



## Tinjauan Parameter Histologis Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit setelah Terapi Daun Binahong

Rie Dahniar Marissa Marpaung

Universitas Lampung

Waluyo Rudianto

Universitas Lampung

Miftahur Rohman

Universitas Lampung

Susianti

Universitas Lampung

Alamat: Jl. Prof. Dr. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, Kode Pos 35145.

Korespondensi penulis: [riedahniarmarissamarpaung@gmail.com](mailto:riedahniarmarissamarpaung@gmail.com)

**Abstract.** *Anredera cordifolia* is an indigenous Indonesian medicinal plant that has traditionally been used to accelerate wound healing. Scientifically, *A. cordifolia* leaves have been shown to possess antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial activities, as well as tissue regenerative properties that are essential for skin repair. This review summarizes findings from preclinical studies evaluating the effectiveness of ethanol extracts of binahong leaves in incisional wound healing, with a particular focus on histological parameters as indicators of tissue repair quality. Literature searches were conducted using PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, with inclusion criteria limited to *in vivo* studies assessing re-epithelialization, granulation tissue formation, collagen deposition, fibroblast proliferation, and inflammation resolution. Overall, the ethanol extract demonstrated a consistent dose-response pattern, in which moderate to high concentrations (approximately 25–40%) promoted faster epithelialization, increased collagen thickness and organization, higher fibroblast density, and more mature granulation tissue. These biological effects are attributed to the presence of secondary metabolites such as flavonoids, saponins, alkaloids, tannins, triterpenoids, and vitamin C, which are known to inhibit pro-inflammatory cytokines, enhance angiogenesis, activate TGF- $\beta$  and VEGF signaling pathways, and support collagen synthesis through fibroblast activation. While the available evidence supports the potential of binahong as a topical wound-healing agent, further studies are required to establish extract standardization, optimize concentration, evaluate long-term toxicity, and elucidate molecular mechanisms to ensure its safety and efficacy prior to development as a validated phytopharmaceutical.

**Keywords:** Skin, Cut Wounds, Histological Parameters, Healing, Binahong Leaf Therapy

**Abstrak.** *Anredera cordifolia* merupakan tanaman obat asli Indonesia yang secara tradisional digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka. Secara ilmiah, daun *A. cordifolia* diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, serta kemampuan mempercepat regenerasi jaringan yang berperan penting dalam pemulihan kulit. Kajian ini merangkum temuan studi praklinik mengenai efektivitas ekstrak etanol daun binahong terhadap proses penyembuhan luka insisi, dengan penekanan pada parameter histologis sebagai indikator kualitas perbaikan jaringan. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan kriteria inklusi berupa penelitian *in vivo* yang mengevaluasi epitelialisasi, pembentukan jaringan granulasi, deposisi kolagen, proliferasi fibroblas, dan resolusi inflamasi. Hasil telaah menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun binahong memperlihatkan pola dosis-respons yang konsisten, di mana konsentrasi menengah hingga tinggi ( $\pm$ 25–40%) mampu

Received Desember 23, 2025; Revised Desember 24, 2025; Accepted Desember 25, 2025

\*Rie Dahniar Marissa Marpaung, [riedahniarmarissamarpaung@gmail.com](mailto:riedahniarmarissamarpaung@gmail.com)

mempercepat epitelisasi, meningkatkan ketebalan serta organisasi serabut kolagen, meningkatkan densitas fibroblas, dan menghasilkan jaringan granulasi yang lebih matang. Efek biologis tersebut dikaitkan dengan kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, triterpenoid, dan vitamin C yang berperan dalam menghambat sitokin proinflamasi, meningkatkan angiogenesis, mengaktifkan jalur TGF- $\beta$  dan VEGF, serta mendukung sintesis kolagen. Meskipun mendukung potensi binahong sebagai agen penyembuh luka topikal, diperlukan penelitian lanjutan terkait standardisasi ekstrak, optimasi konsentrasi, uji toksisitas jangka panjang, dan analisis mekanisme molekuler sebelum dikembangkan sebagai fitofarmaka teruji.

**Kata Kunci:** Kulit, Luka Sayat, Parameter Histologis, Penyembuhan, Terapi Daun Binahong

## LATAR BELAKANG

Luka didefinisikan sebagai kerusakan atau gangguan terhadap integritas jaringan kulit yang dapat disebabkan oleh paparan suhu ekstrem, bahan kimia, gesekan, maupun radiasi. Ketika integritas kulit terganggu, berbagai jenis sel dalam kulit harus berkoordinasi secara berurutan agar proses penyembuhan kulit berlangsung optimal. Pada kondisi normal, epidermis bersifat impermeabel dan berfungsi melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan luar. Epidermis yang mengandung folikel rambut, kelenjar sebacea, serta kelenjar keringat berperan dalam menjaga integritas struktural, imunitas, dan nutrisi sistem integumen. Lapisan dermis ditandai oleh kandungan matriks ekstraseluler (ECM), pembuluh darah, serta reseptor mekanik yang lebih tinggi, sedangkan jaringan adiposa subkutan berfungsi sebagai cadangan energi dan sumber tetap faktor pertumbuhan. Setiap lapisan kulit juga mengandung sel-sel sistem imun yang berperan dalam memantau dan merespons kerusakan kulit. Oleh karena itu, berbagai jenis sel pada tiap lapisan harus berinteraksi secara sinergis pada tahap-tahap penting untuk memperbaiki luka pada kulit (Mamun *et al.*, 2024).

Mekanisme penyembuhan luka yang berlangsung melalui empat fase utama, yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi yang disertai migrasi sel, serta fase remodeling. Fase hemostasis ditandai oleh vasokonstriksi cepat pada pembuluh darah berlangsung untuk mengurangi perdarahan melalui kontraksi otot polos yang diikuti aktivasi trombosit dan pembentukan sumbat trombosit (platelet plug) yang berfungsi sebagai matriks sementara bagi invasi sel-sel selama fase penyembuhan berikutnya. Fase inflamasi ditandai oleh infiltrasi bertahap neutrofil, makrofag, dan limfosit yang berperan membersihkan debris seluler serta memicu respons imun melalui pelepasan sitokin yang dapat mempercepat resolusi inflamasi serta menstimulasi regenerasi jaringan dengan melepaskan faktor pertumbuhan (Mamun *et al.*, 2024).

Fase proliferasi ditandai oleh intensnya migrasi dan proliferasi sel serta pembentukan jaringan granulasi yang terdiri dari matriks ekstraseluler, makrofag, sel endotel, dan fibroblas. Sel yang cedera melepaskan faktor pertumbuhan (FGF, VEGF, EGF, dan TGF- $\beta$ 1) yang merangsang proliferasi fibroblas, keratinosit, dan sel endotel. Fibroblas mensintesis komponen ECM seperti kolagen tipe III, proteoglikan, dan fibronectin untuk mendukung migrasi sel, sementara vaskularisasi di lokasi luka meningkat melalui aksi VEGF dan angiopoietin guna menyediakan oksigen dan nutrisi. Pada fase ini juga terjadi epitelialisasi untuk menutup celah epitel dan mengembalikan fungsi pertahanan kulit, di mana keratinosit tepi luka terdorong untuk berproliferasi, berdiferensiasi, kehilangan beberapa molekul adhesi, dan bermigrasi melalui matriks ekstraseluler. Fase remodeling ditandai oleh regresi kapiler dan penataan ulang matriks untuk memulihkan arsitektur jaringan normal. Pada tahap ini, terjadi kontraksi luka yang dimediasi oleh miofibroblas serta proses regenerasi yang melibatkan sel punca dewasa. Sementara itu, hipoksia akibat luka memicu mobilisasi sel progenitor endotel ke sirkulasi untuk mendukung proses neovaskularisasi (Rosyid, 2022).

Daun binahong (*Anredera cordifolia*) memiliki berbagai manfaat farmakologis yang telah dibuktikan melalui penelitian praklinik dan uji toksisitas. Secara umum, binahong menunjukkan aktivitas antiinflamasi, analgesik, antioksidan, antimikroba, antidiabetes, antihiperurisemia,

antihiperkolesterolemia, dan hepatoprotektif. Bukti praklinik *in vivo* menunjukkan bahwa aplikasi topikal ekstrak etanol binahong mempercepat penutupan luka dan meningkatkan parameter histologis seperti pembentukan kolagen, ketebalan epitel, jumlah fibroblas, dan angiogenesis (Alfatinnisa *et al.*, 2024; Hardiani *et al.*, 2023). Beberapa studi membandingkan binahong dengan agen standar (mis. tetrasiklin, povidone-iodine) dan melaporkan percepatan epitelisasi serta peningkatan mediator pro-angiogenik seperti VEGF dan IL-6 (Rida & Taharuddin, 2021). Selain itu penelitian oleh (Hilmi *et al.*, 2025) melaporkan bahwa formulasi topikal seperti gel/hidrogel 5% umumnya memberikan hasil paling optimal menurut skor klinis dan histologis, sedangkan konsentrasi yang lebih tinggi ( $\geq 10$ –20%) berisiko iritasi atau memperpanjang fase inflamasi. Kajian *in silico* dan *in vitro* juga mengindikasikan mekanisme molekuler potensial melalui interaksi dengan enzim MMP1/MMP12 dan stimulasi proliferasi fibroblas, mendukung peran ekstrak etanol 70% pada fase proliferasi (Dewi *et al.*, 2025). Secara keseluruhan, data praklinik, beberapa uji klinis kecil, dan profil toksisitas yang rendah mendukung potensi ekstrak daun binahong sebagai agen penyembuh luka untuk pengembangan sediaan topikal maupun sistemik.

Daun binahong diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, termasuk flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, saponin, triterpenoid (terpenoid), fenol, serta vitamin C (asam askorbat), yang secara sinergis berperan dalam proses penyembuhan luka. Saponin memiliki kemampuan merangsang proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen melalui peningkatan sintesis TGF- $\beta$ 1 serta modifikasi reseptor TGF- $\beta$ 1 dan TGF- $\beta$ 2 pada fibroblas, sehingga mendukung peningkatan produksi fibronectin dan komponen matriks ekstraseluler. Selain itu, sifat surfaktan yang dimiliki saponin memberikan efek pembersih dan antiseptik yang mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada area luka. Triterpenoid atau terpenoid bekerja cepat sebagai agen antibakteri dengan cara mengganggu stabilitas dan integritas membran sel bakteri, yang menyebabkan kebocoran isi sel dan berujung pada kematian bakteri. Selain itu, senyawa tanin dan alkaloid menunjukkan aktivitas antioksidan dan antimikroba. Tanin juga bersifat astringen dengan kemampuan mengendapkan protein yang mendukung proses hemostasis, sedangkan alkaloid dapat menekan aktivitas enzim proinflamasi seperti COX-2 dan lipooxygenase. Flavonoid dan fenol berperan sebagai antioksidan yang efektif melalui mekanisme penangkapan radikal bebas, sekaligus memiliki aktivitas antibakteri melalui pembentukan kompleks dengan protein terlarut dan komponen ekstraseluler yang mengganggu struktur dinding dan membran sel (Rahayu *et al.*, 2023). Vitamin C bertindak sebagai kofaktor esensial dalam proses hidroksilasi prolin dan lisin untuk pembentukan kolagen, serta mendukung fungsi sistem imun dan memberikan perlindungan terhadap stres oksidatif. Secara keseluruhan, kombinasi sifat antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, imunomodulator, serta kemampuan stimulasi pembentukan matriks (fibronectin dan kolagen) menjadikan binahong memiliki potensi signifikan dalam mempercepat regenerasi jaringan dan penyembuhan luka (Nengsi *et al.*, 2025).

Fokus kajian pada artikel ini adalah pada parameter histologis seperti epitelisasi, deposisi dan maturasi kolagen, pembentukan jaringan granulasi, respons inflamasi, serta aktivitas fibroblas. Berdasarkan bukti biologis, keenam parameter ini merepresentasikan fase-fase kunci penyembuhan luka secara komprehensif. Epitelisasi merupakan indikator utama pemulihan kontinuitas epidermis melalui migrasi dan proliferasi keratinosit (Gund *et al.*, 2021). Proses ini juga berjalan beriringan dengan deposisi serta maturasi kolagen untuk membangun kekuatan mekanik jaringan dan menandai peralihan dari fase proliferasi menuju remodeling (Huang *et al.*, 2022). Pada saat yang sama, pembentukan jaringan granulasi mencerminkan meningkatnya aktivitas proliferasi fibroblas dan proses angiogenesis awal sebagai dasar terbentuknya jaringan baru (Olteanu *et al.*, 2024). Keberhasilan seluruh rangkaian ini sangat ditentukan oleh resolusi inflamasi yang terkontrol, karena disregulasi inflamasi berpotensi menghambat perbaikan jaringan dan memicu penyembuhan abnormal (Li *et al.*, 2021). Aktivitas fibroblas dalam sintesis matriks dan kontraksi luka menjadi parameter akhir keberhasilan fase proliferasi yang akan dilanjutkan dengan fase maturasi akhir (Talbot *et al.*, 2023).

Kajian ini bertujuan untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai proses penyembuhan luka sayat secara histologis melalui analisis terhadap beberapa parameter, yaitu epitelisasi, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granulasi, fibroblas, dan respons inflamasi. Dengan menelaah berbagai temuan penelitian yang menggunakan ekstrakdaun Binahong (*Anredera cordifolia*), kajian ini berupaya mengidentifikasi pola, konsistensi, serta kekuatan bukti ilmiah terkait potensi ekstrak tersebut dalam memfasilitasi perbaikan jaringan. Dengan demikian, kajian ini diharapkan dapat menyajikan gambaran terpadu mengenai mekanisme perbaikan luka secara histologis serta memberikan dasar bagi penelitian lanjutan maupun pengembangan terapi berbasis bahan alam

## METODE PENELITIAN

Kajian ini disusun dengan menggunakan pendekatan literature review naratif untuk merangkum dan membandingkan temuan penelitian terkait pengaruh ekstrak etanol daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap parameter histologis penyembuhan luka sayat. Pencarian literatur dilakukan pada bulan November melalui dua basis data utama, yaitu PubMed, Elsevier/ScienceDirect, dan Google Scholar dengan rentang publikasi 2020–2025. Proses penelusuran dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci dalam bahasa Indonesia dan Inggris, meliputi “*Anredera cordifolia*” OR “*binahong*” AND “*wound healing*” OR “*incision wound*” AND “*histology*” OR “*epithelialization*” OR “*collagen*”. Kriteria inklusi dalam kajian ini mencakup artikel penelitian eksperimental yang menggunakan ekstrak etanol daun Binahong dan menilai parameter histologis penyembuhan luka sayat, baik berupa epitelisasi, deposisi kolagen, jaringan granulasi, angiogenesis, maupun respons inflamasi. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak menggunakan model luka sayat seperti luka bakar, luka diabetes, atau ulkus kronis, serta studi yang tidak menilai aspek histologis atau tidak menggunakan ekstrak etanol Binahong.

Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara kualitatif untuk mengidentifikasi pola hasil, kesamaan temuan, perbedaan metodologis, serta kekuatan bukti yang tersedia. Berdasarkan hasil penelusuran awal, diperoleh sebanyak empat belas artikel. Setelah dilakukan penyaringan judul dan abstrak serta evaluasi kesesuaian isi dengan kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak lima artikel dikeluarkan karena tidak relevan dengan fokus kajian. Dengan demikian, Sembilan artikel memenuhi kriteria dan dianalisis secara mendalam dalam *narrative review* ini. Pendekatan ini memungkinkan sintesis naratif yang komprehensif mengenai potensi ekstrak etanol daun Binahong dalam memfasilitasi penyembuhan luka sayat berdasarkan parameter histologis utama.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Penulis (Tahun)	Model hewan	Dosis / formula si	Kontrol	Hari Observasi	Paramater utama	Hasil temuan
Meriyanti P.S (2020)	Tikus P.S ( <i>Rattus norvegicus</i> galur Sprague Dawley)	Gel binahong 1%, 2%, dan 4 %	K (+) : Bioplac enton K (-) : Basis salep	Hari ke-4 untuk skor epitelisasi  Hari ke-10 untuk pemeriksaan kadar	Hydroxyprolin e  Skor epitelisasi : <i>absent, starting, incomplete, complete</i>	FADB 4% mencapai <i>epitelisasi lengkap</i> pada hari ke-4, serta gambaran makroskopis terbaik pada hari ke-10, setara dengan Bioplacenton®  Efektivitas tertinggi dari FADB diperoleh pada konsentrasi 4%

				hydroxyp roline		dibandingkan konsentrasi 1% dan 2%
Himmawan <i>et al.</i> (2024)	<i>Rattus Norvegicus</i> galur Wistar	Salep daun binahong 10%, 20%, 40%	K-1 : Na-Cl 0,9%	: Hari ke-14 pasca luka	Persentase re-epitelialisasi dalam rentang : 0–25% = skor 1 25–50% = skor 2 50–75% = skor 3 >75% = skor 4	Kelompok dengan konsentrasi Binahong yang lebih tinggi (30%) menunjukkan penutupan luka hampir lengkap (>75% re-epitelialisasi) yang berbeda sangat signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (NaCl)
Ma'ruf <i>et al.</i> (2024)	Mencit ( <i>Mus Musculus</i> )	Salep daun binahong 30 %, 35%, dan 40%	K (+) : Gentamicin K (-) : Adeps lanae dan Vaseline album	: Hari ke-14 pasca luka	Jumlah fibroblas	Ekstrak daun binahong dalam bentuk salep dengan konsentrasi tertinggi (40%) meningkatkan jumlah sel fibroblas secara signifikan pada luka insisi mencit dibandingkan dengan kelompok lainnya.
Hardiani <i>et al.</i> (2023)	Tikus ( <i>Rattus Norvegicus</i> )	Ekstrak etanol daun binahong 10%, 20%, dan 40%	K (-) : Basis salep K (+) : povidone iodine 10%	: Hari ke 5	Fibroblas Panjang luka	Salep ekstrak daun binahong 40% menunjukkan efek penyembuhan luka terbaik, ditandai penutupan luka tercepat dan jumlah fibroblas tertinggi, serta berbeda signifikan dibandingkan kelompok lainnya.
Nuroini <i>et al.</i> (2021)	Tikus ( <i>Rattus Norvegicus</i> )	Ekstrak etanol daun binahong 25% dan 50%	KN (normal) : tanpa perlakuan K(-) : luka insisi dan diberi suspensi <i>S. aureus</i>	: Hari ke-8	Ketebalan kolagen dengan skor 0-4 pada perbesaran 400 x : 0 = ketebalan kolagen 0% 1 = ketebalan kolagen ≤ 25% 2 = ketebalan kolagen 25% 3 = ketebalan kolagen 50% 4 = ketebalan kolagen 75%	Pemberian ekstrak daun binahong meningkatkan ketebalan kolagen pada luka kulit yang terinfeksi <i>Staphylococcus aureus</i> , di mana konsentrasi 50% ekstrak daun binahong mampu menghasilkan ketebalan kolagen setara kulit normal (50% = skor 3), konsentrasi 25% ekstrak daun binahong meningkatkan kolagen sebesar 25% = skor 2.
Damayani <i>et al.</i> (2024)	Tikus ( <i>Rattus Norvegicus</i> )	Salep ekstrak daun binahong 15%,	P(0) : hanya terpapar sinar UVB	: Hari ke-14 pasca luka	Persentase penyembuhan akhir Penutupan luka	Salep ekstrak daun binahong paling efektif pada konsentrasi 35%, ditunjukkan oleh penutupan luka tercepat

		25% dan 35%	dan tidak diobati dengan cara apa pun		Densitas kolagen	dan kerapatan kolagen tertinggi, serta menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik dibandingkan dengan kelompok lainnya.
Wati et. Al. (2020)	Mencit ( <i>Mus musculus</i> )	Ekstrak etanol dengan konsentrasi 5%, 10%, 15%	K1 : akuades	Hari ke-21	Jumlah rata-rata sel radang	Pemberian ekstrak daun binahong tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap jumlah sel radang (basofil, eosinofil, neutrofil, monosit, dan limfosit) pada hari ke-21 luka sayat mencit, karena memang pada hari 21 fase inflamasi awal sudah menurun maka jumlah sel radang akan menurun.
Dewi dan Setiawan (2021)	Mencit ( <i>Mus musculus</i> )	Gel ekstrak daun binahong 25%, 30%, 35%	K : gel placebo (CMC Na-2%)	Hari ke-5	Jumlah makrofag	Efek anti-inflamasi dari gel ekstrak daun binahong dapat dibuktikan oleh jumlah makrofag pada luka menurun signifikan. Selain itu, kelompok dengan konsentrasi tertinggi menunjukkan nilai yang lebih signifikan dibanding kontrol yang diberikan gel CMC-Na 2%
Darmawati, S. et al. (2020)	Tikus putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) jantan	Ekstrak etanol daun binahong 10% dalam bentuk salep	K (+) : plasma jet K (-) : salep dasar	Hari ke-3, hari ke-5, hari ke-7	Derajat epitelisasi,  Pembentukan jaringan granulasi, dan  Penutupan luka makroskopik	Pemberian salep ekstrak etanol daun binahong 10%, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan plasma jet, menunjukkan peningkatan penyembuhan luka yang lebih cepat dibanding kontrol. Kombinasi binahong + plasma jet memberikan efek paling signifikan, tetapi binahong sendiri tetap menunjukkan efek penyembuhan yang jelas dibanding kontrol negatif.

Secara umum, studi-studi yang dibahas menunjukkan bahwa ekstrak daun binahong memberikan efek positif terhadap penyembuhan luka sayat pada berbagai parameter histologis dan makroskopis. Peningkatan epitelisasi, jumlah fibroblas, deposisi kolagen, dan penutupan luka paling konsisten terlihat pada konsentrasi menengah hingga tinggi ( $\geq 25-35\%$ ), sedangkan konsentrasi rendah ( $5-10\%$ ) umumnya menghasilkan perubahan ringan atau tidak signifikan, terutama pada parameter inflamasi. Efek terapeutik mulai tampak sejak hari ke-4 untuk

parameter epitelisasi, dan semakin jelas pada hari ke-10 hingga 14 untuk parameter pembentukan jaringan baru seperti kolagen dan fibroblas. Variasi hasil antar studi juga dipengaruhi oleh perbedaan formulasi (gel, salep, ekstrak), durasi observasi, serta model hewan yang digunakan.

### **Epitelisasi**

Epitelisasi adalah penutupan kembali permukaan luka melalui migrasi dan proliferasi keratinosit dari tepi luka (Sun *et al.*, 2023). Proses ini berlangsung melalui zona migrasi (leading edge), zona proliferaatif, dan penyatuan di tengah luka, serta dipandu oleh sinyal matriks luka, sel inflamasi, dan sel dermal. Epitelisasi merupakan parameter histologis yang tepat untuk menilai kesembuhan luka karena mengukur secara langsung pemulihan kontinuitas dan fungsi penghalang epidermis (Gund *et al.*, 2021).

Studi eksperimental yang dilakukan oleh Meriyanti *et al.* (2020) menganalisis skor epitelisasi dengan skala dari absent hingga complete pada hari ke-4, melaporkan bahwa konsentrasi paling tinggi fraksi aktif binahong memberikan efek setara kontrol positif yaitu epitelisasi lengkap. Penelitian lain oleh Himmawan (2024) mengkategorikan persentase re-epitelialisasi (0–25, 25–50, 50–75, >75) pada hari ke-14. Regenerasi epitel paling signifikan diraih oleh kelompok dengan konsentrasi binahong tertinggi, yaitu 30%. Hal ini dapat dinilai dengan persentase epitelisasi > 75%, pembentukan kolagen, serta penyempitan celah luka yang meningkat. Temuan ini konsisten dengan pengamatan makroskopik berupa pertumbuhan rambut yang lebih cepat pada kelompok berperawatan binahong, menandakan bahwa proses proliferasi keratinosit dan aktivasi folikel rambut pada area regenerasi terstimulasi lebih kuat pada kelompok perlakuan binahong (Himmawan *et al.*, 2024). Hasil penelitian lain oleh Darmawati *et al.* (2020) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun binahong 10% mampu mempercepat proses epitelisasi dengan ditemukannya lapisan epitel baru mulai terbentuk lebih cepat, lebih tebal, dan lebih teratur.

Mekanisme yang berperan dalam perubahan tersebut berkaitan dengan kandungan flavonoid, saponin, alkaloid dan tanin dalam binahong yang diketahui mampu memberikan efek antioksidan (mengurangi stres oksidatif yang merusak proliferasi sel) dan aktivitas antibakteri/antiseptik yang mengurangi beban mikroba pada luka sehingga mengurangi peradangan dan mempercepat transisi luka menuju fase proliferasi. Selain itu, saponin dapat merangsang migrasi keratinosit serta mengaktifkan proliferasi sel fibroblas dan sintesis kolagen, sehingga mempercepat granulasi dan epitelisasi. Hal ini dibuktikan oleh jaringan granulasi yang lebih padat dan vaskularisasi yang lebih banyak dibandingkan kontrol (Darmawati *et al.*, 2020; Himmawan *et al.*, 2024; Sidhartha *et al.*, 2024).

### **Kolagen**

Ketebalan kolagen merupakan parameter histopatologis yang mencerminkan besarnya deposisi matriks ekstraseluler oleh fibroblas selama fase proliferasi dan awal remodeling. Sebagai komponen struktural utama matriks ekstraseluler, peningkatan ketebalan kolagen menunjukkan aktivitas fibroblas yang optimal, maturasi jaringan granulasi, serta peningkatan kerapatan dan organisasi serat kolagen. Proses ini berkontribusi pada peningkatan kekuatan mekanik jaringan parut dan stabilitas tepi luka. Selain itu, bertambahnya deposisi kolagen menandakan teratasinya fase inflamasi, sehingga proses regeneratif dapat berlangsung lebih efektif. Studi eksperimental oleh Nuroini *et al.* (2021) menunjukkan bahwa aplikasi topikal ekstrak daun binahong pada konsentrasi 25% dan 50% merangsang pembentukan kolagen pada luka sayat yang diinfeksi *S. aureus* pada hari ke-8, dengan konsentrasi 50% mengembalikan ketebalan kolagen mendekati kondisi normal. Dengan demikian, ketebalan kolagen tidak hanya mencerminkan penutupan luka secara makroskopis, tetapi juga merefleksikan pemulihan struktural dan fungsional kulit. Oleh karena perannya dalam menentukan kualitas penyembuhan jaringan, ketebalan kolagen menjadi indikator yang objektif, reliabel, dan paling luas digunakan dalam penilaian histologis penyembuhan luka (Nuroini *et al.*, 2021).

Dukungan matriks dermis yang adekuat ditunjukkan juga oleh pengukuran hydroxyproline (indeks sintesis kolagen). Penelitian oleh Meriyanti *et al.* (2020) melaporkan peningkatan hydroxyproline pada hari ke-10 pada kelompok dosis tinggi (FADB 4%), yang mengonfirmasi bahwa epitelisasi yang baik terjadi bersamaan dengan pembentukan kolagen yang memadai untuk fase pematangan/remodeling (Meriyanti *et al.*, 2020).

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dan antibakteri yang mengurangi stres oksidatif serta menekan peradangan, sehingga lingkungan luka menjadi optimal bagi proliferasi fibroblas. Saponin dan tanin diduga menstimulasi jalur faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , VEGF, EGF, dan FGF yang berperan dalam migrasi fibroblas, diferensiasi menjadi myofibroblas, serta peningkatan ekspresi gen kolagen. Asam askorbat dalam binahong turut memperkuat proses ini dengan berfungsi sebagai kofaktor prolyl- dan lysyl-hydroxylase yang diperlukan untuk hidroksilasi prolin/ lisin pada prokolagen, stabilisasi heliks kolagen, dan pembentukan cross-linking yang menentukan kekuatan jaringan kolagen (Meriyanti *et al.*, 2020; Nuroini *et al.*, 2021). Dengan demikian, bahan aktif pada binahong kemungkinan berperan ganda menghambat beban bakteri dan mendukung proses proliferasi sehingga mempercepat deposisi matriks ekstraseluler berupa kolagen.

### **Fibroblas**

Ketebalan kolagen merupakan parameter histopatologis yang mencerminkan besarnya deposisi matriks ekstraseluler oleh fibroblas selama fase proliferasi dan awal remodeling. Sebagai komponen struktural utama matriks ekstraseluler, peningkatan ketebalan kolagen menunjukkan aktivitas fibroblas yang optimal, maturasi jaringan granulasi, serta peningkatan kerapatan dan organisasi serabut kolagen. Proses ini berkontribusi pada peningkatan kekuatan mekanik jaringan parut dan stabilitas tepi luka. Selain itu, bertambahnya deposisi kolagen menandakan teratasinya fase inflamasi, sehingga proses regeneratif dapat berlangsung lebih efektif. Studi eksperimental oleh Nuroini *et al.* (2021) menunjukkan bahwa aplikasi topikal ekstrak daun binahong pada konsentrasi 25% dan 50% merangsang pembentukan kolagen pada luka sayat yang diinfeksi *S. aureus* pada hari ke-8, dengan konsentrasi 50% mengembalikan ketebalan kolagen mendekati kondisi normal. Dengan demikian, ketebalan kolagen tidak hanya mencerminkan penutupan luka secara makroskopis, tetapi juga merefleksikan pemulihan struktural dan fungsional kulit. Oleh karena perannya dalam menentukan kualitas penyembuhan jaringan, ketebalan kolagen menjadi indikator yang objektif, reliabel, dan paling luas digunakan dalam penilaian histologis penyembuhan luka (Nuroini *et al.*, 2021).

Dukungan matriks dermis yang adekuat ditunjukkan juga oleh pengukuran hydroxyproline (indeks sintesis kolagen). Penelitian oleh Meriyanti *et al.* (2020) melaporkan peningkatan hydroxyproline pada hari ke-10 pada kelompok dosis tinggi (FADB 4%), yang mengonfirmasi bahwa epitelisasi yang baik terjadi bersamaan dengan pembentukan kolagen yang memadai untuk fase pematangan/remodeling (Meriyanti *et al.*, 2020).

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dan antibakteri yang mengurangi stres oksidatif serta menekan peradangan, sehingga lingkungan luka menjadi optimal bagi proliferasi fibroblas. Saponin dan tanin diduga menstimulasi jalur faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , VEGF, EGF, dan FGF yang berperan dalam migrasi fibroblas, diferensiasi menjadi myofibroblas, serta peningkatan ekspresi gen kolagen. Asam askorbat dalam binahong turut memperkuat proses ini dengan berfungsi sebagai kofaktor prolyl- dan lysyl-hydroxylase yang diperlukan untuk hidroksilasi prolin/ lisin pada prokolagen, stabilisasi heliks kolagen, dan pembentukan cross-linking yang menentukan kekuatan jaringan kolagen (Meriyanti *et al.*, 2020; Nuroini *et al.*, 2021). Dengan demikian, bahan aktif pada binahong kemungkinan berperan ganda menghambat beban bakteri dan mendukung proses proliferasi sehingga mempercepat deposisi matriks ekstraseluler berupa kolagen.



## Sel Radang

Secara fisiologis, neutrofil merupakan sel yang pertama bermigrasi (24–72 jam) untuk melakukan *debridement*, fagositosis debris, dan kontrol mikroba. Selanjutnya monosit masuk dan berdiferensiasi menjadi makrofag yang mengoordinasikan resolusi inflamasi dan transisi ke fase proliferasi. Limfosit cenderung meningkat pada fase inflamasi akhir/awal proliferasi untuk modulasi respon adaptif. Oleh karena itu, penurunan sel radang (terutama neutrofil dan makrofag) menjelang akhir minggu kedua menunjukkan resolusi inflamasi dan kelanjutan proliferasi/remodeling. Sebaliknya, infiltrasi sel radang yang persisten mengindikasikan inflamasi kronik yang menghambat granulasi, angiogenesis, dan deposisi kolagen (Li *et al.*, 2021; Tedjakusuma & Lo, 2022).

Studi eksperimental yang dilakukan oleh Wati & Balqis (2020) menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna sel radang pada hari ke-21 antara kontrol dan kelompok ekstrak binahong (5%, 10%, 15%). Hal ini paling mungkin disebabkan oleh waktu pengukuran yang terlambat, yaitu semua kelompok sudah memasuki fase maturasi sehingga efek antiinflamasi awal tidak tampak. Dengan kata lain, ketiadaan perbedaan pada hari ke-21 bukan bukti ketiadaan efek binahong pada fase inflamasi akut, melainkan keterbatasan desain waktu pengambilan sampel.

Bukti farmakologis dari studi Tedjakusuma & Lo (2022) mendukung mekanisme antiinflamasi binahong, yaitu ekstrak daun mengandung flavonoid, saponin, triterpenoid, dan fenolik yang mampu menurunkan infiltrasi neutrofil, menghambat enzim COX dan produksi prostaglandin, menekan degranulasi neutrofil dan produksi sitokin proinflamasi, serta bertindak sebagai antioksidan untuk mengurangi ROS. Mekanisme-mekanisme ini konsisten dengan aksi yang memperpendek fase inflamasi dan memfasilitasi transisi ke proliferasi sehingga mendukung pembentukan kolagen dan perbaikan matriks (Tedjakusuma & Lo, 2022).

Saponin dalam ekstrak daun binahong berperan dalam modulasi respons makrofag yang mendukung percepatan penyembuhan luka. Pada fase awal, saponin menstimulasi aktivitas makrofag untuk membersihkan bakteri, debris seluler, dan jaringan nekrotik, sehingga mencegah terjadinya inflamasi berkepanjangan, termasuk pada luka yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*. Makrofag sebagai sel kunci transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi kemudian berpolarisasi ke fenotipe M2 yang bersifat anti-inflamasi dan pro-regeneratif, serta melepaskan berbagai growth factor seperti TGF- $\beta$ , PDGF, FGF, dan VEGF. Mediator-mediator ini menciptakan lingkungan mikro yang kondusif bagi proliferasi fibroblas, pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, dan stimulasi sintesis kolagen. Dengan demikian, meskipun terjadi peningkatan jumlah atau aktivasi makrofag akibat paparan saponin, kondisi ini tidak memperpanjang inflamasi, melainkan justru mempercepat resolusi inflamasi dan memfasilitasi masuknya fase proliferasi secara optimal, yang sejalan dengan temuan peningkatan ketebalan kolagen pada kelompok perlakuan binahong (Li *et al.*, 2021; Nuroini *et al.*, 2021).

## Jaringan Granulasi

Jaringan granulasi adalah jaringan vaskular baru yang terbentuk pada fase proliferasi penyembuhan luka dan tersusun atas fibroblas aktif, kapiler neovaskular, sel imun, dan matriks ekstraseluler (ECM) yang kaya proteoglikan, asam hialuronat, prekursor kolagen, dan elastin. Pembentukan jaringan ini dipicu oleh sekresi faktor pertumbuhan selama fase inflamasi dan berfungsi sebagai struktur penopang utama untuk penyembuhan, yaitu menyediakan suplai oksigen dan nutrisi melalui angiogenesis, menjadi tempat sintesis dan deposisi kolagen oleh fibroblas, serta bertindak sebagai basis migrasi dan re-epitelialisasi sel epitel untuk menutup defek kulit. Secara klinis, jaringan granulasi yang sehat tampak makroskopis sebagai jaringan berwarna merah cerah bertekstur granular (Olteanu *et al.*, 2024).

Parameter histologis yang umum dinilai untuk menilai keberhasilan fase proliferasi meliputi ketebalan jaringan granulasi, densitas vaskular/kapiler, densitas kolagen atau persentase area kolagen, tingkat selularitas fibroblas (termasuk jumlah myofibroblas), serta skor

re-epitelialisasi atau jarak tepi luka. Parameter-parameter ini mencerminkan aktivitas proliferasi, angiogenik, dan pembentukan matriks yang menentukan seberapa efektif peralihan dari inflamasi ke pembentukan jaringan baru. Secara seluler dan molekuler, transisi ke fase proliferasi dimediasi oleh faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh makrofag dan sel inflamasi, misalnya PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, EGF, dan VEGF yang mengaktifasi migrasi dan proliferasi fibroblas serta proliferasi endotel untuk angiogenesis. Fibroblas menghasilkan proteoglikan, asam hialuronat (HA) dan prekursor kolagen. Pada tahap awal, sintesis kolagen tipe III lebih dominan, kemudian berangsur digantikan oleh kolagen tipe I selama remodelling. Komposisi ECM dan sifat molekuler komponennya juga menentukan kualitas granulasi, misalnya asam hialuronat bermassa molekul tinggi (HMW-HA) cenderung menstabilkan matriks dan memberi efek anti-inflamasi, sedangkan fragmen asam hialuronat bermassa molekul rendah (LMW-HA) dapat merangsang proliferasi fibroblas dan diferensiasi myofibroblast. Molekul matricellular seperti periostin dan tenascin-C serta pengaturan kekakuan matriks melalui mekanotransduksi juga memengaruhi diferensiasi sel dan risiko fibrosis. Angiogenesis yang adekuat umumnya mempercepat penutupan luka, tetapi angiogenesis persisten atau organisasi ECM yang buruk menandakan kegagalan transisi menuju remodelling dan meningkatkan risiko penyembuhan abnormal (Huang *et al.*, 2022; Olteanu *et al.*, 2024).

Beberapa studi praklinik menunjukkan bahwa ekstrak daun Binahong (*Anredera cordifolia*) berpotensi memperbaiki parameter jaringan granulasi. Darmawati *et al.* (2020) melaporkan bahwa terapi dengan ekstrak binahong berkaitan dengan perbaikan derajat epitelisasi yang sejalan dengan peningkatan pembentukan jaringan granulasi. Mekanisme aksi Binahong yang mungkin menjelaskan temuan praklinik bersifat multifaktorial dan saling melengkapi, yaitu aktivitas antioksidan terutama oleh flavonoid mengurangi ROS dan peroksidasi lipid serta dapat meningkatkan enzim antioksidan endogen (SOD, katalase, glutathione peroksidase), sehingga migrasi dan proliferasi keratinosit, fibroblas, dan sel endotel mendukung fase proliferasi. Aktivitas antibakteri/antiseptik yang dimiliki oleh saponin dan alkaloid menurunkan beban mikroba dan risiko biofilm sehingga mengurangi inflamasi persisten. Stimulasi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen oleh saponin dan triterpenoid dapat mengakumulasi matriks granulasi yang bersifat modulatif sehingga dapat mencegah deposisi berlebih sehingga menurunkan risiko fibrosis hipertrofik. Selain itu, modulasi kemotaksis dan mediator inflamasi mempercepat peralihan makrofag ke fenotip reparatif sehingga sekresi faktor pertumbuhan untuk angiogenesis dan aktivasi fibroblas meningkat (Darmawati *et al.*, 2020).

Densitas kolagen mencerminkan derajat deposisi matriks ekstraseluler oleh fibroblas selama fase proliferasi penyembuhan luka. Peningkatan kolagen pada jaringan granulasi menandakan maturasi matriks yang mendukung neovaskularisasi dan kontraksi luka sehingga mempercepat penutupan defek dan pemulihan integritas jaringan. Dalam penelitian Damayanti *et al.* (2024), pemberian salep ekstrak daun *Anredera cordifolia* (binahong) pada konsentrasi 35% menghasilkan peningkatan densitas kolagen yang signifikan menurut penilaian histologis (skor densitas dan analisis *area fraction*), serta persentase penyembuhan luka makroskopik yang lebih tinggi dibandingkan kontrol, menunjukkan bahwa ekstrak binahong mempercepat pembentukan dan penebalan matriks granulasi. Mekanisme aksi binahong terhadap peningkatan deposisi kolagen bersifat multifaktorial. Senyawa fitokimia utama yang terdeteksi dalam binahong memiliki aktivitas antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi yang dapat menurunkan beban mikroba dan pembentukan biofilm sehingga lingkungan luka kondusif bagi proliferasi sel reparative. Selain itu dapat mengurangi stres oksidatif yang merusak prokolagen dan enzim pembentuk kolagen serta merangsang proliferasi serta aktivitas metabolik fibroblas sehingga sintesis kolagen meningkat. Kombinasi efek tersebut mendukung akumulasi serat kolagen pada matriks granulasi yang teramati secara histologis setelah pemberian ekstrak binahong (Damayanti *et al.*, 2024; Darmawati *et al.*, 2020).

Dari sudut interpretasi histologis dan klinis, keberhasilan fase proliferasi dinilai bukan hanya dari kecepatan pembentukan jaringan granulasi tetapi juga dari kualitasnya, yaitu

vaskularisasi yang normal (kapiler berwarna merah cerah dan terorganisir), deposisi kolagen yang rapi dan teratur selama remodelling, serta re-epitelialisasi lengkap tanpa komplikasi. Pembentukan kolagen yang berlebihan atau inflamasi kronik dapat mengarah pada jaringan parut hipertrofik atau keloid. Oleh karena itu, penilaian komprehensif sebaiknya menggabungkan parameter histologis (ketebalan granulasi, densitas kolagen atau persentase area kolagen, jumlah fibroblas/myofibroblast, densitas vaskular, derajat re-epitelialisasi) dan pengukuran molekuler (ekspresi faktor pertumbuhan, komposisi asam hialuronat, molekul matriks ekstraselular) untuk memastikan bahwa percepatan penyembuhan tidak disertai disregulasi profibrotic (Damayanti *et al.*, 2024).

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil *narrative review* ini, ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) menunjukkan potensi dalam mendukung proses penyembuhan luka insisi, terutama melalui peningkatan epitelisasi, aktivitas fibroblas, dan deposisi kolagen. Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, dan vitamin C yang berperan dalam modulasi inflamasi dan stimulasi regenerasi jaringan. Namun, bukti yang tersedia masih didominasi oleh studi praklinik dengan variasi desain penelitian dan parameter histologis yang cukup tinggi. Oleh karena itu, interpretasi hasil perlu dilakukan secara hati-hati, dan generalisasi temuan ke konteks klinis masih memerlukan penelitian lanjutan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alfatinnisa, Z., Andriyan, M. W., Saputra, M. R., Astuti, E. P., Sunarno, S., Isdadiyanto, S., Subagio, A., & Jaya, L. O. I. (2024). Topical ointment *Anredera cordifolia* leaves ethanolic extract-loaded nanochitosan promotes wound healing in hyperglycemic rat. *Biosaintifika*, 16(1), 155–165. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v15i1.1842>
- Damayanti, P. R., William, A., & Wijaya, G. (2024). The effectiveness of giving binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract on granulation tissue thickness in healing white rat (*Rattus norvegicus*) cut wounds. *International Journal of Public Health Excellence*, 3(2), 581–588. <https://doi.org/10.55299/ijpHE.v3i2.754>
- Darmawati, S., Nasruddin, N., Kurniasiwi, P., Mukaromah, A. H., Iswara, A., Putri, G. S. A., Rahayu, H. S. E., Wahyuningtyas, E. S., Lutfiyati, H., Kartikadewi, A., Rejeki, S., Ishijima, T., Nakatani, T., & Sugama, J. (2020). Plasma jet effectiveness alteration in acute wound healing by binahong (*Anredera cordifolia*) extract. *Plasma Medicine*, 10(4), 259–271. <https://doi.org/10.1615/PlasmaMed.2021037264>
- Dewi, K. A., Kusumaningrum, S., Prasetya, N. B. A., Kusumastuti, S. A., Rismana, E., Ngatinem, N., Nuralih, N., & Wulansari, M. T. (2025). Potential of binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) leaf extract as a wound healing agent that inhibits matrix metalloproteinases using *in silico* and stimulates NIH-3T3 cell proliferation by *in vitro* assay. *Pharmacia*, 72, 1–15. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.72.e135811>
- Gund, R., Zirmire, R., Haarshaadri, J., Kansagara, G., & Jamora, C. (2021). Histological and immunohistochemical examination of stem cell proliferation and reepithelialization in the wounded skin. *Bio-Protocol*, 11(2), 1–15. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.3894>
- Hardiani, C. C., Dewajanti, A. M., Kurniawan, H., & Sumbayak, E. M. (2023). Pengaruh daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada proses penyembuhan luka. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 29(1), 1–10.
- Hilmi, M. H., Krisnarto, E., & Rohmani, A. (2025). Pengaruh hidrogel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap penyembuhan luka insisi pada tikus Wistar. *Vitalitas Medis: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 2, 83–90.
- Himmawan, A., Bangun, A. X., & Dewi, V. P. N. R. (2024). The effect of binahong leaf extract on hair growth and histopathological examination of skin tissue in wound healing.

- Huang, J., Heng, S., Zhang, W., Liu, Y., Xia, T., Ji, C., & Zhang, L. J. (2022). Dermal extracellular matrix molecules in skin development, homeostasis, wound regeneration, and diseases. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 128, 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2022.02.027>
- Li, M., Hou, Q., Zhong, L., Zhao, Y., & Fu, X. (2021). Macrophage-related chronic inflammation in non-healing wounds. *Frontiers in Immunology*, 12, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681710>
- Ma'ruf, M., Poernomo, H., & Bunga, F. (2024). Pengaruh pemberian salep ekstrak daun terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas pada penyembuhan luka pasca insisi mencit (*Mus musculus*). *Bali Dental Science and Exhibition*, 1234–1249.
- Mamun, A. A., Shao, C., Geng, P., Wang, S., & Xiao, J. (2024). Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Frontiers in Immunology*, 15, 1–29. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395479>
- Meriyanti, P., Kamaluddin, M., & Theodorus. (2020). The topical effect of binahong fraction leaves (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) on increased epithelization and hydroxyproline level at incision wound in rats. *Biomedical Journal of Indonesia*, 6(2), 1–7.
- Nengsi, S. R., Ridwan, A., Makmur, A. S., Panrita, S., & Bulukumba, H. (2025). Penentuan kadar vitamin C daun binahong segar. *I(1)*.
- Nuroini, F., Ratnaningrum, K., Soejoto, M. R. A., Dewi, S. S., & Putri, G. S. A. (2021). Binahong leaf extract activity in the 8th day of wound healing infected with *Staphylococcus aureus* towards collagen tissue. *Jurnal Teknologi Laboratorium*, 10(2), 124–130. <https://doi.org/10.29238/teknolabjournal.v10i2.310>
- Olteanu, G., Neacșu, S. M., Joița, F. A., Musuc, A. M., Lupu, E. C., Ioniță-Mîndrican, C. B., Lupuliasa, D., & Mititelu, M. (2024). Advancements in regenerative hydrogels in skin wound treatment: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7). <https://doi.org/10.3390/ijms25073849>
- Park, H. E., Chinta, M. S., Foster, D. S., Borrelli, M. R., Shen, A. H., Wan, D. C., & Longaker, M. T. (2020). Fibroblast heterogeneity and its implications for plastic and reconstructive surgery: A basic science review. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 8(6), 1–10. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002927>
- Rahayu, Y. E., Ismunandar, H., & Mutiara, H. (2023). Potensi daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap penyembuhan luka insisi: Tinjauan pustaka. *Jurnal Agromedicine*, 10(1), 31–34.
- Rida, W. N., & Taharuddin. (2021). Efektivitas pemberian daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus: Literature review. *Borneo Student Research*, 2(2), 1024–1031.
- Rosyid, F. (2022). Wounds: Physiological mechanisms and factors affecting healing. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 10(4), 1001. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20221000>
- Sidhartha, E., Yang, J. J., Dimara, R. S. N., Rahmawati, F., & Purba, S. W. D. (2024). Phytochemical screening, antioxidant, and antifungal activity test of binahong leaf extract (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *European Journal of Advanced Chemistry Research*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.24018/ejchem.2024.5.1.151>
- Sun, X., Joost, S., & Kasper, M. (2023). Plasticity of epithelial cells during skin wound healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 15(5), 1–13. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041232>
- Talbott, H. E., Mascharak, S., Griffin, M., Wan, D. C., & Longaker, M. T. (2023). Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*, 29(8), 1161–1180. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.006>

- Tedjakusuma, F., & Lo, D. (2022). Functional properties of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis: A review. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 998(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/998/1/012051>
- Wati, W., & Balqis, U. (2020). Identifikasi dan jumlah sel radang pada luka sayat mencit (*Mus musculus*) yang diberi ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *JIMVET Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala*, 4, 11–11.