

# Perbandingan Pemberian Topikal *Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya* (ALEC) dan Madu Khaula Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit (*Mus musculus*)

Januarsih Iwan A.R, Nur Atik  
Bagian Histologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

## Abstrak

Madu dan pepaya telah lama dipercaya oleh masyarakat kita memiliki efek penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan percepatan penyembuhan luka sayat yang diberikan *Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya* (ALEC) dengan madu Khaula. Penelitian dilakukan pada periode November 2006-April 2007 di Laboratorium Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung. Subjek penelitian eksperimental ini berupa mencit jantan galur *ddy* dibagi dalam 3 kelompok (setiap kelompok terdiri dari 9 mencit), kelompok gel *solcoseryl* sebagai kontrol standar, ALEC 10% dalam vaselin dan madu 1,0 g sebagai kelompok perlakuan. Mencit dibuat luka sayat pada daerah punggung kemudian diberikan pengobatan topikal sesuai dengan kelompoknya. Untuk melihat perubahan histologi kulit mencit dikorbankan pada hari ke-4, ke-7, dan ke-10 setelah perlukaan. Data berupa gambaran histologi kulit berdasarkan regenerasi epidermis, ketebalan granulasi jaringan dan angiogenesis, kemudian dianalisis menggunakan uji *parametric independent T-test* dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan ALEC 10% dalam vaselin melalui tiga parameter di atas. Perbandingan antara kelompok kontrol dan madu Khaula menunjukkan perbedaan hanya pada regenerasi epidermis dan angiogenesis. Penggunaan ALEC 10% dalam vaselin dan penggunaan madu Khaula pada luka menunjukkan perbedaan bermakna pada regenerasi epidermis (rata-rata 2,19 (0,81) untuk ALEC 10% dan 2,67 (0,67) untuk kelompok madu, nilai  $p < 0,001$ ) dan ketebalan jaringan granulasi (rata-rata 2,99 (0,94) untuk ALEC 10% dan 3,23 (0,99) untuk kelompok madu, nilai  $p 0,038$ ). Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan antara ALEC dan madu Khaula dalam percepatan penyembuhan luka, khususnya percepatan regenerasi epidermis dan granulasi jaringan. [MKB. 2010;42(2):76-81].

**Kata kunci:** Penyembuhan luka, *carica papaya*, madu Khaula

## The Comparison Between Topical Application of the Aqueous Leaf Extract of *Carica Papaya* (ALEC) & Khaula Honey in Accelerating Skin Wound Healing in Mice

### Abstract

Topical application of papaya and honey has been hypothesized to accelerate skin wound healing. The purpose of this research was to evaluate the differences between topical application of the ALEC and Khaula Honey in accelerating skin wound healing in mice. The experiment took place in Histology Laboratory, School of Medicine, Padjadjaran University, Bandung, November 2006-April 2007. The prospective experimental method was held in 10 days. Subjects were male *ddy* mice divided into 3 groups (each consisted of 9 mice), which were control group *solcoseryl* jelly, 10% ALEC in vaseline and 1.0 g Khaula honey treated group. The comparisons in accelerating skin wound healing were investigated by using full thickness skin wound model produced on the back of the mice. *Solcoseryl* jelly was applied topically to wound of group 1, group 2 and group 3 mice were treated topically with 10% ALEC in vaseline and Khaula honey, respectively. The mice were sacrificed on 4<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and 10<sup>th</sup> day of post wounding

---

**Korespondensi:** dr. Januarsih Iwan AR., MS., Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Jln. Raya Bandung Sumedang Km. 21, Jatinangor - Sumedang 45363, Telp. (022) 779 5594 ext. 5

for evaluating the histological changes. Data was obtained by microscopically analysis of the skin based on the epidermal regeneration, granulation tissues thickness and angiogenesis and then analyzed by using parametric independent T-test. The level for statistical significant was set  $p < 0.05$ . The result of this experiment showed that there were significant difference between control group and ALEC10% in vaseline in three mentioned above. Comparison between control and Khaula honey showed differences only in epidermal regeneration and angiogenesis. Wound treated with ALEC 10% in vaseline and Khaula honey group showed significantly difference in epidermal regeneration (mean 2.19 (0.81) for ALEC 10% and 2.67 (0.67) for honey group,  $p$  value  $< 0.001$ ) and granulation tissues thickness (mean 2.99 (0.94) for ALEC 10% and 3.23 (0.99) for honey group,  $p$  value 0.038). These result documented the differences of ALEC and Khaula honey for the acceleration of wound healing process in full thickness skin wound especially in epidermal regeneration and granulation tissues thickness. [MKB. 2010;42(2):76-81].

**Key words:** Wound healing, Carica papaya, Khaula honey

---

## Pendahuluan

Kulit memiliki peranan yang sangat penting dalam kehidupan manusia, antara lain mengatur keseimbangan air dan elektrolit, termoregulasi, dan berfungsi sebagai barier terhadap lingkungan luar termasuk mikroorganisme.<sup>1</sup> Saat barier ini rusak karena berbagai sebab seperti ulkus, luka bakar, trauma atau neoplasma, maka kulit tidak dapat melaksanakan fungsinya secara adekuat. Luka merupakan kasus cedera yang sering dialami oleh setiap manusia yang didefinisikan sebagai hilangnya integritas epitel dari kulit.<sup>2</sup> Oleh karena itu sangat penting untuk mengembalikan integritasnya sesegera mungkin.

Penyembuhan luka yang normal merupakan suatu proses yang kompleks dan dinamis, tetapi mempunyai suatu pola yang dapat diprediksi. Proses penyembuhan luka dapat dibagi menjadi 3 fase, yaitu: hemostasis dan inflamasi, proliferasi, serta maturasi dan *remodeling*. Fase-fase ini akan terjadi saling tumpang tindih (*overlapping*), dan berlangsung sejak terjadi luka sampai tercapainya resolusi luka. Semua luka harus melewati proses selular dan biokimia yang berkelanjutan ini, agar tercapai pengembalian integritas jaringan yang sempurna.<sup>2</sup>

Pepaya banyak mengandung materi biologi aktif, dua di antaranya *chymopapain* dan papain. Papain banyak dipakai sebagai pengobatan secara topikal seperti debridemen luka, serta krim muka dikarenakan papain memiliki efek antiinflamasi dan antiedema.<sup>3</sup>

Penggunaan topikal madu pada luka dapat mempercepat proses suatu penyembuhan karena

komposisi gula tinggi (glukosa dan fruktosa) yang dapat memberikan keadaan hiperosmotik secara alami dan menyediakan energi untuk makrofag. Fitokimia madu merupakan antioksidan, dapat mengurangi risiko dari kerusakan jaringan, enzim glukosa oksidase akan memproduksi hidrogen peroksida, asam organik memberikan suasana asam yang alami dari madu dan menghambat patogen serta sebagai nutrisi dalam regenerasi jaringan.<sup>4</sup>

Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan antara *Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya* (ALEC) dan madu Khaula dalam mempercepat penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*).

## Metode

Penelitian eksperimental prospektif ini dilakukan pada periode November 2006 sampai April 2007 di Laboratorium Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung. Subjek pada penelitian ini adalah mencit jantan *ddy* dengan berat 25-30 mg sebanyak 27 ekor. Subjek dibagi dalam tiga kelompok dan setiap kelompok terdiri dari sembilan mencit. Kelompok pertama yaitu penggunaan topikal gel *solcoseryl* sebagai kontrol, kelompok kedua penggunaan ALEC 10% dalam vaselin, dan madu 1,0 g sebagai kelompok ketiga.

Pembuatan ALEC 10% dengan cara daun muda *Carica papaya* dibersihkan lalu dikeringkan dalam oven dengan suhu 50°C selama 7 hari, selanjutnya dihaluskan. Sebanyak 50 g daun muda

*carica papaya* yang sudah halus dimasukkan kedalam tabung kimia berukuran 1.000 mL, lalu tambahkan air dengan perbandingan 1:20. Larutan kemudian dipanaskan sambil diaduk selama 3 jam, lalu diamkan sampai mendingin. Lakukan pemisahan pelarut dan zat terlarut dengan cara disaring yang diikuti dengan *rotor pavorized* untuk menghilangkan kandungan air serta diikuti dengan proses lipofilisasi dengan *freeze dryer* sampai terbentuk bubuk ekstrak. Langkah terakhir adalah mencampurkan 100 mg ekstrak dengan 1 g vaselin.

Pada kelompok ketiga, madu Khaula dalam bentuk gel diberikan secara topikal pada daerah luka dengan dosis sebesar 1 g sebanyak 2x/hari.

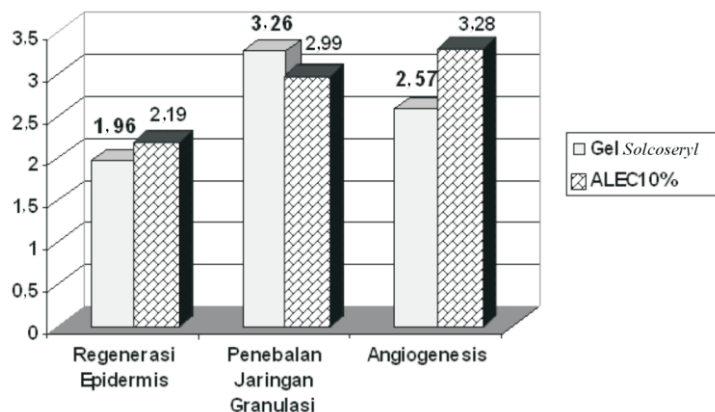
Variabel penelitian terdiri dari variabel bebas, yaitu ALEC 10% dalam vaselin dan madu Khaula 1 g, variabel terikat, yaitu pertumbuhan epidermis,

ketebalan jaringan granulasi, dan angiogenesis, dan variabel terkontrol, yaitu galur, usia, jenis kelamin, berat badan, makanan, minuman, dan waktu.

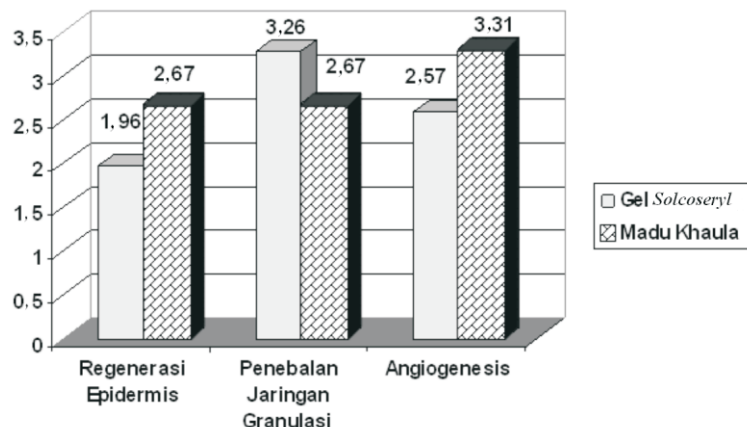
Mencit dibuat luka sayat di daerah punggung yang diberikan anestesi lokal sebelumnya agar tidak menyakiti hewan coba, kemudian diberikan pengobatan topikal sesuai dengan kelompoknya. Gel *solcoseryl* dioleskan pada kelompok mencit pertama sebagai kontrol, kelompok kedua dan ketiga diberikan ALEC 10% dalam vaselin dan madu Khaula secara topikal pada luka sayat. Untuk melihat perubahan histologi kulit, mencit dikorbankan pada hari ke-4, ke-7, dan ke-10 setelah perlakuan. Kulit dibuat preparat histologis dengan pewarnaan HE dan kemudian dinilai regenerasi epidermis, angiogenesis, dan ketebalan granulasi jaringan di bawah mikroskop.

**Tabel 1 Hasil Uji Independent T-test Masing-masing Perlakuan dan Parameter**

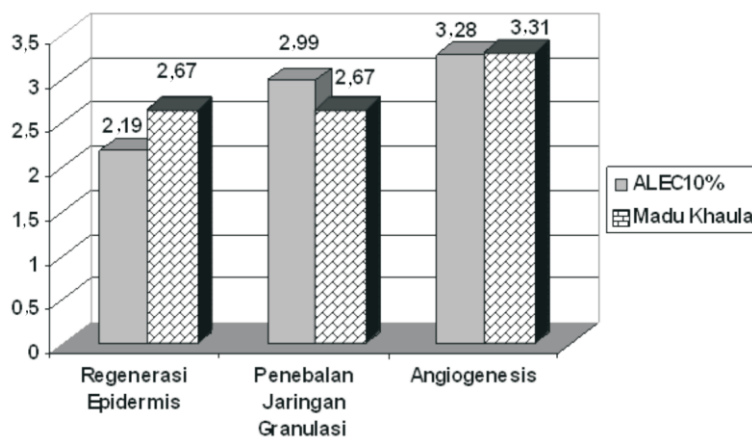
	Regenerasi epidermis		Penebalan Jaringan Granulasi		Angiogenesis	
	Mean (SD)	Nilai p	Mean (SD)	Nilai p	Mean(SD)	Nilai p
I		0,050		0,047		<0,001
Gel <i>Solcoseryl</i>	1,96 (0,77)		3,26 (0,84)		2,57 (1,16)	
ALEC10% dalam vaselin	2,19 (0,81)		2,99 (0,94)		3,28 (0,93)	
II		<0,001		0,872		<0,001
Gel <i>Solcoseryl</i>	1,96 (0,77)		3,26 (0,84)		2,57 (1,16)	
Madu Khaula	2,67 (0,67)		3,23 (0,99)		3,31 (0,82)	
III		<0,001		0,038		0,799
ALEC10% dalam vaselin	2,19 (0,81)		2,99 (0,94)		3,28 (0,93)	
Madu Khaula	2,67 (0,67)		3,23 (0,99)		3,31 (0,82)	



**Gambar 1 Perbedaan Rata-rata Masing-masing Parameter pada Kelompok Kontrol (Gel *Solcoseryl*) dengan ALEC 10% dalam Vaselin**



Gambar 2 Perbedaan Rata-rata Masing-masing Parameter pada Kelompok Kontrol (Gel Solcoseryl) dengan Madu Khaula



Gambar 3 Perbedaan Rata-rata Masing-masing Parameter pada Kelompok ALEC 10% dalam Vaseline dengan Madu Khaula

Jumlah preparat yang akan dinilai gambaran histologisnya dari masing-masing kelompok perlakuan dan hari pengorbanan sebanyak 30 preparat, kemudian hasilnya dianalisis dengan menggunakan uji *independent T-test* dengan nilai  $p < 0,05$ .

### Hasil

Preparat yang telah dibuat dinilai dengan melihat regenerasi epidermis, pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis pada daerah sekitar luka dengan pembesaran mikroskop 100x dan 400x. Kemudian hasil dianalisis secara kuantitatif dengan uji parametrik yaitu *independent T-test* dengan program SPSS 15.

Rata-rata serta uji statistik untuk parameter regenerasi epidermis menunjukkan perbedaan

secara bermakna kelompok ALEC 10% dalam vaselin dengan kontrol (gel solcoseryl), kelompok kontrol dengan madu Khaula serta kelompok perlakuan ALEC 10% dengan madu Khaula seperti terlihat pada Tabel 1 serta Gambar 1, 2, dan 3.

Terdapat adanya perbedaan rata-rata dan hasil uji statistik untuk penebalan jaringan granulasi kelompok perlakuan ALEC 10% dalam vaselin dengan kelompok madu Khaula. Pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan penebalan jaringan granulasi antara kelompok gel solcoseryl dan madu Khaula, kelompok kontrol dan ALEC 10% dalam vaselin. Hasil ini dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 3.

Terdapat perbedaan bermakna rata-rata dan uji statistik untuk parameter angiogenesis pada kelompok kontrol dengan kelompok ALEC 10% dalam vaselin dan juga pada kelompok kontrol

dengan madu Khaula. Namun pada kelompok ALEC 10% dalam vaselin dan kelompok madu Khaula tidak didapatkan adanya perbedaan secara statistik untuk gambaran angiogenesis (Tabel 1 serta Gambar 1 dan 2).

## Pembahasan

Penyembuhan luka secara normal mengikuti suatu pola tertentu yang terbagi menjadi tiga fase yang saling bertindihan dan ditandai oleh perubahan status populasi selular dan akitivitas biokimia. Fase tersebut meliputi hemostasis dan inflamasi, proliferasi, dan maturasi atau *remodeling*. Fase ini berjalan sejak terjadinya luka sampai terjadinya penyembuhan luka. Semua jenis luka harus melewati fase-fase tersebut diatas agar tercipta pengembalian integritas jaringan bekas luka yang memuaskan.<sup>2</sup>

*Solcoseryl* mempercepat penyembuhan luka dengan cara memperbaiki jaringan melalui penggunaan oksigen secara optimal. Penelitian eksperimental membuktikan penggunaan gel *solcoseryl* dapat menstimulasi penyembuhan luka dengan cara meningkatkan pertumbuhan kapiler sehingga memperbaiki mikrosirkuler dan nutrisi jaringan rusak. Secara biokimia, gel ini telah terbukti dapat menstimulasi beberapa aspek pembentukan jaringan granulasi, termasuk selularitas vaskular dan akumulasi jaringan kolagen. Efek penyembuhan gel *solcoseryl* secara klinis juga telah banyak dilaporkan.<sup>6,7</sup>

Enzim papain memiliki efek antiinflamasi dan analgesik dengan dua mekanisme yang berbeda. Cara yang pertama dengan menetralsisir mediator inflamasi seperti kinin dan prostaglandin sehingga menghambat secara langsung pada reseptor nyeri. Pada saat prostaglandin dinetralsisir, maka spasme vaskular akan dihambat dan akan memberikan efek antipiretik. Hal ini akan menyebabkan aliran darah ke area luka dan diikuti dengan vasodilatasi akibat adanya antihistamin. Mekanisme kedua dengan cara meningkatkan aktivitas protein plasma dan kompleks imun sehingga terjadi pengurangan edema yang akan mengurangi nyeri akibat tekanan cairan edema.<sup>8</sup>

*Carica papaya* banyak mengandung substansi penting untuk tubuh, di antaranya vitamin C dan E, serta beta karoten yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralsisir radikal bebas hasil fagositosis neutrofil terhadap debris dan

bakteri pada proses penyembuhan luka (proses *respiratory burst*).<sup>8</sup>

Makrofag akan menggantikan dominasi dari sel polimorfonuklear pada hari kedua pascaluka. Fungsi utama makrofag adalah melakukan fagositosis bakteri serta jaringan rusak. Papain membantu mempercepat kerja makrofag dengan cara meningkatkan produksi interleukin yang sangat berguna untuk proses penyembuhan luka serta menghambat terjadinya infeksi yang luas.<sup>8</sup>

Madu menyediakan energi glikolisis untuk neutrofil dan makrofag berupa suplai glukosa yang penting untuk proses *respiratory burst*. Karbohidrat sangat dibutuhkan sebagai sumber energi sel darah putih.<sup>10</sup> Madu memiliki sifat hiperosmotik alami. Osmolaritas tinggi madu menyebabkan peningkatan aliran limfe yang berguna untuk menyediakan nutrisi pada jaringan. Madu juga mengandung glukosa oksidase yaitu suatu enzim yang mengubah glukosa menjadi asam glukonas dan hidrogen peroksida. Dilusi madu dengan eksudat akan menghasilkan peningkatan aktivitas dari enzim sebanyak 2.500-5.000 dan pelepasan antiseptik yang lambat, sehingga hidrogen peroksida tidak merusak jaringan. Hidrogen peroksida ini juga berfungsi sebagai radikal bebas yang dapat membunuh bakteri. Asam glukonat merupakan asam organik utama yang memiliki sifat antimikroba. Madu memiliki efek antioksidan karena kandungan katalase dan flavonoid.<sup>4</sup>

Pengaturan produksi hidrogen peroksida yang rendah dan pemberian proteksi antioksidan sangat penting untuk pertumbuhan sel seperti stimulasi angiogenesis dan pertumbuhan fibroblas.<sup>4</sup>

Fase proliferasi penyembuhan luka ditandai dengan proses angiogenesis, pembentukan kolagen, jaringan granulasi, reepitelialisasi, dan kontraksi luka itu sendiri.<sup>9</sup> Angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru sangat diperlukan pada proses penyembuhan luka untuk menyediakan nutrisi sel-sel yang aktif, membantu mengaktifkan pembentukan jaringan granulasi, dan memfasilitasi pembersihan debris.<sup>10</sup>

Berdasarkan teori di atas dan hasil penelitian yang telah diuji statistik menunjukkan bahwa ALEC 10% dalam vaselin memiliki efek yang lebih baik dalam proses mempercepat regenerasi epidermis dan angiogenesis dibandingkan dengan gel *solcoseryl* (Tabel 2) yang telah dipakai oleh masyarakat luas untuk percepatan penyembuhan luka. Hal tersebut disebabkan karena kandungan

enzim papain, vitamin C dan E, serta beta karoten dalam daun papaya sangat menguntungkan untuk proses penyembuhan luka.<sup>8</sup>

Penelitian ini juga menunjukkan adanya efek percepatan penyembuhan luka sayat dari madu Khaula, bahkan percepatan regenerasi epitel dan angiogenesis luka, kelompok madu Khaula memberikan hasil yang lebih baik dibanding kelompok gel *solcoseryl* ( $p < 0,001$ ). Hal ini membuktikan kandungan glukosa, enzim glukosa oksidase, antioksidan (katalase dan flavonoid), serta efek hiperosmotik alami dari madu dapat mempercepat penyembuhan luka sayat mencit.<sup>4</sup>

Kelompok luka sayat mencit yang diberikan madu Khaula secara topikal memberikan hasil yang lebih baik pada hasil regenerasi epidermis dan penebalan jaringan granulasi dibandingkan dengan kelompok ALEC 10% dalam vaselin, hal ini dikarenakan kandungan madu Khaula lebih bermanfaat untuk percepatan penyembuhan luka. Selain kandungan madu yang telah disebutkan di atas, ternyata madu juga memiliki kandungan vitamin A yang berfungsi untuk menstimulasi dan meningkatkan reepitelialisasi, sintesis kolagen, serta pembentukan kapiler. Vitamin B pada madu juga penting sebagai kofaktor reaksi enzimatik untuk proses penyembuhan luka. Kandungan vitamin K secara tidak langsung dapat mencegah kelainan perdarahan dan kandungan *zink* yang berfungsi sebagai kofaktor dalam sistem enzim yang bertanggung jawab untuk proliferasi sel serta membantu reepitelialisasi.<sup>4</sup>

Pada penelitian ini tampak bahwa terdapat perbedaan percepatan penyembuhan luka sayat mencit yang diberikan ALEC 10% dalam vaselin dengan madu Khaula secara topikal. Madu Khaula memiliki efek yang lebih baik terhadap regenerasi epidermis serta penebalan jaringan granulasi dibandingkan dengan ALEC 10% dalam vaselin.

## Daftar Pustaka

1. Junquiera LC, Carneiro J. Basic histology: text and atlas. Edisi ke-11. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR, Wornum IL, Graham M, Crossland MC. Wound care and wound healing. Dalam: Schwartz SI, Spencer S, Fischer D, Galloway DF, penyunting. Principles of surgery. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill; 1999. hlm. 263-96.
3. Kevin C, Patricia P, Keith GH, Wen GJ. The molecular and clinical impact of hepatocyte growth factor, its receptor, activators, and inhibitors in wound healing. Wound repair and regeneration [serial online] 2006 Januari [diunduh 1 Juli 2007]; 14(1):2-10. Tersedia dari: URL: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1111/j.1524-475X.2005.00081.x>
4. Honey Health and Therapeutic Qualities [homepage on the internet]. Longmont: National Honey Board [diunduh 20 Jul 2007]. Tersedia dari: URL: <http://www.honeystix.com/HoneyStix/compendum.pdf>.
5. Galeano M, Altavilla D, Cucinotta D. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. American Diabetes Association, Inc [serial online]. 2004 [diunduh 4 Agustus 2007];53:2509-17. Tersedia dari: URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/full/53/9/2509#T1>.
6. Solcoseryl® Jelly / Ointment [homepage on internet] [diunduh 17 Jul 2007]. Tersedia dari: URL: [http://www.merck.co.th/en/pharma/products\\_otc\\_jelly.asp](http://www.merck.co.th/en/pharma/products_otc_jelly.asp).
7. Solcoseryl [homepage on internet][diunduh 17 Juli 2007]. Tersedia dari: URL: <http://www.drugs-pro.com/skin-problems/solcoseryl.html>.
8. Papain, Herbs & Supplements [homepage on internet]. [diunduh 30 Juli 2007]. Tersedia dari: URL: <https://www.drugdigest.org/DD/DVH/HerbsWho/0,3923,552451|Papain,00.html>.
9. Stillman RM. Wound care. Wound Healing Center, Department of Surgery, Northwest Medical Center. 2007. [diunduh 17 Juli 2007]. Tersedia dari: URL: <http://www.emedicine.com>.
10. The World of Skin Care: P&G Skin Care Research Center [homepages on the internet][diunduh 22 Juli 2007]. Tersedia dari: URL: [http://www.pg.com/science/skincare/Skin\\_tws\\_9.htm](http://www.pg.com/science/skincare/Skin_tws_9.htm).