

**PENGARUH AIR SEDUHAN TEH HIJAU (*Camellia sinensis*
(L.) O. Kuntze) TERHADAP EPIDERMISASI PADA
PENYEMBUHAN LUKA KULIT MENCIT (*Mus musculus L.*)
GALUR C₃H.**

Oleh : *Wiwid Kertadjaja**

Pendahuluan

Kulit merupakan pelindung terhadap dunia luar.^{1,2} Bila kulit luka dan tidak cepat sembuh, maka mungkin dapat terinfeksi.³⁻⁶

Tujuan pengobatan luka yaitu penutupan luka dengan cepat dan pembentukan jaringan parut yang fungsional dan estetik.⁵

Faktor yang mempengaruhi kesembuhan suatu luka ada 2 macam yaitu faktor intrinsik seperti luas luka, jenis serta struktur jaringan, usia, kecepatan aliran darah, lokasi luka, adanya penyakit kronis dan faktor ekstrinsik yaitu infeksi, nutrisi serta pemberian obat-obat tertentu.³⁻⁶

Proses penyembuhan luka pada awalnya selalu merupakan proses peradangan dan kemudian berlanjut dengan regenerasi oleh sel parenkim yang sama serta sedikit jaringan ikat (penyembuhan primer) atau dengan penggantian oleh jaringan ikat/kalogen (penyembuhan sekunder), tergantung faktor yang mempengaruhi^{3,4} dan memerlukan mediator (sitokin dan faktor pertumbuhan), sel darah (keping beku darah, sel PMN dan sel MN), matriks ekstrasel (kalogen, elastin, glikoprotein), sel parenkim yang terluka^{3,4,5} serta berlangsung dalam 3 fase yaitu 1) fase inflamasi, 2) fase proliferasi dan 3) fase remodeling.³⁻⁶

Pada setiap perlukaan; regenerasi lapisan epidermis (epidermisasi) sangat penting guna menutup luka, sehingga infeksi dapat dicegah dan proses penyembuhan selanjutnya dapat berlangsung.⁵

Epidermisasi dimulai dengan proliferasi sel epitel ke arah lateral guna menutup luka (proliferasi horisontal) dan kemudian proliferasi ke arah vertikal guna memperkuat daya lindung kulit dengan terbentuknya lapisan sel-sel epitel dan pertautan antar sel epitel.⁵

Daun teh segar sangat kaya kandungan kelompok fenolnya yaitu polifenol yang lebih tepat disebut katekin, dan merupakan senyawa terpenting, tidak berwarna, mudah larut dalam air, merupakan *astringent* dan mudah teroksidasi. 9,10 Kandungan katekin pada teh hijau Indonesia berkisar 20-22% dari berat daun

* Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Unkrida

teh hijau dan kelarutannya dalam air mencapai 100%,¹¹ serta tersusun sebagian besar atas senyawa sebagai berikut : katekin, epikatekin, epikatekin galat, epigaloketekin, epigalokatekin galat, galokatekin.^{9,10} Di antara ke enam katekin tersebut epigalokatekin galat merupakan yang terbanyak (39% dari seluruh katekin yang ada).¹⁰

Teh hijau merupakan produk pengolahan pucuk daun teh dengan mencegah terjadinya oksidasi komponen polifenol.^{9,10} Epigalokatekin galat pada penelitian Sakagami, dkk, pada kadar 100 mikrogram/ml ternyata merangsang dalam satu jam secara maksimal pembentukan IL-1 β dan TNF oleh sel mononuklear darah tepi manusia.¹²

Diketahui bahwa IL-1 dan TNF merangsang/mengaktifkan sel neutrofil dan makrofag untuk berperan dalam fase inflamasi akut dan fase proliferasi pada proses penyembuhan luka.³⁻⁸

Diketahui pula bahwa para petani di Jawa Barat bagian selatan telah sejak lama mempunyai kebiasaan mengobati luka yang didapatinya ketika sedang bekerja di sawah dengan air teh hijau yang dibawanya sebagai bekal minuman dan sembuh tanpa pengobatan lain; agaknya katekin yang ada dalam air teh tersebut dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka.

Dalam penelitian ini kami memakai 3 seduhan air teh hijau masing-masing dengan kepekatan katekin ± 2 mg/0,5 ml larutan yaitu kepekatan sedang sesuai dengan kepekatan minuman air teh hijau yang umum diminum, kepekatan tinggi yaitu 10 kali lebih pekat dari pada minuman air teh hijau (± 20 mg/0,5 ml) dan kepekatan rendah yaitu 10 kali lebih rendah daripada minuman air teh hijau ($\pm 0,2$ mg/0,5 ml).

Tujuan dan Manfaat Penelitian

Menilai pengaruh berbagai kepekatan katekin dalam air teh hijau terhadap epidermisasi pada penyembuhan luka kulit mencit dengan menilai ketebalan epidermis di tepi luka dan perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka dan dengan demikian diharapkan perolehan informasi mengenai kegunaan air teh hijau sebagai alternatif obat penolong sewaktu-waktu ketika terjadi luka di kulit.

Bahan dan Cara Kerja

Bahan.

1. Hewan Percobaan

PENGARUH AIR

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus. L.*) galur C₃H sebanyak 25 ekor, berumur 3-5 bulan dengan berat badan 16,4-24,8 gram, berasal dari Laboratorium Patologi Eksperimental, Bagian Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

2. Teh

Teh yang digunakan yaitu teh hijau cap "botol" dari perusahaan the "Sosrodjojo", Slawi, Jawa Tengah dengan nomor Depkes RI. MD. 341211008033.

Cara Kerja

1. Pengacakan dan pengelompokan mencit :

Pengacakan dilakukan dengan memberi nomor pada daun telinga mencit untuk tiap mencit, kemudian secara sembarang diambil satu mencit, ditimbang berat badannya dan diletakkan pada 1 kandang tersendiri, nomor pada telinga mencit kemudian dicatat. Nomor kandang sesuai dengan urutan pengelompokan.

Dibuat 5 kelompok penelitian masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit yaitu :

1. Kelompok kontrol bebas (Kb), yang hanya mengalami perlukaan.
2. Kelompok kontrol pelarut (Kp), mengalami perlukaan dan penetesan aquades.
3. Kelompok perlakuan ATH 0,2 mg (ATH 0,2), mengalami perlukaan dan penetesan ATH 0,2 mg/0,5 ml.
4. Kelompok perlakuan ATH 2 mg (ATH 2), mengalami perlukaan dan penetesan ATH 2 mg/0,5 ml.
5. Kelompok perlakuan ATH 20 mg (ATH 20), mengalami perlukaan dan penetesan ATH 20 mg/0,5 ml.

Tiap mencit ditempatkan dalam satu kandang dengan diberi makanan berupa pelet yang telah baku kandungan gizinya. Dan air minum *ad libitum*.

2. Prakiraan kepekatan katekin dan pembuatan air teh hijau.

Prakiraan kepekatan katekin :

Air teh hijau dalam minuman umumnya dibuat dari 3 gram daun teh hijau kering (1 sendok teh penuh) diseduh dengan 150 ml air mendidih (1 cangkir penuh). Bila kita mengambil 12 gram daun teh hijau kering, maka harus diseduh dengan 600 ml air mendidih untuk kepekatan minuman umumnya. Dalam penelitian ini kami membuat air seduhan teh hijau dari 12 gram daun teh hijau kering diseduh dengan 60 ml aquades mendidih, jadi 10 kali lebih pekat dari pada air minuman teh hijau. Kadar katekin yang diperkirakan yaitu 20% dari 12 gram =

2,4 gram dalam 60 ml seduhan. Dalam 0,5 ml seduhan berarti ada 0,02 gram atau 20 mg katekin /0,5 ml seduhan (kepekatan tinggi).

Pembuatan air teh hijau

Untuk mendapatkan air seduhan berkadar katekin ± 20 mg/0,5 ml (kepekatan tinggi), 12 gram teh hijau diseduh dengan 60 ml aquadest mendidih, selama 10 menit, kemudian disaring. Seduhan ini diencerkan dengan aquadest masing-masing 10 dan 100 kali untuk membuat air seduhan teh hijau berkadar katekin ± 2 mg/ 0,5 ml (kepekatan sedang) dan $\pm 0,2$ mg/ 0,5 ml (kepekatan rendah). Setiap hari dibuat air seduhan segar.

3. Perlakuan pada mencit :

Semua mencit dibersihkan bulu punggungnya dengan gunting dan krim pembersih bulu/rambut pada punggung, kemudian dibuat luka sayatan dengan gunting pada garis tengah punggung sepanjang 1 cm, lebar 1 mm, sedalam dermis. Pada hari ke 1, 2, dan 3 setelah perlukaan pada kelompok Kp, ATH 0,2, ATH 2 dan ATH 20 lukanya ditetesi masing-masing 0,5 ml aquadest, ATH $\pm 0,2$ mg/ 0,5 ml, ATH ± 2 mg/ 0,5 ml dan ATH ± 20 mg/ 0,5 ml.

4. Biopsi Kulit :

Pada hari ke-8 setelah perlukaan dilakukan biopsi kulit melintang luka setelah mencit dianestesi dengan eter. Jaringan biopsi kulit difiksasi dalam bufer formaldehid 10% dan dibuat sediaan mikroskopis dengan pulasan HE.

5. Pengumpulan data :

Ketebalan epidermis di tepi kiri, kanan luka dan lebar epidermis ke tengah luka kiri dan kanan serta lebar luka (dalam proyeksi tegak lurus) secara mikroskopik diukur dengan mikrometer pada pembesaran 100 x. Data ketebalan epidermis di tepi kiri dijumlahkan dengan yang kanan kemudian dibagi dua. Didapatkan angka ketebalan epidermis di tepi luka. Data lebar epidermis kiri ditambah lebar epidermis kanan dibagi angka lebar luka. Perbandingan ini merupakan perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka.

6. Analisis data :

Terhadap data di atas dilakukan uji normalitas, homogenitas serta uji hipotesis Kruskal Wallis sesuai dengan syarat-syaratnya.^{15,16,17}

Hasil Penelitian

Pemberian air teh hijau (ATH) yang mengandung katekin dan derivatnya masing-masing $\pm 0,2$ mg/ 0,5 ml, ± 2 mg/ 0,5 ml dan ± 20 mg/ 0,5 ml larutan serta aquadest selama tiga hari berturut-turut yaitu pada hari ke-1, 2, dan 3 pada luka kulit mencit menunjukkan hal-hal berikut :

- Ketebalan epidermis pada tepi luka (lihat tabel 1).

Data ketebalan epidermis pada tepi luka menunjukkan bahwa data tersebut berdistribusi tidak normal meski telah ditransformasi, bervarian tidak homogen dan pengujian hipotesis Kruskal Wallis memberi kesimpulan : berbagai kepekatan katekin dalam air teh hijau memberikan pengaruh yang berbeda bermakna terhadap ketebalan epidermis di tepi luka kulit mencit ($H_{int} = H_a = H_{tab}$ yaitu 12, 24 > 9,49; batas kemaknaan 5 % tabel Kruskal Wallis pada $df = 4$ yaitu $H_{tab} = 9,49$).

TABEL 1. Ketebalan epidermis di tepi luka pada hari ke-8 setelah perlukaan (dalam mikrometer, pembesaran 100 x).

| Ulangan | K.Kb | K.Kp | K.ATH 0.2 | K.ATH 2 | K.ATH 20 |
|---------|------|------|--------------|------------|-------------|
| 1 | 32,5 | 27,0 | 29,0 | 22,5 | 20,0 |
| 2 | 26,0 | 21,5 | 24,0 | 22,5 | 23,5 |
| 3 | 37,5 | 20,0 | 37,5 | 42,5 | 14,5 |
| 4 | 25,0 | 22,5 | 27,0 | 25,0 | 23,0 |
| 5 | 29,0 | 20,0 | 29,0 | - | 24,0 |
| x | 30,0 | 22,5 | 29,3 | 28,1 | 21,0 |
| SD | 4,57 | 2,60 | 4,49 | 8,44 | 3,54 |

- Perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka (lihat tabel 2).

Hasil pengujian statistik terhadap perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka menunjukkan data berdistribusi normal, bervariant tidak homogen dan uji hipotesis Kruskal Wallis memberi kesimpulan : berbagai kepekatan katekin dalam air teh hijau tidak memberikan pengaruh berbeda bermakna terhadap perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka mencit ($H_{int} = H_a < H_{tab}$ yaitu 7,49 < 9,49).

TABEL 2. Perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka pada hari ke-8 setelah perlukaan.

| Ulangan | K.Kb | K.Kp | K.ATH 0,2 | K.ATH 2 | K.ATH 20 |
|---------|------|------|--------------|------------|-------------|
| 1 | 0,35 | 0,47 | 0,53 | 0,40 | 0,42 |
| 2 | 0,65 | 0,93 | 0,57 | 0,59 | 0,41 |
| 3 | 0,43 | 0,74 | 0,56 | 0,44 | 0,86 |
| 4 | 0,74 | 1,00 | 0,37 | 0,30 | 0,32 |
| 5 | 0,53 | 0,76 | 0,22 | - | 0,63 |
| x | 0,54 | 0,78 | 0,45 | 0,43 | 0,53 |
| SD | 0,14 | 0,18 | 0,14 | 0,10 | 0,19 |

- Gambaran mikroskopik.

Gambaran mikroskopik sediaan biopsi kulit pada hari ke-8 setelah perlukaan yang ada pada masing-masing kelompok secara keseluruhan dapat dirangkum sebagai berikut :

Pada K.Kp ada 2 sediaan yang tidak ada fibrin penutup luka dan epitelnya sudah menutup luka tetapi ketebalan epitel di tepi luka masih lebih tipis dibanding kelompok yang lain kecuali K.ATH 20 yang sama tipisnya, PMN terdapat pada batas dermis/epidermis dan jaringan granulasi terdiri dari serat kolegan yang lebih padat dibanding sediaan lain.

Pada K.ATH 20 ada 1 sediaan yang fibrin penutup lukanya kecil dan epitelnya hampir menutupi seluruh luka. Tepi epitel telah berzat tanduk. PMN terdapat pada batas jaringan granulasi dengan epidermis. Serat kolegan pada jaringan granulasi masih tipis.

Pada K.Kb, K.ATH 0,2 dan K.ATH 2 pada umumnya fibrin penutup masih luas. Di bawah fibrin penutup luka masih terdapat sel-sel debris, eksudat dan banyak sel radang terutama PMN. Epitel sudah mulai menjulur ke tengah luka tetapi belum ada yang menutupi luka, sedang epitel pada tepi luka lebih tebal dari kelompok yang lain. Pada jaringan granulasi serat kolagen masih tipis.

Pembahasan

Tujuan utama pengobatan luka ialah penutupan luka dengan cepat dan pembentukan jaringan parut yang fungsional dan estetik.⁵

Telah diketahui pada setiap perlukaan; regenerasi lapisan epidermis (epidermisasi) sangat penting guna menutup luka, sehingga infeksi dapat dicegah dan proses penyembuhan selanjutnya dapat berlangsung.⁵

Epidermisasi dimulai dengan proliferasi sel epitel ke arah lateral guna menutup luka (proliferasi horisontal) dan kemudian diikuti proliferasi ke arah vertikal guna memperkuat daya lindung kulit dengan terbentuknya lapisan sel-sel epitel dengan pertautan antar sel epitel.⁵

Perhatian dalam penelitian ini terutama ditujukan pada fase ke-1 dan ke-2 yaitu proses inflamasi akut dan pembentukan jaringan epitel (epidermisasi).

A. Pengaruh Katekin Pada Ketebalan Epidermis Di Tepi Luka.

Ketebalan epidermis di tepi luka menggambarkan proliferasi sel epitel ke arah vertikal. Proliferasi ini didahului oleh proliferasi ke arah lateral.⁵

Angka rata-rata ketebalan epidermis di tepi luka pada kelompok yang diberi katekin kepekatan rendah (0,2 mg) dan kepekatan sedang (2 mg) hampir sama tebalnya dengan epidermis pada kelompok kontrol bebas tetapi lebih tebal daripada kelompok yang diberi katekin kepekatan tinggi (20 mg) dan kelompok kontrol pelarut yang diberi aquades. Hal ini mungkin disebabkan katekin pada kadar sedang dan rendah lebih mengaktifkan sel neutrofil dan makrofag untuk menghasilkan mediator, IL-1 dan TNF yang berperan dalam fase inflamasi dan fase proliferasi epitel.

Sedang kadar tinggi katekin dan aquadest mungkin menghambat pengaktifan sel neutrofil dan makrofag, sehingga proliferasi epitel terhambat dan epidermis menjadi lebih tipis. Sifat ambivalen katekin ini juga didapatkan pada penelitian Sakagami, dkk, yang mendapatkan EGCG kepekatan 100 mikrogram/ml merangsang maksimal pembentukan IL-1 β dan TNF tetapi bila kepekatan tinggi, maka perangsangan mulai menurun.¹²

Lebih tipisnya epidermis di tepi luka pada kelompok kontrol pelarut yang diberi aquadest dibandingkan dengan kelompok kontrol bebas, mungkin karena pemberian aquadest pada hari ke-1 membantu pembersihan luka, sedangkan sisa aquadest tertahan lebih lama di tepi luka dan mengganggu pengeringan penutup luka.¹⁹ Pemberian aquadest pada hari ke-2 dan ke-3 menambah basah fibrin penutup, sehingga proliferasi sel epitel di tepi luka juga terhambat.

Jadi pemberian ATH yang mengandung kepekatan katekin rendah dan sedang memberikan hasil pada ketebalan epidermis di tepi luka lebih tebal dari pada pemberian ATH/katekin kepekatan tinggi dan aquadest; dengan demikian hipotesis ke-1 dapat diterima yaitu berbagai kepekatan katekin dalam ATH memberikan pengaruh yang berbeda pada ketebalan epidermis di tepi luka.

B. Pengaruh Katekin Pada Perbandingan Lebar Epidermis Dengan Lebar Luka

Lebar epidermis pada luka menyatakan proliferasi sel epitel ke arah horisontal dari tepi luka dan terjadi mendahului proliferasi ke arah vertikal. Angka rata-rata perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka pada kelompok yang diberi katekin kepekatan rendah (0,2 mg) dan kepekatan sedang (2 mg) lebih kecil dari pada kelompok kontrol bebas, sedang kelompok yang diberi katekin kepekatan tinggi (20 mg) menunjukkan angka rata-rata perbandingan yang hampir sama dengan kelompok kontrol bebas, tetapi angka perbandingan ini lebih besar dari pada kelompok yang diberi katekin kepekatan rendah dan sedang. Hal ini mungkin dapat dijelaskan sebagai berikut : katekin dalam air teh hijau yang mengandung galat (epigalokatekin galat dan epikatekin galat) ternyata pada kepekatan tertentu menghambat daya kerja enzim metalo-proteinase IV.¹⁸ Sebagaimana diketahui enzim metaloproteinase IV bekerja memutuskan ikatan antara epidermis dengan dermis sehingga sel epitel pada lapisan epidermis dapat berproliferasi ke arah horisontal/lateral.⁵ Diduga gugus galat pada katekin akan berikatan dengan zat besi (Fe) /zat lainnya yang menjadi ko-faktor reaksi enzimatik enzim metaloproteinase IV dan dengan demikian enzim metalo-proteinase IV terhambat kerjanya.

Dalam penelitian ini ditemukan bahwa perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka pada kelompok yang diberi katekin kepekatan rendah dan sedang lebih kecil sedikit dari pada kelompok yang diberi katekin kepekatan tinggi, tetapi angka perbandingan ini jauh lebih kecil dari pada yang diberi aquades, hal ini mungkin disebabkan sifat reaksi enzimatik katekin bergugus galat terhadap enzim metalo-proteinase IV, yang pada kepekatan katekin rendah/sedang lebih menghambat reaksi enzimatik ini, tetapi tidak ada perbedaaan yang mencolok pada pemberian katekin kepekatan rendah dan sedang dengan katekin kepekatan tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa berbagai kepekatan katekin dalam ATH tidak memberikan pengaruh yang berbeda pada perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka, maka dengan demikian hipotesis ke-2 di tolak.

Selain itu didapatkan juga angka perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka pada kelompok yang diberi aquadest lebih besar dari pada kelompok kontrol bebas. Hal ini mungkin disebabkan pemberian aquades pada hari ke-1 membantu pembersihan luka,¹⁹ sehingga proses inflamasi lebih cepat selesai dan fase proliferasi ke lateral dapat lebih cepat terjadi.⁵

Pada pengamatan mikroskopik sediaan biopsi kulit terdapat 2 sediaan dari kelompok kontrol pelarut telah sempurna epidermisnya menutupi luka dan fibrin

PENGARUH AIR

penutup luka sudah terlepas yang menunjukkan bahwa proses inflamasi lebih cepat selesai dan fase proliferasi sel epitel ke lateral/horisontal bisa berjalan lebih cepat, guna menutup luka. Hal ini juga menyatakan bahwa ada pengaruh aquades pada proses penyembuhan luka dan dengan melarutkan daun teh hijau dengan aquades diharapkan katekin yang terlarut dalam aquadest lebih mempercepat proliferasi sel epitel ke lateral/horisontal guna menutupi luka.

Kesimpulan dan Saran

1. **Analisis data ketebalan epidermis di tepi luka** menunjukkan bahwa berbagai kepekatan katekin dalam air teh hijau memberikan pengaruh yang berbeda bermakna pada ketebalan epidermis di tepi luka kulit mencit ($H_{hit} = H_a = H_{tab}$ yaitu $12,24 > 9,49$; batas kemaknaan 5 % tabel Kruskal Wallis pada $df = 4$ yaitu $9,49$), karena angka rata-rata ketebalan epidermis di tepi luka pada kelompok yang diberi katekin kepekatan rendah dan sedang lebih tebal dibanding kelompok yang diberi katekin kepekatan tinggi dan aquades, tetapi angka ini hampir sama dengan yang tidak diberi apa-apa.
2. **Analisis data perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka** menunjukkan bahwa berbagai kepekatan katekin dalam air teh hijau tidak memberikan pengaruh yang berbeda bermakna ($H_{hit} = H_a < H_{tab}$ yaitu $7,49 < 9,49$; batas kemaknaan 5 % tabel Kruskal Wallis pada $df = 4$ yaitu $9,49$), karena angka rata-rata perbandingan lebar epidermis dengan lebar luka pada kelompok yang diberi katekin kepekatan rendah, sedang maupun tinggi lebih kecil daripada yang diberi aquadest dan yang tidak diberi apa-apa.

Jadi kami **sarankan** untuk melanjutkan penelitian ini dengan menggunakan larutan murni EGCG kepekatan 100 mikrogram/ml untuk merangsang proliferasi sel epitel secara maksimal dan waktu perangsangan dibuat optimal dengan cara pengompresan luka selama 1 jam segera pada hari pertama luka terjadi. Perlu juga diukur kadar IL-1 dan TNF yang ada pada jaringan granulasi/epidermis pada hari-hari tertentu proses penyembuhan sehingga diketahui saat larutan EGCG merangsang secara optimal.

Ucapan Terima Kasih.

Ucapan terima kasih kami berikan kepada Prof. Sudarto Pringgoutomo, dr. SpPA dan H. Mpu Kanoko, dr. SpPA.PhD serta Hedi R Dewoto, dr. SpFK dalam penulisan makalah penelitian ini, ucapan terima kasih juga kami berikan kepada lembaga yang membiayai penelitian ini yaitu FK Ukrida, Dep. P dan K RI serta bag. Patologi eksperimental PA. FK UI.

Kepustakaan

1. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. *Epithelial tissue*. Basic histology 7th ed. New York : Appleton & Lange, 1995; 62 - 90.
2. Leeson & Leeson Papiro. *Kulit dan Turunannya (Integumen)*. Buku ajar Histologi : EGC, 1993; 10 : 306 - 26.
3. Kumar V, Cotran R S, Robbins SL. *Repair : Cell Regeneration, Fibrosis and Wound Healing In : Basic pathology*. 6th ed. Philadelphia : W.B Saunders, 1997; 347 - 59.
4. Underwood JCE. Responses to cellular injury. *In : General and systematic pathology*. New York : Churchill Livingstone Inc, 1996; 6 : 119 - 27.
5. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med*. 1999; 341 : 738 - 45.
6. Witte MB, Barbul A. *General Principles of Wound Healing*. *Surg Clin North Am*. 1997; 77 : 509 - 27.
7. Kuby J. Cytokines. *In : Immunology*. 2nd ed. New York : Witfreeman and Company. 1994; 13 : 297 - 322.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. *In : Cellular and moleculer immunology*. 3th ed Philadelphia : 1994; 11 : 226 - 43.
9. Kustamiyati B dkk. *Petunjuk tehnik pengolahan teh*. Gambung : BPTK. 1978; 1-120.
10. Graham HN. *"Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry"*. *In : Preventive medicine*. 1992; 21 : 334 - 50.
11. Kustamiyati B dkk. *Kandungan bahan-bahan yang dapat larut dalam air pada teh Indonesia*. Gambung : Warta BPTK. 1978; 4 (3/4) : 241 - 48.
12. Sakagami H, Takeda M, Sugaya K, et al. *Stimulation by Epigallocatechin Gallate of Interleukin - 1 Production by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells*. *Anti Cancer Res*. 1995; 15 (3) : 971 - 4.

13. Burton M. *Systematic dictionary of mammals of the world*. London : Museum, Press Limited, 1962; 307.
14. Staats J. The laboratory muose. *In Green E L. Biology of the Laboratory mouse*. 2nd ed. New York : Mc Graw-Hill Book Company, 1966; 1 : 1 - 27.
15. Steel RGD, Torne JH. *Prinsip dan prosedur statistika. Suatu pendekatan biometrik*. Edisi kedua Jakarta : Gramedia, 1991; 7 : 168 - 208.
16. Meddis R. *Statistical hand book for non-statisticians*. Mc Graw-Hill. Book company (UK) limit, 1975; 124-25; 132 - 33.
17. Arini, Yudo, Sumedi dkk. *Kumpulan kuliah Statistik Program Pasca Sarjana. Program Studi Ilmu Biomedik*. Universitas Indonesia. Jakarta. Indonesia : 1995.
18. Isemura M, Saelu K, Minami T, et al. *Inhibition of Matrix Metalloproteinases by Tea Catechins and Related Polyphenols*. Ann NY Acad Sei. 1999; 878 : 629 - 31.
19. Schwartz S S et al. *Epithelization. Principles of surgery*. 5th.ed. New York : Mc Graw - Hill Book Company. 1989 : 310 - 13.
20. Shah M, Revis D Jr, Herrick S, et al. *Role of Elevated Plasma Transforming Growth Factor- β 1 Levels in wound Healing*. Am J Pathol. 1999; 154 : 1115 - 24.
21. Gilhar A, Pillar T, Etzioni A, et al. *Possible Role of Cytokines in Celluler Proliferation of the Skin Tranplanted Onto Nude Mice*. Arch dermatol. 1995; 131 : 38 - 42.