

## Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pepaya dalam Etanol 70% pada Proses Penyembuhan Luka Insisi

Nirwansyah Parampasi, Troef Soemarno

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Luka kulit cukup sering dijumpai dalam kehidupan sehari-hari, baik luka akut maupun luka kronik. Penyembuhan luka adalah suatu proses yang kompleks antara faktor seluler, humoral dan unsur jaringan ikat. Saponin yang terdapat pada daun pepaya adalah salah satu senyawa yang memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktural yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Diantara unsur-unsur yang penting dalam remodeling dan penyembuhan luka, makrofag dan kolagen berperanan penting. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% terhadap peningkatan jumlah makrofag dan ketebalan jaringan kolagen pada luka insisi hewan coba.

#### Metode

Dilakukan dua insisi pada punggung 32 mencit jantan yang dibagi dalam dua kelompok secara random. Kelompok pertama diberi NaCl 0,9% (kelompok kontrol), kelompok kedua diberikan secara topikal ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% (kelompok perlakuan) per 12 jam. Biopsi dilakukan pada hari ke-3 dan ke-14. Dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk mengevaluasi jumlah makrofag dan ketebalan jaringan kolagen. Penelitian ini menggunakan ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% yang diperoleh dari daun pepaya tua yang dikeringkan dengan volume 1000 gram dan di ekstrak dengan etanol 70% sebanyak 5000 cc untuk menghasilkan 100 gram bahan ekstrak tersebut. Penggunaan bahan ini pada hewan coba dengan cara dioleskan per 12 jam.

#### Hasil

Terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah makrofag pada kelompok kontrol dan perlakuan ( $p=0,000$ ) serta ketebalan jaringan kolagen ( $p=0,000$ ).

#### Kesimpulan

Pemberian ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% dapat meningkatkan jumlah makrofag dan jaringan kolagen yang terbentuk pada penyembuhan luka insisi.

**Kata kunci** : Penyembuhan luka, saponin, makrofag, kolagen, pepaya

### ABSTRACT

#### Background

Skin injuries are common in everyday life, both acute injuries and chronic wounds. Wound healing is a complex process of coordination between cellular factors, humoral and connective tissue elements. Saponins found in papaya is one of the compounds that stimulate formation of collagen, the protein structures that play a role in wound healing. Among the elements that are important in remodeling and wound healing, macrophages and collagen plays an important part. The aim of experiment is proving effect of 70% ethanol extract of papaya leaves increasing the number of macrophages and the thickness of the collagen tissue at incisional healing wound.

#### Methods

Made an incision in the back of 32 adult male mice, and then divided into 2 groups. The first group as control was given 0.9% NaCl and a second group given topically 70% ethanol extract of papaya leaves every 12 hours. Each group was subdivided into two sub groups. Biopsy performed on day 3 and 14. Histological examination performed to evaluate the number of macrophages and the thickness of the collagen network. This experiment used 100 gr of 70% ethanol extract of papaya leaves which is derived from dried papaya old leaves weighed 1000 gram and 5000 ml 70% etanol.

#### Results

There were significant differences of the number of macrophage ( $p=0.000$ ) and the thickness of the collagen tissue ( $p=0.000$ ).

#### Conclusion

70% ethanol extract of papaya leaves can increase number of macrophages and collagen formation which is formed on wound healing.

**Key words** : wound haling, saponin, macrophage, collagen, papaya

**PENDAHULUAN**

Luka merupakan salah satu kelainan pada kulit, umumnya akibat trauma, dengan terjadinya kerusakan kesatuan/komponen jaringan (secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang). Erosi adalah kelainan kulit yang disebabkan hilangnya epitel yang tidak melampaui stratum basal.<sup>1</sup>

Penyembuhan luka adalah suatu proses yang terkoordinasi antara faktor seluler, humoral dan unsur jaringan ikat. Respon host pada penyembuhan luka umumnya dibagi atas beberapa fase yang masing-masing saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi.<sup>1</sup> Contoh yang paling sederhana tentang penyembuhan luka adalah luka insisi bedah yang bersih dan tidak terinfeksi yang tepi-tepi lukanya dipertemukan dengan jahitan.<sup>2</sup>

Fase inflamasi adalah fase terjadinya respons vaskular dan selular yang terjadi akibat kerusakan pada jaringan. Tujuan yang hendak dicapai pada fase ini adalah menghentikan perdarahan dan membersihkan area luka dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan dimulainya proses penyembuhan. Dalam 24 jam, neutrofil muncul di tepi, yang bergerak ke arah bekuan darah. Dalam 24 hingga 48 jam, sel-sel epitel bergerak dari tepi luka (dengan sedikit proliferasi sel) di sepanjang tepi sayatan di dermis, dan mengendapkan komponen-komponen membrane basal sepanjang perjalanannya, sel-sel ini menyatu di garis tengah dibawah keropeng permukaan, menghasilkan lapisan epitel kontinu yang menutupi luka. Fungsi netrofil adalah melakukan fagositosis benda asing dan bakteri di daerah luka selama 3 hari dan kemudian akan digantikan oleh sel makrofag yang berperan lebih besar jika dibanding dengan netrofil pada proses penyembuhan luka. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah:

- a. Sintesa kolagen
- b. Pembentukan jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblas
- c. Memproduksi growth factor yang berperan pada re-epitelisasi
- d. Pembentukan pembuluh kapiler baru atau angiogenesis

Pada fase proliferasi terjadi proses selular yang penting, yang ditandai dengan proliferasi sel. Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan. Segera setelah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan

sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan beberapa substansi (kolagen, elastin, hyaluronic acid, fibronectin dan proteoglycans) yang berperan dalam membangun (rekonstruksi) jaringan baru. Serat-serat kolagen terbentuk ditepi luka, tetapi pada awalnya serat-serat ini berorientasi vertikal dan tidak menjembatani luka. Proliferasi sel epitel menyebabkan lapisan epidermis menebal. Pada hari kelima, rongga didaerah luka akan terisi oleh jaringan granulasi. Neovaskuarisasi mencapai puncaknya. Serat-serat kolagen bertambah banyak dan mulai menjembatani luka. Fase proliferasi akan berakhir jika epitel epidermis dan lapisan kolagen telah terbentuk, terlihat proses kontraksi dan akan dipercepat oleh berbagai growth faktor yang dibentuk oleh makrofag dan platelet.<sup>2,3</sup>

Fase maturasi dimulai pada minggu ke-3 setelah luka tertutup dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Tujuan dari fase maturasi adalah menyempurnakan jaringan yang baru terbentuk menjadi jaringan yang kuat. Serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Sintesa kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase maturasi. Selain pembentukan kolagen juga akan terjadi pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase. Kolagen muda (gelatinous collagen) yang terbentuk pada fase proliferasi akan berubah menjadi kolagen yang lebih matang, yang lebih kuat dan strukturnya yang lebih baik (proses remodelling).<sup>3,4</sup>

Untuk mencapai penyembuhan yang optimal diperlukan keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan yang dipecahkan. Kolagen yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya penebalan jaringan parut, sebaliknya produksi yang kurang akan mengurangi kekuatan jaringan parut sehingga luka akan mudah terbuka. Luka dikatakan sembuh jika terjadi kontinuitas lapisan kulit kuat serta mampu atau tidak terganggu untuk melakukan aktivitas yang normal.<sup>2</sup>

Kolagen merupakan protein fibrosa yang memberikan kekuatan regang. Kolagen fibril membentuk bagian utama jaringan ikat pada luka yang sembuh, khususnya pada jaringan parut. Pemulihan kekuatan regang terjadi karena sintesis kolagen melebihi degradasinya selama dua bulan pertama penyembuhan. Kemudian akan terjadi modifikasi struktural serat-serat kolagen (pembentukan

ikatan silang, peningkatan ukuran serat) setelah sintesis kolagen terhenti.<sup>2,3</sup>

Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka, antara lain : gizi, status metabolik, status sirkulasi, hormon, infeksi, faktor mekanik, benda asing, ukuran, lokasi dan jenis luka.<sup>2</sup>

Daun pepaya yang mengandung *saponin* sudah lama dikenal sebagai obat tradisional untuk mengobati luka bakar maupun luka iris. Di daerah Sulawesi Tengah cara ini sering digunakan, dimana daun pepaya yang tua diambil dan dirajang kemudian dibalur di tempat luka tersebut. Namun sejauh ini penelitian terhadap manfaat tanaman obat tersebut belum dibuktikan secara ilmiah. Daun pepaya adalah salah satu tanaman yang mengandung *saponin* yang merupakan salah satu senyawa yang memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka, senyawa ini merupakan senyawa flavonoid yang larut dalam air serta dapat diekstrakkan menggunakan etanol 70%.<sup>4,5</sup>

*Saponin* adalah salah satu senyawa yang memacu pembentukan kolagen, yaitu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka. *Saponin* juga mempunyai kemampuan pembersih sehingga efektif untuk penyembuhan luka terbuka. Daun *Carica papaya* salah satu tanaman yang mengandung *saponin*, sedangkan akar dan kulit batang *Carica papaya* mengandung alkaloid dan flavonoid, di samping itu daun dan akar juga mengandung polifenol dan bijinya mengandung *saponin*.<sup>4-6</sup>

Daun pepaya banyak mengandung substansi penting untuk tubuh, diantaranya vitamin C dan E, serta beta karoten yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas hasil fagositosis neutrofil terhadap debris dan bakteri pada proses penyembuhan luka. *Papain* membantu mempercepat kerja makrofag dengan cara meningkatkan produksi interleukin yang sangat berguna untuk proses penyembuhan luka serta menghambat terjadinya infeksi yang luas.<sup>7</sup>

Penelitian ini menggunakan ekstrak daun pepaya dengan etanol 70% yang diperoleh dari daun pepaya tua yang dikeringkan dengan berat 1.000 gram dan di ekstrak dengan etanol 70% sebanyak 5.000 cc untuk menghasilkan 100 gram bahan ekstrak tersebut. Penggunaan bahan ini pada hewan coba dengan cara dioleskan tiap 12 jam. Pembuatan bahan ekstrak ini menggunakan metode maserasi. Maserasi

dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Simplisia ditempatkan pada wadah yang bermulut lebar bersama larutan penyari yang telah ditentukan. Wadah ditutup rapat kemudian dikocok berulang-ulang sehingga memungkinkan pelarut masuk ke seluruh permukaan simplisia. Rendaman tersebut disimpan terlindung dari cahaya langsung (mencegah reaksi yang dikatalisasi oleh cahaya atau perubahan warna). Etanol 70% dipilih sebagai penyari karena stabil secara kimia dan fisika, tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan mempertahankan stabilitas bahan yang terlarut.<sup>8</sup>

Dari uraian tersebut diatas peneliti terdorong untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% dalam sediaan gel pada proses penyembuhan luka pada tingkat seluler dengan mengamati jumlah makrofag dan ketebalan jaringan kolagen yang terbentuk.

#### **METODE PENELITIAN**

Hewan coba yang digunakan adalah 32 ekor mencit jantan galur BALB/c usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gr, diaklimatisasi selama satu minggu di laboratorium Biokimia Universitas Airlangga. Secara acak, hewan coba dibagi dalam dua kelompok. Masing-masing kelompok dibagi lagi menjadi dua sub kelompok. Pada hari pertama semua hewan coba dilakukan anestesi dengan pemberian injeksi Ketamin 50 mg/kgBB pada otot kuadriseps. Kemudian rambut hewan coba di daerah punggung dicukur dan dilakukan desinfeksi menggunakan larutan povidon iodine, lalu dibuat dua buah luka insisi sepanjang 1 cm dan sedalam sub cutis (sampai terlihat jaringan otot). Setelah itu luka dijahit dengan benang silk 3,0.

Pada kelompok pertama (kontrol), luka insisi diberi larutan NaCl 0,9% setiap 12 jam dan dibiarkan terbuka, kelompok kedua (perlakuan), luka insisi yang telah dibuat diolesi dengan gel ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% setiap 12 jam. Selanjutnya hewan coba dikembalikan pada kandang dan diberi sekat-sekat sehingga hewan coba memiliki tempat sendiri-sendiri. Perlakuan pada hewan coba tersebut dilakukan selama 14 hari berturut-turut, pada hari ke-3 dan ke-14 dilakukan biopsi. Biopsi dilakukan pada daerah insisi seluas 1 x 1 cm, difiksasi dalam buffer formalin 10% selama kurang dari 24 jam. Tiap jaringan ditempatkan dalam pot yang

berbeda dan diberi label. Kemudian dibuat blok parafin dan disayat setebal 5µ menggunakan mikrotom dan dilakukan pewarnaan hematoksilin eosin dan *Van Giesson's*.

Pengumpulan data jumlah makrofag diperoleh dari preparat histopatologi dengan pewarnaan *hematoxyllin-eosin* melalui penghitungan dari 3 lapang pandang pada daerah luka secara random (kedua tepi dan bagian tengah luka) menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali. Data ketebalan jaringan kolagen diperoleh dari sediaan histopatologi dengan pewarnaan *Van Giesson's* dengan melakukan pengukuran pada 3 lapang pandang daerah luka secara random (kedua tepi dan bagian tengah luka) menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100 kali. Ketebalan jaringan kolagen yang terbentuk diukur pada jaringan yang padat dari bawah lapisan epidermis sampai lapisan dermis. Penghitungan dilakukan menggunakan *graticulae*.

Data diolah menggunakan uji statistic memakai *Independent t-test* jika data berdistribusi normal, dengan tingkat kesalahan 5% untuk mengetahui adanya perbedaan jumlah makrofag dan ketebalan kolagen antara kedua kelompok.

**HASIL**

**Penghitungan jumlah makrofag**

Analisa statistik dari gambaran histopatologi dengan *hematoxyllin-eosin* ditunjukkan dalam Tabel 1.

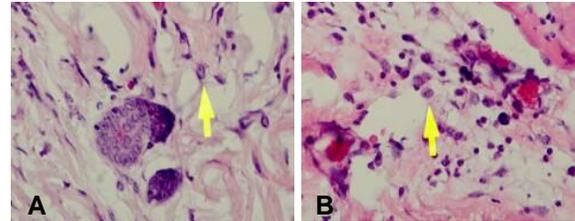
Tabel 1. Jumlah makrofag hari ke-3 kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	n	Jumlah makrofag hari ke-3				Independent t-test
		$\bar{x}$	SD	Min	Maks	
Kontrol	16	5,37	0,64	4,0	6,3	t=-14,483
Perlakuan	16	8,82	0,71	7,6	10,3	p=0,000*

Keterangan : \* signifikan pada  $\alpha=0,05$

Hasil analisa menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol jumlah makrofag hari ke-3 adalah  $5,37 \pm 0,64 \mu\text{m}$ , sedangkan pada kelompok perlakuan  $8,82 \pm 0,71 \mu\text{m}$ . Analisa Kolmogorov-Smirnov menunjukkan data jumlah makrofag hari ke-3 pada kedua kelompok memiliki distribusi normal. Uji t dua sampel bebas menunjukkan nilai t=-14,483 dan p=0,000 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan jumlah makrofag hari ke-3 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Tabel di atas menunjukkan

bahwa, jumlah makrofag hari ke-3 pada kelompok perlakuan lebih banyak dibanding kelompok kontrol.



Gambar 1. A. Jumlah makrofag kelompok kontrol hari ke-3, pembesaran 400x; B. Jumlah makrofag kelompok perlakuan hari ke-3, pembesaran 400x

**Penghitungan tebal jaringan kolagen**

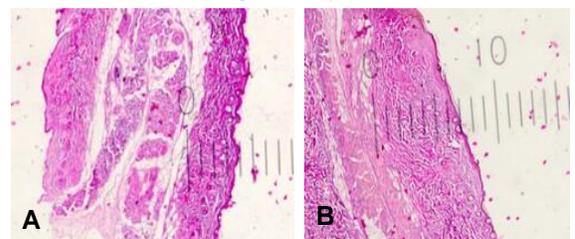
Pada penghitungan tebal jaringan kolagen dengan menggunakan pewarnaan *Van Giesson's*, analisa data statistik ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Tebal kolagen hari ke-14 kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	n	Tebal kolagen hari ke-14				Independent t-test
		$\bar{x}$	SD	Min	Maks	
Kontrol	16	3,65	0,52	3,0	4,6	t=-11,330
Perlakuan	16	5,69	0,50	4,6	6,6	p=0,000*

Keterangan : \* signifikan pada  $\alpha=0,05$

Hasil analisa menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol tebal kolagen hari ke-14 adalah  $3,65 \pm 0,52 \mu\text{m}$ , sedangkan pada kelompok perlakuan  $5,69 \pm 0,50 \mu\text{m}$ . Analisa Kolmogorov-Smirnov menunjukkan data tebal kolagen hari ke-14 pada kedua kelompok memiliki distribusi normal. Uji t dua sampel bebas menunjukkan nilai t=-11,330 dan p=0,000 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan tebal kolagen hari ke-14 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Tabel di atas menunjukkan bahwa, kolagen hari ke-14 pada kelompok perlakuan lebih tebal dibanding kelompok kontrol.



Gambar 2. A. Tebal jaringan kolagen kelompok kontrol hari ke-14, pembesaran 100x; B. Tebal jaringan kolagen kelompok perlakuan hari ke-14, pembesaran 100x.

**DISKUSI**

Pada penelitian ini yang diamati adalah jumlah makrofag dan tebal jaringan kolagen yang terbentuk, dimana luka yang digunakan adalah luka insisi, insisi dihentikan bila sudah terlihat jaringan otot.

Pada penelitian ini terlihat jumlah makrofag yang terbentuk pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% lebih banyak dibanding pada kelompok kontrol, hal ini terjadi karena efek dari enzim papain. Enzim papain yang terkandung dalam daun pepaya memiliki efek antiinflamasi dan analgesik dengan dua mekanisme yang berbeda. Cara yang pertama dengan menetralkan mediator inflamasi seperti kinin dan prostaglandin sehingga menghambat secara langsung pada reseptor nyeri. Pada saat prostaglandin dinetralkan, maka spasme vaskular akan dihambat dan akan memberikan efek antipiretik. Hal ini akan menyebabkan aliran darah ke area dan diikuti dengan vasodilatasi akibat adanya antihistamin. Mekanisme kedua dengan cara meningkatkan aktivitas protein plasma dan kompleks imun sehingga terjadi pengurangan oedem yang akan mengurangi nyeri akibat tekanan cairan oedema. Enzim papain membantu mempercepat kerja makrofag dengan cara meningkatkan produksi interleukin yang sangat berguna untuk proses penyembuhan luka serta menghambat terjadinya infeksi yang luas.<sup>7</sup>

Pada penelitian Januarsih Iwan A.R menunjukkan bahwa *Aqueous leaf extract of Carica Papaya* 10% dalam vaselin memiliki efek yang lebih baik dalam proses mempercepat regenerasi epidermis dan angiogenesis dibandingkan gel *solcoseryl* yang telah dipakai oleh masyarakat luas untuk mempercepat penyembuhan luka. Hal tersebut disebabkan karena kandungan enzim papain, vitamin C dan E, serta beta karoten dalam daun pepaya sangat menguntungkan untuk proses penyembuhan luka.<sup>8</sup>

Saponin yang terkandung dalam daun pepaya mempengaruhi pembentukan jaringan kolagen. Pada penelitian ini, jaringan kolagen yang terbentuk lebih tebal pada kelompok perlakuan dibanding pada kelompok kontrol. Saponin juga berperan sebagai anti septik dengan menghancurkan kuman. Pada kelompok kontrol jumlah makrofag yang terbentuk lebih sedikit dan tebal jaringan kolagen lebih tipis, hal

ini terjadi mungkin disebabkan adanya infeksi sebagai salah satu faktor yang dapat menghambat proses penyembuhan luka.<sup>10</sup>

Saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga dapat mengubah struktur dan fungsi membran, menyebabkan denaturasi protein membran sehingga membran sel akan rusak dan lisis, saponin memiliki molekul yang dapat menarik air atau hidrofilik dan molekul yang dapat melarutkan lemak atau lipofilik sehingga dapat menurunkan tegangan permukaan sel yang akhirnya menyebabkan kehancuran kuman.<sup>10</sup>

Prasetyo dalam penelitiannya menyebutkan bahwa sediaan gel ekstrak batang pisang Ambon memiliki aktivitas mempercepat proses penyembuhan luka pada subyek penelitian dengan mempercepat proses re-epitelisasi, mempercepat proses neokapilerisasi, meningkatkan pembentukan jaringan ikat pada kulit sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk penyembuhan luka. Batang pohon pisang ambon diketahui memiliki bahan aktif di antaranya *saponin*, *antrakuinon*, *kuinon* yang dapat menghilangkan rasa sakit, merangsang pembentukan sel-sel baru pada kulit. Kandungan saponin pada batang pisang ambon membantu peresapan senyawa pada kulit sehingga dapat digunakan untuk mengobati luka memar, luka bakar, bekas gigitan serangga, dan sebagai antiradang.<sup>11</sup>

Kalangi dalam penelitiannya menyebutkan bahwa saponin yang merupakan substansi bersabun mempunyai kemampuan pembersih yang mempunyai sifat antiseptik dan juga memberikan pengaruh positif terhadap keseimbangan kandungan kolagen pada luka yang memiliki peran menguntungkan pada proses penyembuhan luka.<sup>12</sup>

Pada penelitian lain, Sjarfati, dkk, menyebutkan kecepatan terbentuk keropeng pada luka yang diobati dengan getah jarak cina disebabkan oleh kandungan senyawa flavonoid, tanin, dan saponin di dalam getah jarak cina. Flavonoid telah diketahui dapat berfungsi sebagai vasodilator yang dapat memperlancar aliran darah. Tanin dan saponin bersifat sebagai antiseptik. Dalam 1 sampai 2 minggu pertama setelah cedera, area perlukaan telah dipenuhi oleh jaringan granulasi, fibroblast telah mengalami menjadi myofibroblast yang menyebabkan terjadinya kontraksi luka dan deposisi kolagen

serta luka tertutup oleh jaringan epidermis baru secara utuh.<sup>13</sup>

Data pada penelitian menunjukkan adanya peningkatan jumlah makrofag dibanding dengan kontrol, begitupun pada ketebelan jaringan kolagen yang terbentuk lebih tebal dibanding pada kelompok kontrol. Ini berarti adanya proses penyembuhan luka yang lebih cepat dan lebih baik pada kelompok perlakuan.

### KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya dalam etanol 70% dapat meningkatkan jumlah makrofag dan jaringan kolagen yang terbentuk pada penyembuhan luka insisi.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Sabiston CD, Wound Healing. Biologic and clinical features. In: Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Philadelphia: Saunders Comp; 1997.p.207-19.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal, repair, and regeneration. In: Pathologic Basis of Disease, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.p.111-15.
3. Singer J. Adam, Clark AF. Richard. Cutaneous Wound Healing: Mechanism of disease. N Eng J Med. New York; 1999.p.738-46.
4. Suratman, Sumiwi SA, Gozali D. Pengaruh ekstrak antanan dalam bentuk salep, krim, dan jelly terhadap penyembuhan luka bakar. Cerm Dun Kedokt, 2006;12:43-9.
5. Muhlisah. Manfaat tanaman pepaya: tanaman obat keluarga. Edisi ke-2. Yogyakarta: Gadjah Mada Press. 2001.
6. Singer J. Adam, Dagum B. Alexander. Current Management of Acute Cutaneous Wound. N Eng J Med. New York.2008;359: 1037-46.
7. Gohil K, Patel J. Papain, Herbs and Supplements. Ind J Pharm. 2007;39:129-39.
8. Ikawati Z. Enzim sebagai target aksi obat: Pengantar farmakologi molekuler. Edisi ke-2. Yogyakarta: Gadjah Mada Press. 2008.
9. Januarsih I, Perbandingan pemberian topikal *Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya* (ALEC) dan madu khaula terhadap percepatan penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*). Maj Kedokt Band. 2010;42:76-1.
10. Prasetyo BF, Wientarsih I, Priosoeryanto BR. Aktivitas sediaan gel ekstrak batang pohon pisang ambon dalam proses penyembuhan luka pada mencit. J Vet 2010;11:70-3.
11. Syarfati, Eriani K, Damhoeri A. The potential of jarak cina (*Jatropha Multifida L.*) secretion in healing new-wounded mice. J Nat. 2011;11:17-9.
12. Kalangi SJR. Khasiat *Aloe Vera* pada penyembuhan luka. J Biomed. 2007;3:108-11.
13. Imbawan IE, Putra TR, Kambayana G. Korelasi kadar matrix metalloproteinases 3 (MMP-3) dengan derajat beratnya osteoarthritis lutut. J Peny Dalam. 2011;12: 181-90.