id](mailto:ekowatieko@apps.ipb.ac.id)

### ABSTRACT

A wound is damaged of skin tissue caused by physical or mechanical trauma. Naturally, the wound healing process begins almost immediately after the injury occurred and is categorized by four main stage, these are hemostasis, inflammation, proliferation, and maturation. The aim of this research is to observe wound healing process using white turmeric (*Curcuma zedoaria*) nanoparticles extract gel based on macroscopic and microscopic observations. The skin of 24 *Sprague dawley* rats were cut 3 cm in the dorsal area and sutured with simple suture technique. The treatments were divided into four groups, positive control (C1), negative control (C2), gel nanoparticles white turmeric extract 0.75% (K1) and 1.5% (K2). Treatment was given every day for a week. Macroscopically observation were made descriptively on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> days. Histopatologically, the specimens were stained with hematoxylin eosin (HE) to observe the skin structure with parameters scab, epithelial formation, and neovascularization. The observations were evaluated on the 8<sup>th</sup> days post-injury. Data were presented descriptively through light microscope. The macroscopic results showed the nanoparticles extract gel treatment wound had a faster healing process and lower pain responses than the control groups. The microscopic showed the nanoparticles gel treatment extract had a better repairing process of skin structure and decreased inflammation cells than the control groups. In conclusion, the nanoparticles of white turmeric extract treatment gel group has a better results than the control groups.

Keywords: Hematoxylin-Eosin (HE); nanoparticles; white turmeric; wound healing

### ABSTRAK

Luka merupakan terjadinya kerusakan jaringan kulit yang disebabkan oleh trauma fisik atau trauma mekanis. Secara alami, penyembuhan luka terjadi sesaat setelah terjadinya luka. Penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengobservasi penyembuhan luka yang diberi sediaan gel nanopartikel temu putih (*Curcuma zedoaria*) dengan melihat gambaran makroskopik dan mikroskopik. Pembuatan luka dilakukan pada 24 ekor tikus *Sprague dawley* dengan sayatan hingga lapisan dermis sepanjang  $\pm$  3 cm dan dijahit dengan jahitan sederhana (*simple suture*). Tikus dibagi menjadi empat kelompok yaitu kontrol positif (C1), kontrol negatif (C2), pemberian sediaan gel nanopartikel ekstrak temu putih 0,75% (K1) dan pemberian sediaan gel nanopartikel ekstrak temu putih 1,5% (K2). Pemberian sediaan gel dilakukan selama tujuh hari. Pengamatan makroskopik

dilakukan pada hari ke-1, 3, 5, dan 7. Pembuatan preparat histopatologi dilakukan pada hari ke-8 dan dilakukan pewarnaan hematoksin eosin (HE). Parameter pengamatan mikroskopik adalah keropeng, pembentukan epitel, dan neovaskularisasi. Hasil pengamatan makroskopik menunjukkan kelompok perlakuan memiliki penyembuhan luka yang lebih cepat dan tidak adanya respons rasa nyeri, sedangkan kelompok kontrol menunjukkan adanya respons rasa nyeri. Hasil evaluasi mikroskopis dengan pewarnaan HE menunjukkan masih adanya keropeng, perbaikan struktur kulit, dan infiltrasi sel radang yang lebih sedikit pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Secara keseluruhan, penyembuhan luka pada kelompok perlakuan nanopartikel ekstrak temu putih menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.

Kata-kata kunci: hematoksin-eosin (HE), luka, nanopartikel, temu putih.

## PENDAHULUAN

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks yang terjadi ketika tubuh mengalami kerusakan jaringan. Kerusakan jaringan dapat disebabkan oleh trauma fisik atau trauma mekanis. Penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase utama yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Fase hemostasis adalah fase yang terjadi sesaat setelah jaringan mengalami kerusakan. Pembuluh darah yang rusak akan mengeluarkan platelet untuk menghentikan darah yang keluar agar tidak terjadi pendarahan yang berlebihan. Fase selanjutnya adalah fase inflamasi yang ditandai dengan adanya neutrofil dan makrofag untuk memfagosit bakteri dan debris. Fase ketiga adalah proliferasi yaitu dimulainya pembentukan pembuluh darah dan jaringan yang baru. Fase akhir dari penyembuhan luka adalah maturasi atau *remodelling* (Primadina *et al.* 2019). Penyembuhan luka juga memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memiliki efek menguntungkan dan merugikan apabila diproduksi secara berlebihan. ROS berperan pada penyembuhan luka melalui mekanisme inflamasi, angiogenesis, dan pembentukan matriks pada penyembuhan luka (Arief dan Widodo, 2016). Penyembuhan luka yang tidak tercapai secara alami, dikhawatirkan dapat memicu terjadinya komplikasi pada luka tersebut. Penyembuhan luka merupakan tahapan kompleks yang bergantung pada kondisi serta keparahan luka tersebut. Hambatan penyembuhan luka dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti penyakit diabetes melitus, penuaan, serta perawatan luka yang buruk. Manajemen perawatan luka yang buruk bermanifestasi pada kegagalan penutupan luka, infeksi oleh mikroorganisme, dan sepsis. Beberapa faktor lain yang berperan dalam penyembuhan luka adalah status imunologis, nutrisi, sintesis kolagen, dan epitelisasi (Kartika 2015).

Berbagai manajemen perawatan dan metode pengobatan dilakukan untuk mencegah hambatan penyembuhan luka dan mempercepat perbaikan jaringan. Saat ini, obat topikal secara komersial sudah banyak dipasarkan. Namun, tidak semua obat komersial cocok digunakan pada setiap individu. Salah satu penyebab ketidakcocokan dipengaruhi oleh bahan dasar obat topikal komersial yang berbasis bahan kimia. Hal ini yang mendasari perlu dilakukan penelitian mengenai obat topikal untuk penyembuhan luka berbasis tanaman herbal.

Indonesia memiliki berbagai macam tanaman herbal yang digunakan untuk pengobatan penyakit. Salah satu yang berpotensi sebagai obat luka adalah temu putih (*Curcuma zedoaria*). Senyawa aktif yang terdapat pada temu putih adalah kurkumin, flavonoid, terpenoid, dan alkaloid. Selain itu, *C. zedoaria* memiliki berbagai macam khasiat antara lain antipiretik, analgesik, antimikrob, dan antiinflamasi (Silalahi 2018). Aplikasi temu putih pada umumnya dapat dilakukan dengan membuat sediaan gel. Namun, di lapangan pembuatan ekstrak temu putih memiliki kendala sukar larut dan sukar menyatu dengan sediaan gel, sehingga dibutuhkan pembuatan obat dengan skala yang lebih kecil. Alternatif lain pembuatan sediaan gel temu putih dapat dilakukan dengan pembuatan obat berskala nanopartikel. Kelebihan nanopartikel adalah meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk dan mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut (Abdassah 2017). Penelitian ini bertujuan untuk melihat penyembuhan luka dengan menggunakan gel nanopartikel ekstrak temu putih dengan mengamati gambaran makroskopis dan mikroskopis. Selain itu juga, membandingkan pemberian sediaan gel nanopartikel yang diberi perlakuan jahit luka dengan dua konsentrasi sediaan gel nanopartikel temu putih yang berbeda.

## METODE PENELITIAN

### Bahan dan Metode

Penelitian ini dilakukan di Unit Kandang Hewan Percobaan (UKHP), Pusat Studi Biofarmaka Tropika (Trop BRC) LPPM IPB, Laboratorium Farmasi dan Divisi Patologi, Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis (SKHB), IPB University. Pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Februari – November 2022. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Hewan (KEH) LPPM IPB dengan nomor etik: 235 – 2022 IPB.

Sediaan temu putih (*C. zedoaria*) dibuat dengan ekstraksi simplisia dengan metode maserasi. Pembuatan nanopartikel sediaan temu putih dibuat dengan metode inversi dan pembuatan gel nanopartikel ekstrak temu putih dibuat dengan pengembangan karbopol 940 dalam aquadeſt panas selama 24 jam.

Tikus dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol positif (C1), kelompok kontrol negatif (C2), kelompok perlakuan yang diberi sediaan gel nanopartikel ekstrak temu putih dengan konsentrasi 0,75% (K1) dan 1,5% (K2).

Pembuatan luka dilakukan pada 24 ekor tikus *Sprague dawley* dengan sayatan/insisi hingga lapisan dermis di bagian dorsal tubuh tikus. Penjahitan luka dilakukan dengan teknik jahitan sederhana/*simple suture* menggunakan benang sutera (OneMed *silk braided*® *non-absorbable suture 3/0 (2 metric) curve cutting 35 mm*) sepanjang  $\pm 3$  cm. Pemberian sediaan gel nanopartikel ekstrak temu putih diberikan dua kali sehari selama tujuh hari.

Pengamatan makroskopis dilakukan pada hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-7 dengan mengamati perubahan warna pada luka dan sekitarnya, respons rasa nyeri dan kerapatan luka. Preparat histopatologi dibuat pada hari ke-8 setelah perlakuan. Hari ke-8 menunjukkan luka bertransisi dari fase inflamasi menjadi fase proliferasi. Neovaskularisasi terjadi pada fase ini, sehingga dapat dilihat perbedaan adanya perbaikan jaringan antar kelompok perlakuan. Neovaskularisasi mengantarkan sel-sel radang menuju luka untuk menyuplai nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi menyebabkan luka dapat sembuh lebih cepat (Gethin 2012). Pembuatan preparat histologis dilakukan dengan sampel kulit difiksasi dengan formalin 10%, dipotong, dan dimasukkan ke dalam kaset jaringan. Kaset jaringan dimasukkan ke

dalam *tissue processor*, dibuat blok *paraffin* dan dipotong menggunakan mikrotom. Preparat diwarnai dengan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE) dan diamati di bawah mikroskop cahaya. Pengamatan mikroskopis dilakukan dengan mengamati adanya keropeng, infiltrasi sel radang, dan reepitelisasi jaringan.

### Analisis Data

Pengamatan makroskopis dan mikroskopis dilakukan secara deskriptif dengan membandingkan penyembuhan luka pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

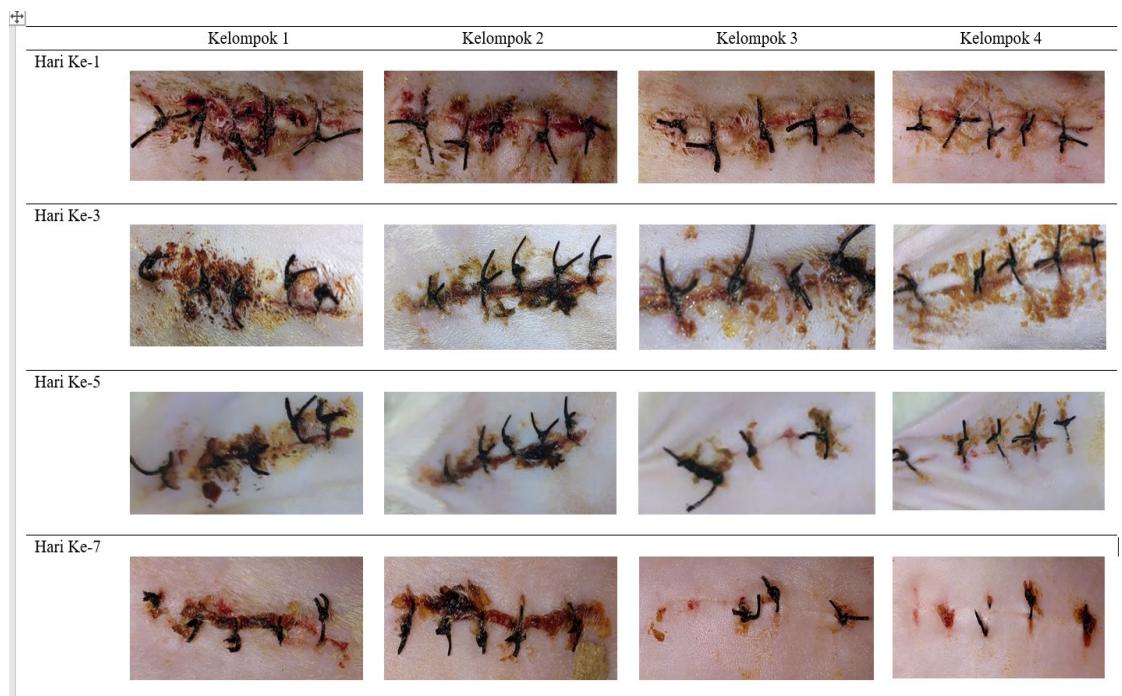
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan secara makroskopis dilakukan dengan melihat adanya keropeng, kemerahan, dan respons rasa nyeri pada luka dan sekitarnya. Pengamatan secara mikroskopis dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Hematoksilin dan eosin adalah metode pewarnaan untuk mengamati struktur jaringan yang berkaitan dengan fungsinya (Chan 2014). Hematoksilin dan eosin bekerja saling berlawanan. Jaringan yang diwarnai HE menunjukkan warna sitoplasma merah jambu-jingga dan nukleus berwarna gelap, biru-ungu (Sari dan Hariyanto, 2020). Pengamatan mikroskopis dilakukan untuk melihat adanya keropeng, infiltrasi sel radang dan pembentukan epitel.

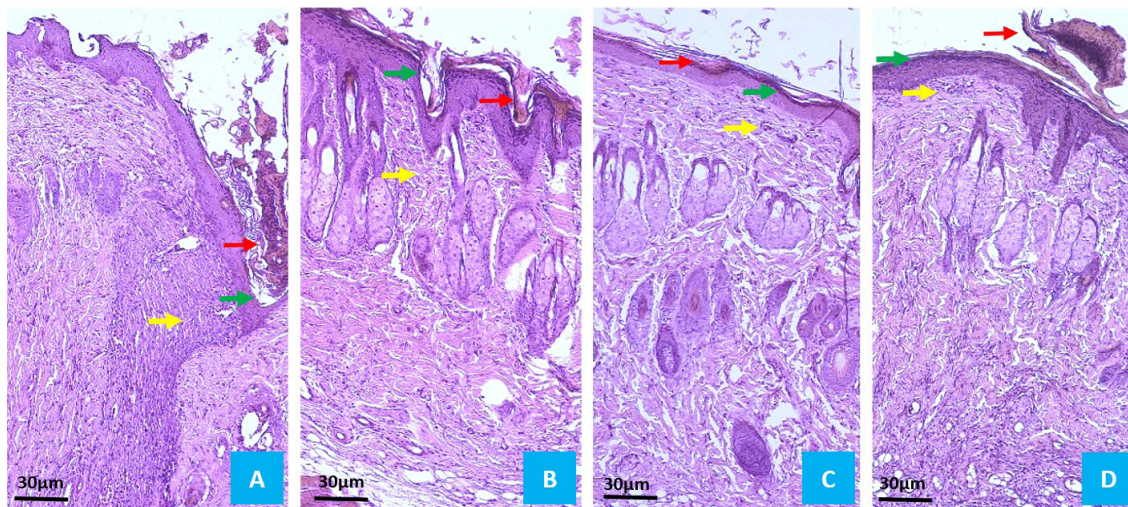
### Hasil Pengamatan Makroskopis.

Hasil pengamatan makroskopis secara keseluruhan disajikan pada Gambar 1. Hasil pengamatan hari ke-1 pada kelompok kontrol (C1 dan C2) menunjukkan hasil kemerahan dan keropeng pada luka dan area sekitar luka, ada bagian yang terbuka di antara jahitan, serta pada saat dipalpasi menunjukkan respons nyeri. Kelompok perlakuan menunjukkan adanya kemerahan pada luka, keropeng di sekitar luka, jahitan yang rapat, serta pada saat dipalpasi tidak ada respons rasa nyeri.

Pengamatan hari ke-3 dan hari ke-5 pada kelompok kontrol menunjukkan kemerahan mulai berkurang pada luka dan terlihat adanya keropeng. Palpasi yang dilakukan pada beberapa tikus masih menunjukkan adanya rasa nyeri pada kelompok kontrol, sedangkan pada kelompok perlakuan ditunjukkan dengan keropeng dan kemerahan yang berkurang dibandingkan hari sebelumnya.



Gambar 1. Hasil Pengamatan Luka Secara Makroskopis



Gambar 2. Hasil Pengamatan Secara Mikroskopis dengan Pewarnaan Hematoxylin Eosin, A. Kelompok C1, B. Kelompok C2, C. Kelompok K1, D. Kelompok K2. Panah merah: keropeng, Panah kuning: infiltrasi sel radang, Panah Hijau: pembentukan epitel.

Pengamatan hari ke-7 pada kelompok kontrol menunjukkan adanya perbedaan dengan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol menunjukkan kemerahan dan keropeng masih ada pada luka, luka belum menutup sempurna. Namun, ketika dipalpsi sudah tidak ada rasa nyeri. Kelompok perlakuan menunjukkan adanya penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Kemerahan sudah berkurang, palpasi tidak ada rasa nyeri,

dan penyembuhan luka sudah terlihat dari area yang diinsisi mulai menutup, namun masih ada bekas luka.

Kulit yang diinsisi menggunakan benda tajam dapat kehilangan integritasnya dan membentuk celah. Kondisi ini secara makroskopis terlihat adanya tepi-tepi kulit yang terpisah. Penyembuhan luka menyebabkan tegangan pada kulit meningkat selama beberapa waktu dan tegangan tersebut akan berkurang

sampai mendekati integritas kulit semula. Luka juga dapat menyebabkan terjadinya iskemia jaringan, sehingga diperlukan tindakan jahit luka untuk meminimalisir terjadinya kedua hal tersebut (Byrne dan Aly, 2019). Pemberian sediaan gel dipilih dalam penelitian ini karena berdasarkan pertimbangan sifat dan komposisinya, sediaan gel memiliki keistimewaan yaitu mampu berpenetrasi lebih baik daripada krim, sehingga gel dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara setengah padat (nonsteril) atau dimasukkan ke dalam tubuh atau mata (gel steril) (Wardiyah 2015). Sediaan temu putih merupakan sediaan yang sukar larut dan sukar bercampur dengan bahan yang lain, sehingga pembuatan sediaan temu putih diaplikasikan dalam bentuk nanopartikel. Partikel dengan ukuran nano akan lebih mudah diserap dan terdifusi dalam kulit daripada partikel yang lebih besar (Mannikam *et al.*, 2016).

Pengamatan tambahan berupa aktivitas urinasi dan defekasi pada tikus terlihat normal selama pengamatan penyembuhan luka pada semua kelompok. Hal ini menandakan bahwa metabolisme tikus pada penelitian ini memiliki kondisi yang baik. Menurut Purnama *et al.* (2017), proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti nutrisi, umur, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik.

Pengamatan pada hari ke-1 menunjukkan masih adanya kemerahan. Hal ini sesuai dengan penyembuhan luka, pada hari ke-1 luka berada pada fase inflamasi. Fase inflamasi yang terjadi pada luka ditandai dengan warna kemerahan pada area luka dan sekitarnya akibat melebarnya kapiler (*rubor*), adanya pembengkakan (*tumor*), panas (*kalor*), rasa nyeri (*dolor*), dan penurunan fungsi atau *functio laesa* (Mitchell *et al.* 2015). Berdasarkan uji fitokimia, sediaan temu putih memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, dan terpenoid. Kandungan ini yang menyebabkan penyembuhan luka pada kelompok perlakuan dapat terlihat. Hal ini diduga kandungan ini berperan dalam mengurangi rasa nyeri tikus ketika dilakukan palpasi pada area luka insisi. Flavonoid yang terkandung di dalam gel nanopartikel ekstrak temu putih (*C. zedoaria*) dapat berperan sebagai antiinflamasi. Aktivitas antiinflamasi pada temu putih dilaporkan dapat menghambat prostaglandin, jalur COX-2 (siklooksigenase), dan enzim lipooksigenase (Ifamily *et al.* 2021).

Hari ke-3 dan hari ke-5 menunjukkan bahwa fase inflamasi mulai berakhir dan memasuki fase proliferasi. Kelompok perlakuan menunjukkan penurunan fase inflamasi yang lebih cepat dibandingkan dengan kontrol. Hal ini dapat disebabkan karena kandungan kurkumin sebagai salah satu senyawa aktif yang terdapat pada temu putih dapat mempercepat fase inflamasi serta mencegah terjadinya infeksi. Selain itu juga, kunyit dan kurkumin bersifat non toksik pada dosis di bawah 100 mg/kg BB, sehingga kunyit sangat potensial dikembangkan dalam pengobatan luka (Wientarsih *et al.* 2012). Secara keseluruhan, pengamatan makroskopik pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan hasil penyembuhan luka yang berbeda pada kedua konsentrasi. Namun, menunjukkan perbedaan penyembuhan luka yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol.

### Hasil Pengamatan Mikroskopis

Hasil pengamatan menggunakan pewarnaan hematoxilin eosin dapat dilihat pada Gambar 2. Kelompok kontrol menunjukkan adanya keropeng pada permukaan kulit, terlihat adanya pembentukan epitel baru, jaringan mulai menutup, namun belum sempurna. Selain itu, masih ditemukan adanya infiltrasi sel radang. Kelompok perlakuan menunjukkan adanya pembentukan epitel baru dan struktur jaringan mulai terlihat seperti jaringan kulit normal. Kelompok perlakuan juga terlihat adanya keropeng dan infiltrasi sel radang, akan tetapi lebih sedikit dibandingkan pada kelompok kontrol. Selain itu, terlihat adanya percepatan perbaikan luka pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Penyembuhan luka antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan salah satunya terdapat pada proses epitelisasi.

Senyawa aktif kurkumin pada temu putih secara signifikan meningkatkan regulasi *keratinocyte growth factor-1* (KGF-1) dan *epidermal growth factor reseptor* (EGFR). Senyawa KGF-1 berikatan dengan *keratinocyte growth factor reseptor* (KGFR), diekspresikan pada keratinosit dan sel epitel. KGF-1 mengontrol beberapa proses seluler seperti proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel. KGF-1 akan merangsang proliferasi dan migrasi keratinosit selama tahap reepitelisasi (Rujirachotiawat dan Suttamanatwong, 2021).

Struktur kulit pada kelompok perlakuan mulai terlihat menyerupai struktur normal kulit. Hal ini dapat disebabkan oleh kurkumin yang terkandung dalam temu putih. Kurkumin dan flavonoid yang berperan sebagai antiinflamasi diduga dapat mempercepat proses inflamasi (Shan dan Iskandar, 2018). Selain itu, kurkumin dapat menghambat aktivitas sitokin inflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan protein penghambat migrasi sehingga respons inflamasi dapat dipercepat (Shome *et al.*, 2016). Fase yang terjadi pada hasil pengamatan adalah fase proliferasi, yang terjadi pada hari ke-7 hingga ke-14. Proliferasi fibroblas diawali dengan proses angiogenesis dan vaskulogenesis sel epitel. Migrasi dan proliferasi fibroblast menghasilkan pembentukan jaringan granulasi. Hal ini membantu reepitelisasi jaringan yang rusak. Fibroblas secara bertahap menggantikan matriks yang lama dengan matriks baru yang kaya kolagen dan berubah menjadi miofibroblas (Kawasumi *et al.*, 2012). Secara keseluruhan, pemberian gel nanopartikel ekstrak temu putih (*C. zedoaria*) dapat memperbaiki jaringan pada penyembuhan luka. Pemberian sediaan gel dengan konsentrasi 0,75% dan 1,5% tidak ada perbedaan nyata secara makroskopik dan mikroskopik.

### SIMPULAN

Pemberian sediaan gel nanopartikel ekstrak temu putih (*C. zedoaria*) dapat membantu mempercepat penyembuhan luka. Pemberian sediaan gel nanopartikel ekstrak temu putih tidak menunjukkan perbedaan antara konsentrasi 0.75% dan 1.5% dilihat dari gambaran makroskopis dan mikroskopis.

### SARAN

Penelitian lanjutan menggunakan pewarnaan imunohistokimia sitokeratin dapat dilakukan untuk melihat penyembuhan luka dari pertumbuhan epitel maupun adanya ekspresi kolagen.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Unit Kandang Hewan Percobaan (UKHP) Pusat Studi Biofarmaka Tropika (Trop BRC) LPPM IPB, Laboratorium Farmasi dan Divisi Patologi, Departemen Klinik Reproduksi dan Patologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis (SKHB IPB) yang telah membantu proses penelitian sehingga terlaksana dengan baik.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah M. 2017. Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Farmaka* 15(1): 45-52.
- Handy A, Aris W. 2016. Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma* 5(2): 22-29
- Byrne M, Aly A. 2019. The Surgical Suture. *Aesthetic Surgery Journal* 39(2): 67-72.
- Chan JKC. 2014. The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int J Surg Pathol.* 22(1): 12-32.
- Gethin G. 2012. Understanding the inflammatory process in wound healing. *Br J Community Nurs* 17(Sup3):S7-S22.
- Ifamily, Islamiyah SB, Fitriani PR. 2021. Efek Gel Daun Temu Putih (*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe) Sebagai Antiinflamasi dengan Metoda Induksi Karagen dan Kantong Granuloma pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Inovasi Penelitian* 1(10): 2213-2226.
- Kartika RW. 2015. Perawatan luka kronis dengan *modern dressing*. *Cermin Dunia Kedokteran* 42(7): 546-550.
- Kawasumi A, Sagawa N, Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K. 2012. Wound healing in mammals and amphibians: Toward limb regeneration in mammals. *Microbiology and Immunology* 367: 33-49.
- Mannikam V, Mathal ML, Street WA, Donkor ON, Vasiljevic T. 2016. Biofunctional and physicochemical properties of fish scales collagen-derived protein powders. *International Food Research Journal.* 23(4): 14-22.

- Mitchell L, Mitchell DA, McCaul L. 2015. *Kedokteran Gigi Klinik* Edisi 5. Jakarta (ID): EGC Buku Kedokteran
- Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. 2019. Proses Penyembuhan Luka ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika* 3(1): 31-43.
- Purnama H, Sriwidodo, Mitra SR. 2017. Proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka* 15(2): 251-258
- Rujirachotiawat A, Suttamanatwong S. 2021. Curcumin promotes collagen type 1, keratinocyte growth factor-1, dan epidermal growth factor receptor expressions in the in vitro wound healing model of human gingival fibroblasts. *European Journal of Dentistry* 15(1): 63-70.
- Sari YES, Hariyanto. 2020. Rendaman kuncup daun jati (*Tectona grandis*) sebagai alternative pewarnaan eosin pada proses histoteknik. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan I.0*. 1(1): 80-85.
- Shan CY, Iskandar Y. 2018. Studi kandungan kimia dan aktivitas farmakologi tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.). *Farmaka* 16(2): 547-555.
- Shome S, Talukdar AD, Choudhury MD, Bhattacharya MK, Upadhyaya H. 2016. Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 68: 1481-1500
- Silalahi M. 2018. *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe (manfaat dan bioaktivitas). *Jurnal Pro Life* 1(5): 515-525.
- Wardiyah S, Anggraeni Y, Komala I. 2015. Perbandingan sifat fisik sediaan krim, gel, dan salep yang mengandung etil p-metoksisinamat dari ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn.) Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/29341>
- Wientarsih L, Winarsih W, Sutardi NL. 2012. Aktivitas penyembuhan luka oleh gel fraksi etil asetat rimpang kunyit pada mencit hiperglikemik. *Jurnal Veteriner* 13: 251 -256.