

PENGGUNAAN KRIM EKSTRAK BATANG DAN DAUN SURUHAN (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA BAKAR PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

¹Nur Fitri dan ²Syaran Wael

¹Alumni Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP Unpatti, Ambon

²Dosen Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP Unpatti, Ambon

E-mail: nur_fitri@yahoo.com

Diterima 29 Nopember 2014/Disetujui 14 Januari 2015

Abstract

Peperomia pellucida L.H.B.K also known as suruhan in Indonesia is herb plant belong to family piperaceae. This study aims to determine the insertion effect of stems and leaves suruhan extract cream towards burn healing process on white mice (*Rattus norvegicus*) and to compare differentiation effect between control group and the treatment group of stems and leaves suruhan extract cream. The study was an experimental research with completely randomized design. Test animals were divided into three groups, each group consisting of three white mice. The first group was the negatif control group (Aquades), the second group was the positive control group (Bioplacenton®), and the third group was the treatment group of stems and leaves suruhan extract cream. The wound's diameter and histopathology of fibroblast were observed and used as indicator of burn healing process. The Burns grade IIb were treated and observed the healing effects for 20 days. Data were statistically analyzed using Anova method continued with Least

The result showed that stems and leaves suruhan extract cream have effect towards burn healing process in white mice. The result also showed that the treatment group of stems and leaves suruhan extract cream and positive control group influences the burn healing process significantly when compare with control negative group. Meanwhile, the treatment group of stems and leaves suruhan extract cream didn't have different effect of burn healing process significantly with control positive group.

Keywords: Stems and leaves suruhan extract cream (*Peperomia pellucida* L.H.B.K), Burn grade IIb, Healing process of burns, Fibroblast.

Abstrak

Peperomia pellucida L.H.B.K atau dikenal dengan nama tumbuhan suruhan di Indonesia adalah tumbuhan herba yang termasuk dalam keluarga piperaceae (sirih-sirihan). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak batang dan daun suruhan terhadap proses penyembuhan luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan membandingkan perbedaan efek antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan acak lengkap. Hewan uji dibagi dalam tiga kelompok, masing – masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus putih. Kelompok pertama merupakan kelompok kontrol negatif (aquades), kelompok kedua merupakan kelompok kontrol positif

(Bioplacenton®), kelompok ketiga adalah kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan. Diameter luka dan histopatologi fibroblas diamati dan digunakan sebagai indikator adanya proses penyembuhan luka bakar. Luka bakar diberi perlakuan dan diamati efek penyembuhannya selama 20 hari. Data diameter luka dianalisa secara statistik menggunakan metode Anova dilanjutkan uji LSD. Hasil penelitian menunjukkan krim ekstrak batang dan daun suruhan berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka bakar pada tikus putih. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan dan kelompok kontrol positif mempengaruhi proses penyembuhan luka bakar secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Sedangkan, kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan tidak memiliki perbedaan pengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar yang signifikan dengan kelompok kontrol positif.

Kata kunci: Krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K), Luka bakar derajat IIb, Proses penyembuhan luka bakar, Fibroblas.

PENDAHULUAN

Luka merupakan cedera yang cukup sering dialami oleh siapa saja dan dapat terjadi di mana saja. Luka adalah suatu gangguan dari kondisi normal pada kulit (Taylor, 2005). Jenis luka diantaranya adalah luka bakar. Luka bakar atau *combustio* merupakan suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan yang disebabkan kontak dengan suhu tinggi seperti api, air panas, bahan kimia dan radiasi, juga sebab kontak dengan suhu rendah (Mansjoer, 2000).

Penyebab luka bakar selain terbakar api langsung atau tidak langsung, juga terpapar suhu yang tinggi dari matahari, listrik, maupun bahan kimia. Luka bakar karena api atau akibat tak langsung dari api misalnya tersiram air panas yang banyak terjadi pada kecelakaan rumah tangga (Hidayat S dan Jong, 1997). Menurut Department of Forensic Medicine, University of Dundee (Sadler, D. W. 1999), apabila 5 jam kulit terpapar langsung suhu 4°C atau 3 detik pada suhu 60°C akan menyebabkan luka bakar.

Luka bakar biasanya dinyatakan dengan derajat yang ditentukan oleh kedalaman luka bakar. Walaupun demikian beratnya luka bakar tergantung pada dalam, luas dan daerah luka (Syamsuhidayat dan jong, 1997). Derajat luka bakar terbagi atas 4,

yaitu luka bakar derajat I, luka bakar derajat IIa, luka bakar derajat IIb, dan luka bakar derajat III. Luka bakar yang terjadi dapat menimbulkan kondisi kerusakan kulit dan dapat mempengaruhi berbagai sistem tubuh. karena pada luka bakar sering terdapat keadaan seperti di tempati kuman dengan patogenesis tinggi, terdapat banyak jaringan mati, mengeluarkan banyak air dan serum, terbuka untuk waktu yang lama (mudah terinfeksi dan terkena trauma) (Effendi, 1999).

Penanganan dalam penyembuhan luka bakar antara lain mencegah infeksi dan memberi kesempatan sisa-sisa sel epitel untuk berpoliferasi dan menutup permukaan luka (Hidayat S dan Jong, 1997). Penyembuhan luka akan melewati tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi (fase fibroplasia) dan fase remodeling (fase penyudahan). Salah satu penanganan luka bakar yaitu menggunakan obat dalam bentuk sediaan krim yang berefek antibakteri untuk mencegah adanya mikroorganisme yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi (Lestari P, 2007; Simanjuntak, 2008; Ardiyanto, 2009), tetapi saat ini dapat pula digunakan bahan - bahan herbal tradisional untuk mengobati luka bakar.

Indonesia sebagai negara tropis, memiliki keanekaragaman tanaman

berkhasiat obat. Pengalaman masyarakat secara turun temurun dapat dijadikan referensi apa saja jenis tanaman yang cocok untuk dijadikan obat satu penyakit atau gangguan kesehatan (Bakarbesy dan Tumbel, 2009). Salah satu tumbuhan yang sering digunakan sebagai obat tradisional adalah tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) yang digunakan secara empiris oleh masyarakat dalam pengobatan luka bakar (Kinho *et al.*, 2011). Di Maluku, daun suruhan digunakan oleh masyarakat untuk mengobati luka dengan cara daundicuci, dibersihkan, ditumbuk halus dan ditempelkan pada luka bakar.

Berdasarkan hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Majumder dan Kumar (2011), daun dan batang suruhan mengandung alkaloid, flavonoid, steroid, tanin dan triterpenoid. Saponin juga terdapat pada bagian daun namun tidak ditemukan pada bagian Batang. Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas saat proses penyembuhan luka, dan bersama triterpenoid memiliki efek astringent. Tanin dan flavonoid mempunyai aktivitas antiseptik dan antibakteri (Harbone, 1987). Kandungan saponin dapat memacupembentukan kolagen yang berperandalam proses penyembuhan luka (Chandel and Rastogi, 1979), Selain itu kandungan steroid sebagai anti radang mampu meredam rasa nyeri pada luka (Tan & Kirana, 2002 dalam Simanjuntak, 2008).

Penelitian efektivitas penggunaan ekstrak tumbuhan telah banyak dikembangkan untuk penyembuhan luka bakar. Penelitian oleh Ahmad alwy (2012), membuktikan bahwa penggunaan ekstrak tumbuhan dalam bentuk sediaan krim mampu menyembuhkan luka bakar pada tikus putih. Krim biasanya digunakan sebagai emolien atau pemakaian obat pada kulit (Ansel, 2008). Tipe krim lebih

diarahkan untuk produk yang terdiri dari emulsi minyak dalam air (Depkes RI, 1995).

Peneliti memilih penggunaan batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) karena kandungan yang terkandung dalam daun dan batang suruhan mampu menyembuhkan luka bakar serta memudahkan pengumpulan bahan pembuatan ekstrak. Penggunaan krim dalam bentuk sediaan krim tipe M/A karena lebih efektif, dan dapat memudahkan penggunaan dan membantu mempercepat proses penyerapan bahan obat pada kulit yang terkena luka bakar.

MATERI DAN METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Tipe penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimen laboratorium.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret - Mei 2015. Lokasi yang digunakan untuk penelitian ini adalah Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Terpadu Unit IV, Bidang Pengembangan Hewan Coba Universitas Gajah Mada, LPPT Unit IV-UGM.

Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*), umur 2-3 bulan dengan berat 200 - 400 gram, Pada penelitian ini, jumlah sampel sebanyak 9 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang terbagi di dalam 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus putih.

Variabel

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak batang dan daun tumbuhan suruhan dalam bentuk sediaan krim, sedangkan variabel terikat dalam penelitian

ini adalah pengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar pada tikus putih.

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan eksperimental dengan rancangan acak lengkap (*Completely randomized design*). Dalam RAL, pembagian hewan dalam kelompok dilakukan secara acak. Salah satu kelompok merupakan kelompok perlakuan, sedangkan kelompok lainnya merupakan kelompok kontrol. Eksperimen dilakukan pada hewan dengan 3 perlakuan diulang sebanyak 3 kali dan data yang diperoleh dianalisa statistik dalam bentuk grafik, sehingga jumlah tikus putih yang digunakan sebanyak 3 perlakuan x 3 ulangan = 9 ekor tikus putih yang masing - masing tikus putih diberikan luka bakar dengan diameter 2 cm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil uji Pengaruh Krim Luka Bakar Pada Tikus Putih

Hasil pengujian luka bakar derajat IIb atau luka bakar derajat II dalam pada tikus putih ditandai dengan kerusakan kulit pada bagian epidermis dan sebagian dermis. Perubahan diameter rata - rata luka dan jumlah fibroblas menjadi indikator ada tidaknya pengaruh pemberian krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K).

Hasil Pengukuran Rata-Rata Diameter Luka Bakar Pada Tikus Putih

Diameter luka diukur selama 20 hari dengan interval waktu pengukuran 5 hari dan dihitung diameter rata - rata tiap perlakuan. Hasil pengukuran diameter luka bakar tiap ulangan perlakuan (Lampiran 1) yang dihitung untuk mendapatkan diameter rata - rata tiap perlakuan dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 4. 1. Rerata Diameter Luka Bakar Dalam Centimeter Pada Tiap Perlakuan.

Kelompok	Hari Ke 0 (cm)	Hari Ke 1 (cm)	Hari Ke 5 (cm)	Hari Ke 10 (cm)	Hari Ke 15 (cm)	Hari Ke 20 (cm)
K -	2	2.72	2.51	2.39	2.12	2.01
K +	2	2.30	2.07	1.86	1.69	1.54
Kel. T	2	2.28	2.09	1.86	1.72	1.56

Data rata-rata diameter luka bakar yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara statistik dengan software SPSS 16.0 menggunakan analisis parametrik anova

untuk melihat apakah krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) yang dibuat memiliki pengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar.

Tabel 4.2. Hasil Perhitungan Dengan Metode ANOVA

ANOVA					
Diameter_rata_rata					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.570	2	.285	3.731	0.048
Within Groups	1.146	15	.076		
Total	1.717	17			

*Terdapat pengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar

Data hasil analisa tabel diatas, nilai anova $0.048 < 0.05$, maka diketahui terdapat pengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar sehingga H1 diterima yang berarti terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) dalam proses penyembuhan luka bakar pada tikus putih.

Karena terdapat perbedaan signifikan pada anova, maka dilanjutkan dengan uji

LSD (*Least significant different*) untuk melihat apakah terdapat perbedaan bermakna atau tidak bermakna antar tiap perlakuan khususnya melihat efek penyembuhan luka bakar krim ekstrak batang dan daun suruhan pada proses penyembuhan luka bakar. Berikut tabel hasil uji lanjutan dengan metode LSD:

Tabel 4.3. Hasil Uji Lanjut LSD

Diameter_rata_rata LSD						
(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	.38167*	.15961	0.030	.0415	.7219
	Kel. T	.37333*	.15961	0.034	.0331	.7135
Kontrol Positif	Kel. T	-.00833	.15961	0.959	-.3485	.3319

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Dari data pada tabel diatas menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna atau signifikan antara kontrol negatif dengan kontrol positif ($0.030 < 0.05$), begitu pula kontrol negatif dengan kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan ($0.034 < 0.05$). Adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan menunjukkan bahwa kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan memiliki pengaruh yang lebih baik dalam proses penyembuhan luka bakar dibandingkan kelompok kontrol negatif atau dengan kata lain krim ekstrak batang dan

daun suruhan memiliki efek yang bermakna dalam proses penyembuhan luka bakar. Hasil diatas juga menunjukkan bahwa pada perbandingan antara kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan tidak terdapat perbedaan ($0.959 > 0.05$) bermakna efek penyembuhan luka bakar.

Hasil penghitungan jumlah fibroblas

Data jumlah fibroblas yang diamati saat hari ke 5 dan ke 20 pada bagian kulit tikus putih yang diinduksi luka bakar (lampiran 2) dihitung nilai rata – ratanya dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.4. Hasil Penghitungan Rerata Jumlah Fibroblas Perlakuan Pandang

	Hari Ke-5		Hari Ke-20	
	Kontrol -	Kel. T	Kontrol +	Kel. T
Rerata	19.3	17.6	21	16.3

Keberadaan fibroblas merupakan salah satu indikator sedang berlangsungnya proses penyembuhan luka bakar. Penumpukan fibroblas dimulai kira-kira hari ke 3-4 (Li *et al.*, 2007), peningkatan jumlah fibroblas terjadi pada hari ke 4 setelah itu mengalami penurunan (Ambiyani, 2013), dan sekresi kolagen tipe III oleh fibroblas maksimal antara hari ke 5 dan 7 (Kalangi, 2004). Hasil pengamatan jumlah fibroblas dilakukan untuk melihat fase penyembuhan luka manakah yang sedang berlangsung untuk membandingkan fibroblas antara kelompok kontrol negatif perlakuan aquades dan kelompok krim ekstrak batang dan daun suruhan. Dari tabel 4.4 dan grafik 4.2 diketahui, kelompok kontrol memiliki rata – rata jumlah fibroblas 19,6 pada hari ke 5 dan mengalami peningkatan pada hari ke 20 dengan jumlah fibroblas 21 sedangkan jumlah fibroblas kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan adalah 19,

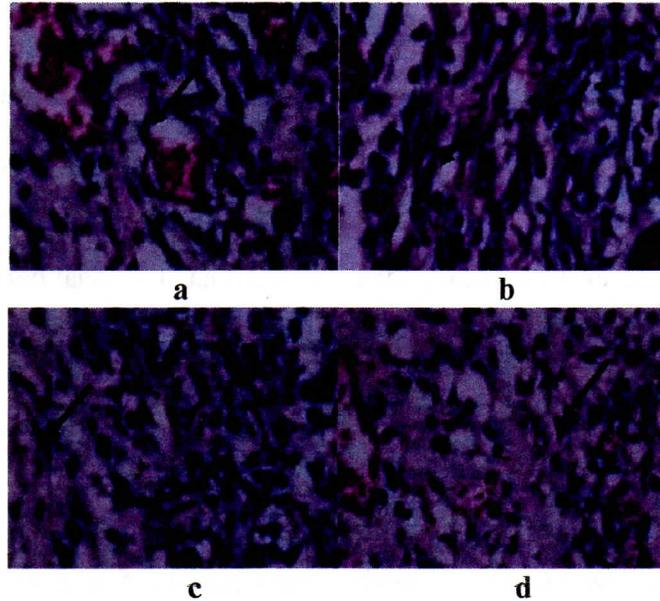
pada hari ke 5 dan mengalami penurunan pada hari ke 20.

Sejumlah fibroblas yang terlihat pada luka bakar kedua kelompok pada hari ke 5 dan hari ke 20 menandakan pada hari kelima sampai hari ke 20, luka berada dalam proses penyembuhan khususnya fase proliferasi. Jumlah fibroblas hari ke 5 tidak berbeda signifikan walaupun pada kelompok kontrol negatif sedikit lebih banyak (19,6) dibanding kelompok krim batang dan daun suruhan (17,6). Hal ini menandakan proses penyembuhan luka kelompok krim ekstrak batang dan daun suruhan berjalan normal, peningkatan dan penumpukan fibroblas terjadi sebelum hari ke 5 yaitu sesuai literatur pada hari ke 4 setelah itu mengalami penurunan (16,3 pada hari ke 20). Penurunan jumlah fibroblas kelompok Krim ekstrak batang dan daun suruhan mengindikasikan proses penyembuhan luka yang semakin maju pesat (Ambiyani, 2013). Sedangkan

pada kontrol negatif, penumpukan fibroblas yang baru terjadi pada hari ke 5 (19,6) dan peningkatan jumlah fibroblas pada hari ke 20 (21) dibanding hari ke 5 menandakan mulainya proses penyembuhan luka lebih lambat dengan fase inflamasi (lebih dari 3

hari), dan proliferasi yang lebih memanjang, ditandai dengan masih aktifnya fibroblas pada hari ke 20.

Untuk lebih jelasnya, pengamatan gambaran histopatologi dapat dilihat lebih jelas pada gambar 4.3:



Gambar 4.3. Gambaran histopatologi jumlah fibroblas: kelompok kontrol, a) hari ke-5; b) pengamatan hari ke-20. Kelompok Perlakuan: kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan, c) hari ke-5; d) hari ke-20. Tanda panah merupakan fibroblast (Pewarnaan HE, pembesaran 400x).

Pembahasan

Tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) merupakan herba tahunan yang digunakan secara empiris untuk menyembuhkan luka bakar. Tumbuhan suruhan dipercaya dapat membantu proses penyembuhan luka bakar karena daunnya mengandung alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, tanin dan karbohidrat sedangkan batangnya mengandung alkaloid, flavonoid, steroid, tanin dan karbohidrat (Majumder dan Kumar, 2011).

Penelitian proses penyembuhan luka bakar derajat IIb pada tikus putih (*Rattus*

norvegicus) dilakukan dengan menggunakan tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan pemberian krim ekstrak 8% batang dan daun suruhan. Kelompok pertama menggunakan air sebagai kontrol negatif dan Bioplacenton® sebagai kontrol positif. Penelitian ini menggunakan kontrol negatif untuk melihat bagaimana perbandingan proses penyembuhan luka bakar IIb pada tikus kelompok kontrol negatif tanpa diberikan kandungan obat dan dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberikan krim ekstrak batang dan daun suruhan. Penggunaan air suling untuk

membersihkan bagian luar kulit yang terpapar luka bakar. Bioplacenton[®] digunakan dalam kelompok kontrol positif sebagai krim pembanding untuk mengetahui apakah ada kesetaraan efektifitas antara bioplacenton[®] sebagai obat luka bakar yang memiliki merk dagang resmi dengan krim ekstrak batang dan daun suruhan. Pemberian perlakuan pada masing - masing kelompok dioleskan 3 kali sehari karena disesuaikan dengan kecepatan absorpsi, dan lamanya kerja obat dalam bentuk sediaan krim yaitu 3 – 8 jam (Ansel, 1989).

Pengamatan proses penyembuhan luka bakar dilakukan dengan dua parameter yang berbeda yaitu pengamatan makroskopis dengan mengukur diameter luka bakar dan pengamatan mikroskopis atau pengamatan histopatologi yaitu dengan melihat keberadaan dan menghitung jumlah fibroblas. Data diameter luka bakar diukur dalam interval waktu pengukuran 5 hari selama 20 hari dan dihitung rata-rata diameter luka bakar (lampiran 1 dan gambar.4.1.) Fibroblas kelompok kontrol negatif dan kelompok krim ekstrak batang dan daun suruhan dihitung jumlahnya pada hari ke 5 dan ke 20 (lampiran 2 dan gambar 4.2). Pengamatan hari ke 5 dan ke 20 untuk melihat fase penyembuhan luka manakah yang sedang berlangsung. Pengamatan hari ke 5 didasarkan atas laporan yang menyebutkan bahwa sekresi kolagen tipe III oleh fibroblas maksimal antara hari ke 5 dan 7 (Kalangi, 2004).

Hasil pengamatan rata - rata diameter luka bakar dan keberadaan fibroblas menunjukkan krim ekstrak batang dan daun suruhan mempercepat proses penyembuhan luka khususnya pada fase inflamasi dan proliferasi dibanding kontrol negatif. Grafik diameter rata – rata luka setiap perlakuan (Gambar 4.2), terlihat kontrol negatif memiliki diameter yang paling besar terutama pada hari ke 1 (2.72 cm) dibanding

dua kelompok lainnya. Diameter luka bakar kontrol negatif terus menurun dengan lambat dari 2.71cm (hari ke1) menjadi 2.01 (hari ke 20). Pada kelompok krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) dan kelompok kontrol positif, diameter luka terlihat tidak berbeda signifikan yaitu pada hari ke 1 masing-masing 2.28 cm dan 2.30 cm terus menurun pada hari ke 20 menjadi 1.56 cm dan 1.54 cm

Dari grafik rata-rata jumlah fibroblas terlihat kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata jumlah fibroblas yang meningkat dibandingkan kelompok perlakuan yang justru menurun (gambar 4.2). Rata-rata jumlah fibroblas kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan menurun dari 19 (hari ke 5) menjadi 16,3 (hari ke 20). Penurunan jumlah fibroblas kelompok Krim ekstrak batang dan daun suruhan mengindikasikan proses penyembuhan luka yang semakin maju pesat dan berjalan normal (Ambiyani, 2013). Peningkatan dan penumpukkan fibroblas terjadi sebelum hari ke 5 yaitu sesuai literatur pada hari ke 4 setelah itu mengalami penurunan. Grafik rata-rata jumlah fibroblas kelompok kontrol negatif terlihat meningkat dari sebelumnya 19,6 (hari ke 5) menjadi 21 (hari ke 20). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Ambiyani (2013) yang terjadi peningkatan jumlah fibroblas kelompok kontrol pada pengamatan hari ke 8 dibandingkan hari ke 4. Keadaan ini menunjukkan bahwa pada kelompok ini, mulainya proses penyembuhan luka lebih lambat dengan fase inflamasi (lebih dari 3 hari), dan proliferasi yang lebih memanjang, ditandai dengan masih meningkatnya jumlah fibroblas pada hari ke 20.

Gambaran histopatologi sel - sel fibroblas dapat dilihat pada gambar 4.3. Dari hasil pengamatan gambar histopatologi jumlah fibroblas, diketahui terdapat sejumlah fibroblas yang menandakan luka

telah memasuki fase proliferasi. Fibroblas tampak berbentuk fusiformis yang memanjang seperti sel otot polos diantara serabut-serabut jaringan, tonjolan-tonjolan sitoplasma yang tidak teratur, dan inti bulat telur. Sel – sel fibroblas pada kontrol negatif (gambar a) terlihat lebih sedikit dibandingkan dengan gambar b. hal ini berarti sel – sel fibroblas pada hari ke 5 (gambar a) mengalami peningkatan pada hari ke 20 (gambar b) (gambar 4.3, a dan b). Dengan melihat perbandingan gambar c dan d, diketahui jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan mengalami penurunan (gambar 4.3, c dan d)., terlihat sel – sel fibroblas hari ke 5 (gambar c) lebih banyak dibandingkan hari ke 20 (gambar d).

Data rata – rata diameter luka bakar (tabel 4.1) dianalisis dengan uji anova (tabel 4.2), diketahui nilai anova $0.048 < 0.05$, sehingga H_1 diterima yang berarti terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) dalam proses penyembuhan luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Krim ekstrak batang dan daun suruhan berpengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar karena mengandung senyawa antioksidan yaitu flavonoid, tanin, saponin, steroid dan triterpenoid yang mampu mencegah infeksi dan mempercepat penyembuhan luka.

Hasil uji lanjutan LSD menunjukkan bioplacenton[®] tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok perlakuan yang diberikan krim ekstrak batang dan daun suruhan (sig. $0.959 > 0.05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa hampir terdapat kesetaraan efektifitas antara krim ekstrak batang dan daun suruhan dan bioplacenton[®]. Bioplacenton[®] digunakan dalam penelitian ini sebagai kontrol positif memiliki efek penyembuhan luka bakar karena mengandung *placenta extract* dan *neomycin*

sulfate. *Placenta extract* berperan penting dalam regenerasi sel yang mempercepat proses penyembuhan luka dan *neomycin sulfate* berperan sebagai antibiotik yang mampu mencegah adanya infeksi bakteri pada luka bakar.

Luka bakar diobati secara topikal dengan mengoleskan krim yang mengandung bahan obat akan terabsorpsi masuk kedalam kulit (absorpsi perkutan). Karena keadaan jaringan epidermis dan sebagian besar dermis mengalami kerusakan, bahan obat akan masuk langsung pada jaringan yang mengalami kerusakan. Namun secara umum, absorpsi obat melalui 3 cara yaitu penetrasi transeuler (menyeberangi sel), penetrasi intraseluler (antarsel) dan penetrasi transpendageal (folikel rambut, keringat, jaringan lemak dll). Jumlah obat yang memasuki lapisan kulit tergantung pada konsentrasi obat, kelarutannya dalam air, dan koefisien partisi minyak dan air. Krim ekstrak batang dan daun suruhan memiliki konsistensi lembek dan banyak mengandung air karena termasuk krim tipe M/A sehingga merupakan bahan yang baik untuk difusi melalui stratum corneum juga melalui lapisan - lapisan kulit. Krim akan mengalami penguapan sehingga konsentrasi bahan obat akan naik dan mendorong penyerapannya ke jaringan kulit dan mengurangi sensasi rasa panas tanpa ikut bereaksi lebih jauh (Ansel, 1989).

Proses penyembuhan luka bakar terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi dan fase penyudahan (remodelling). Fase inflamasi ditandai adanya pembengkakan, fase proliferasi ditandai dengan adanya pembentukan eksudat dan fibroblas, dan fase penyudahan yang berarti luka sudah mengecil atau sembuh (Simanjuntak, 2008). Pada fase inflamasi, karakteristik peradangan yaitu; rubor (kemerahan yang terjadi akibat peningkatan aliran darah), turgor, (pembengkakan karena peningkatan

permeabilitas kapiler), dan dolor (nyeri peradangan akibat saraf yang teriritasi) (Nurliah, 2010 dalam Alwy 2012). Fase inflamasi terjadi setelah kulit terinduksi panas, hal ini terlihat dengan membesarnya diameter luka (Alwy, 2012). Hasil pengamatan pada ketiga kelompok perlakuan (Lampiran 1) terlihat bahwa diameter luka membesar yang menandakan luka berada dalam fase inflamasi. Reaksi bagian kulit yang terdapat luka bakar IIb berupa inflamasi akut disertai proses eksudasi, dasar luka berwarna merah atau pucat, sering terletak lebih tinggi di atas permukaan kulit normal, nyeri karena ujung-ujung saraf sensorik teriritasi. Luka bakar derajat IIb membuat kerusakan jaringan kulit pada bagian epidermis dan hampir mengenai seluruh bagian dermis dan appendis kulit. Biasanya penyembuhan terjadi dalam waktu 1 bulan lebih (Moenadjat, 2003).

Inflamasi merupakan reaksi awal bila tubuh terkena luka (Li *et al.*, 2007). Reaksi awal fase ini adalah reaksi hemostasis berupa respon vaskuler untuk menghentikan terjadinya pendarahan sebagai akibat dari terganggunya atau rusaknya pembuluh darah. Hemostasis terdiri dari dua proses utama yaitu pembentukan *fibrin clot* dan koagulasi. Kerusakan pembuluh darah menyebabkan trombosit keluar dari pembuluh darah dan trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang membentuk *fibrin clot* untuk menghentikan pendarahan dan pembekuan darah. Trombosit melepaskan sejumlah faktor kemotaksis seperti *platelet derived growth factor* (PDGF) yang menjadi sinyal migrasi sel-sel penting ke lokasi yang berupa leukosit khususnya netrofil dan monosit (Izazi, 2006), menandai reaksi selanjutnya yaitu respon seluler.

Kulit yang mengalami luka bakar dipenuhi sel-sel netrofil dan monosit yang selanjutnya digantikan oleh makrofag.

Makrofag melakukan fungsi fagositosis, membersihkan debris jaringan dan membunuh mikroorganisme yang dapat menginfeksi jaringan kulit yang terluka (Ambiyani, 2013). Makrofag melepas *fibroblast growth factor* (FGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam neovaskularisasi pada jaringan luka yang memicu terjadinya angiogenesis selama tahap awal perbaikan luka dan proses angiogenesis pada pembentukan jaringan granulasi (Singer & Clark, 1999). Makrofag juga berperan melepas fibronectin dan *growth factor* seperti PDGF dan FGF yang menarik fibroblas ke jaringan luka.

Selama tahap awal inflamasi, makrofag dan netrofil bekerja dalam keadaan hipoksia dan akan memicu terbentuknya radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS). Keberadaan ROS pada jaringan luka berdampak negatif menghambat penyembuhan luka karena migrasi dan proliferasi dari sel-sel kulit (keratinosit) terhambat. Untuk melindungi stress oksidatif, sel – sel mempunyai sistem untuk mendetoksifikasi ROS (Ambiyani, 2013). Pertama, antioksidan endogen seperti *superoxide dismutase* (SODs) akan mengkatalis perubahan anion superoksida menjadi molekul oksigen dan hidrogen peroksida kemudian didetoksifikasi oleh *catalase* atau *glutathione peroxidase* (Shafie, 2011).

Fase inflamasi dapat berjalan normal diantaranya bila tidak terdapat infeksi atau tidak adanya kerusakan akibat radikal bebas. Dalam fase inflamasi, diantara ketiga kelompok perlakuan, diameter luka pada kelompok kontrol negatiflah yang paling besar (2.72 cm) dan penurunan diameter yang paling lambat. Selain itu waktu fase inflamasi, dan fase proliferasi yang memanjang jika dilihat dari jumlah fibroblas yang meningkat pada hari ke 20

dibandingkan kelompok krim ekstrak batang dan daun suruhan yang justru mengalami penurunan (gambar 4.2). Kemungkinan hal ini disebabkan adanya infeksi bakteri karena pada kontrol negatif tidak terdapat zat yang dapat menghambat atau mencegah terjadinya infeksi. Sedangkan pada kontrol positif (bioplacenton®) dan kelompok krim ekstrak batang dan daun suruhan terkandung zat antibakteri. Peran antioksidan dan antibakteri yang terkandung dalam tumbuhan suruhan sangat besar pada fase inflamasi. Tumbuhan suruhan mengandung steroid sebagai antiradang yang mampu meredakan rasa nyeri. Karakteristik rubor dan turgor dapat diatasi dengan adanya kandungan Flavonoid, triterpenoid dan tanin yang memiliki efek astringent berupa penciutan pori-pori kulit, dan mencegah pendarahan pada luka.

Penelitian oleh Oloyede (2011), daun suruhan memiliki aktifitas antimikroba yang mampu menghambat bakteri *Staphylococcus aerus* yang sering menginfeksi luka. Kandungan Tanin dan flavonoid dapat menghambat bahkan membunuh bakteri yang menginfeksi luka. Flavonoid bekerja dengan merusak permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom dan lisosom sebagai hasil dari interaksi antara flavonoid dengan DNA bakteri, melepaskan energi transduksi terhadap membran sitoplasma bakteri serta menghambat motilitas bakteri (Robinson, 1995 dalam Mappa, 2013). Flavonoid sebagai antioksidan kuat berperan melawan ROS dengan membuat inaktif radikal bebas dan meningkatkan fungsi dari antioksidan endogen, memperbesar level enzim antioksidan dalam jaringan granulasi (Thakur *et al.*, 2011).

Apabila proses penyembuhan berjalan normal, makrofag di daerah luka pada fase inflamasi akan menarik fibroblas ke daerah luka dan memulai fase fibroplasia (fase proliferasi). Keberadaan fibroblas menjadi

indikator aktifitas penyembuhan luka bakar sedang berlangsung. Penumpukan fibroblas dimulai kira-kira hari 3-4 (Li *et al.* 2007) sama dengan dimulainya fase proliferasi pada hari ke 3. Sekresi kolagen tipe III oleh fibroblas maksimal antara hari ke 5 dan 7 (Kalangi, 2004). Hasil penelitian menunjukkan terdapat fibroblas pada luka dihari ke 5 dan 20 (tabel 4.4 dan gambar 4.2) dan diameter luka hari ke 1 berkurang signifikan pada hari ke 5 (tabel 4.1) yang menandakan penyembuhan luka telah berada dalam fase proliferasi.

Pada fase proliferasi terjadi aktivitas seluler seperti angiogenesis, fibroplasia (deposit kolagen dan pembentukan jaringan granulasi), epitelisasi, dan kontraksi luka (Nayak *et al.*, 2007). Neovaskularisasi dimulai hari ke 3-4 setelah terjadi luka (Li *et al.*, 2007). Angiogenesis adalah proses pertumbuhan pembuluh darah baru yang disebut neovaskularisasi yang dipengaruhi *growth factor* seperti FGF dan VEGF, terjadi bersamaan dengan fibroplasia dan saling bergantung satu sama lain karena deposit kolagen dan matriks ekstraseluler lainnya oleh fibroblas harus selalu mendapat oksigen agar proses metabolik dapat berlangsung. Sel endotel akan bermigrasi ke dasar luka, berproliferasi, dan membentuk pembuluh darah baru. Pertumbuhan kapiler baru pada daerah yang berdekatan dengan luka berupa tunas-tunas yang terbentuk dari pembuluh darah dan akan berkembang menjadi percabangan baru pada jaringan luka (Singer & Clark, 1999).

Pada tahap fibroplasia, luka dipenuhi fibroblas, dan kolagen, membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan yang berbenjol halus yang disebut jaringan granulasi. Fibroblas dipinggir luka berproliferasi kira-kira hari ke 4. Fibroblas berfungsi mensintesis matriks ekstraseluler seperti serabut kolagen. Proliferasi fibroblas diatur dan dirangsang oleh *epidermal growth*

factor (EGF), FGF dan akan berubah fenotipnya secara bertahap menjadi *profibrotic phenotype* yang berfungsi untuk sintesa protein. Fibroblas akan mensintesis kolagen tipe III dan juga berubah fenotipnya menjadi *myofibroblast* yang berperan pada kontraksi luka karena kemampuannya untuk meluas dan menarik (Li *et al.*, 2007).

Pada fase proliferasi juga terjadi proses epitelisasi untuk mengembalikan jaringan kulit yang rusak. Faktor yang terlibat adalah migrasi keratinosit pada jaringan luka, proliferasi keratinosit menjadi epidermis yang berlapis-lapis, dan mengembalikan *basement membrane zone* (BMZ) menjadi utuh yang menghubungkan epidermis dan dermis (Li *et al.*, 2007), dipengaruhi oleh *Epidermal growth factor* (EGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), dan *transforming growth factor alpha* (TGF- α) (Ambiyani, 2013). Epitel tepi luka yang terdiri dari sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis (Wijaya, 2013). Fase proliferasi akan memudar dan kemudian berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka. Dengan tertutupnya permukaan luka, proses fibroplasia dengan pembentukan jaringan granulasi juga akan berhenti dan mulailah proses pematangan dalam fase penyudahan (*remodelling*) untuk penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pengerutan dan pembentukan kembali jaringan yang baru (Wijaya, 2013), dan menormalkan kembali struktur dan fungsi kulit selama proses penyembuhan.

Pada fase proliferasi, peran fibroblas sangatlah besar terutama untuk mengembalikan bagian kulit yang rusak dan menggantikan dengan jaringan baru. Pada hari ke 20, jumlah fibroblas mengalami penurunan yang berarti aktivitas dalam tahap proliferasi semakin menurun dan proses

penyembuhan luka yang semakin maju pesat. Bagian batang dan daun tumbuhan suruhan yang mengandung triterpenoid dan flavonoid berperan dalam proses kontraksi luka dan epitelisasi dalam proses penyembuhan luka (Nayak *et al.*, 2009; Saroja *et al.*, 2012 dalam Ambiyani, 2013). Tannin dan saponin juga berperan meningkatkan kontraksi luka dan peningkatan epitelisasi (Thakur *et al.*, 2011). Saponin merupakan senyawa yang dapat memacu pembentukan kolagen, yaitu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka dan bersifat antimikroba (Ambiyani, 2013).

Secara keseluruhan, Krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) memiliki efek yang baik atau berpengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIb pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibandingkan kelompok kontrol negatif dan memiliki efektivitas dalam proses penyembuhan yang hampir setara dengan kontrol positif (bioplacenton®).

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Pemberian krim ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) berpengaruh dalam proses penyembuhan luka bakar derajat IIb pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Terdapat perbedaan signifikan proses penyembuhan luka bakar antara kontrol negatif dengan kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan begitu pula kontrol negatif dengan kontrol positif. Kelompok perlakuan krim ekstrak batang dan daun suruhan memiliki proses penyembuhan luka bakar yang lebih baik dan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif. Sedangkan antara kelompok kontrol positif dan kelompok krim

ekstrak batang dan daun suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) tidak terdapat perbedaan signifikan dalam proses penyembuhan luka bakar.

3. Kepada peneliti lain agar dapat melakukan penelitian lanjut hingga diameter luka tertutup dan luka dinyatakan sembuh, menggunakan konsentrasi ekstrak yang beragam, serta melakukan pengamatan histopatologi dengan berbagai parameter pada setiap kelompok perlakuan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agus, G. 2008. Penggunaan Mencit dan Tikus sebagai Hewan Model Penelitian. Bogor. Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor.
- Agoes, Goeswin. 2013. Pengembangan Sediaan Farmasi. Edisi Revisi dan Perluasan (2). Bandung: Penerbit ITB
- Alwy, A. 2012. Uji aktifitas penyembuhan luka bakar ekstrak methanol daun kayu colok (*Samanea saman*) dalam bentuk sediaan krim. *Skripsi*. Makassar: Fakultas ilmu kesehatan universitas islam negeri alaudin Makassar.
- Ambiyani, W. 2013. Pemberian salep ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) meningkatkan proses regenerasi jaringan luka pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. *Tesis*. Denpasar: Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana.
- Anief, M. 1994. Farmasetika. Yogyakarta: Gajah Mada University Press
- Anief, M. 1997a. Ilmu Meracik Obat. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Anief, M. 1997b. Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit. Yogyakarta: Gajah Mada University Press
- Ansel HC.1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi 4. Jakarta: UI Press.
- Ardiyanto, D. 2009. Uji Aktifitas Krim Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) sebagai Penyembuh Luka Bakar pada Kulit Punggung Kelinci. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Arrigoniblanck MF, Dmitrieva EG, Franzotti EM, Antoiolli AR, Andrade MR, Marchioro M. 2004. Antiinflammatory and analgesic activity of *Peperomia pellucida* (L.) HBK (Piperaceae). *J Ethnopharmacol*. Vol. 91 No. 215-218.
- Bakarbessy, E., Tumbel, F. T., Rehena, J. 2009. Beberapa Jenis Tanaman Obat Dan Penggunaannya Sebagai Antimalaria. *Simbiosis, Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya Program Studi Pendidikan Biologi Universitas Pattimura Ambon*. Vol. 6, No. 2.
- Baumann, L., Saghari, S. 2009. Basic Science of the Epidermis. In: Baumann, L., Saghari, S., Weisberg, E., editors. *Cosmetic Dermatology Principles and Practice*. Second Edition. USA: The McGraw-Hill Companies. p. 3-7.
- Chandel, R.S., Rastogi. R, P. 1987. Triterpenoid Saponin and Sapogenin Phitochemistry 1979.19: 1889-1908.
- Dalimartha, S. 2006. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 4. Jakarta: Puspa Swara.
- Departemen Kesehatan RI. 1978. Formularium Nasional edisi II. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1985. Cara Pembuatan Simplisia. Jakarta.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik. 2006. Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Obat Terbatas. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM. 1979. Farmakope Indonesia. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.

- Ditjen POM. 1986. Sediaan Galenik. Jilid II. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
- Djauhariya, E., hernani. (2004). Gulma berkasiat obat. Jakarta: penebar swadaya.
- Djumidi, H. 1997, Inventaris Tanaman Obat Indonesia, Jilid IV Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI.
- Effendi, C. 1999. Perawatan Pasien Luka Bakar. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Egwuche, R. U., dkk. 2011. Preliminary Investigation Into The Chemical Properties *Peperomia pellucida* L. Research Journal Of Phytochemistry (5) 1: 48-53
- Ghani A. 1998. Medicinal plants of Bangladesh. Bangladesh, Asiatic Society of Bangladesh. No. 77-78.
- Harborne, J. B. 1987. Metode Fitokimia. Terjemahan Padmawinata K, Soediro I. Bandung: ITB
- Heyne K. 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia Jilid III. Jakarta: Yayasan Sarana Wana Jaya.
- Hujjatusnaini, N., Tumbel, F. M. 2009. Uji Toksisitas Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Terhadap Penghambatan Pertumbuhan *Trichophyton sp.* Simbiosis, Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya Program Studi Pendidikan Biologi Universitas Pattimura Ambon. Vol. 6, No. 2.
- Kalangi, Sonny JR. Peran Kolagen Pada penyembuhan Luka. DEXA Medica. 2004; (17) 4.
- Kinho D, Dkk. 2011. Tumbuhan Obat Tradisional di Sulawesi Utara Jilid I. Manado: Badan Penelitian Kehutanan Manado.
- Lachman L. Liberman HA., Kaning JL. 1994. *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company
- Leung, W.T.W., Butrum RR, Chang FH, Rao MN, Polachi W. 1972. Food Composition Table for Use in East Asia. US Department of Health, Education, and Welfare publication (NIH)73-465.
- Li, J., Chen, J., Kirsner, R. 2007. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*. Vol: 25.
- Majumder, P. 2011. Phytochemical, Pharmacognostical and Physicochemical Standardization of *Peperomia pellucida* (L.) HBK. Stem. Pharmacie Globale International Journal of Comprehensive Pharmacy. Vol 8 (06).
- Majumder P., Kumar, K. V. Arun. 2011. Establishment of Quality Parameters and Pharmacognostic Evaluation of Leaves of *Peperomia pellucida* (L.) Hbk. International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. Vol 3, Suppl 5. Kerala: Rajiv Gandhi Institute Of Pharmacy, India.
- Majumder, P., Priya, AP., Satya V. 2011. Ethno-medicinal, Phytochemical and Pharmacological review of an amazing medicinal herb *Peperomia pellucida* (L.) HBK. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. Vol. 2, No. 358 – 364
- Nayak, B.S., Sandiford, S., Maxwell, A. 2007. Evaluation of the Wound-healing Activity of Ethanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. Leaf. Evid Based Complement Alternative Medicine; 6 (3).
- Oloyede, K. Ganiyat. 2011. Phytochemical, Toxicity, Antimicrobial And

- Antioxidant Screening Of Leaf Extracts Of *Peperomia pellucida* From Nigeria. *Kournal Of Advances In Environmental Biology*, 5(12). Natural Products/Medicinal Chemistry Unit, Department Of Chemistry, University Of Ibadan, Nigeria.
- Mansjoer, A, dkk (2000). *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi 3 Jakarta: Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.
- Mappa, Tiara., Edy, H. J., Kojong, Novel. 2013. *Formulasi Gel Ekstrak Daun Sasaladahan (Peperomia pellucida (L.) H.B.K) dan Uji Efektivitasnya Terhadap Luka Bakar Pada Kelinci (Oryctolagus cuniculus)*. *Jurnal Ilmiah Farmasi – Unsrat Vol. 2 No. 02*
- Moenedjat, Y. 2003. *Luka Bakar Masalah dan Tatalaksana*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Putra, W. 2012. *Sehat tanpa dokter dengan ramuan herbal*. Yogyakarta: Citra media pustaka.
- Reddy, G.A.K., Priyanka, B., Saranya, Ch.S., Kumar, C.K.A. 2012. *Wound Healing Potential of Indian Medicinal Plants*. *International Journal of Pharmacy Review & Research*. Vol: 2. p. 75-78.
- Suhriman, M. S., dkk. 2006. *Teknik Pembuatan Simplisia dan Ekstrak Purwoceng*. Laporan Pelaksanaan Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik.
- Suyoto A.W. 2012. *Pembuatan dan analisis salep obat luka dari ekstrak pegagan (Centella asiatica L)*. Rancangan Praktik kimia terpadu. Bogor: Pusat Pendidikan dan Pelatihan Industri.
- Syamsuhidayat, R., dan Jong, W.D., 1997, *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Yogyakarta: EGC Press.
- Taylor, W., Johnson, R. 2005. *Skills for midwifery practice*, terjemaham
- Rumayar, I.M. M. *Formulasi Dan Uji Krim Ekstrak Umbi Singkong (Manihot esculenta)*. Terhadap Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Jurnal Program Studi Farmasi Fmipa Unsrat Manado*.
- Sadler, D. W. 1999. *Wounds II. Lecture Notes*. Department of Forensic Medicine, University of Dundee.
- Septiningsih, E. 2008. *Efek Penyembuhan luka bakar ekstrak etanol 70% daun pepaya (Carica papaya) dalam sediaan gel pada kulit punggung kelinci (new zealand)*. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah. Surakarta
- Shafie, F. M. 2011. "Hubungan Radikal Bebas dan Antioksidan Terhadap Penyakit Periodontal". *Skripsi*. Medan: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatra Utara.
- Simanjuntak, M.R. 2008. *Ekstraksi dan Fraksinasi Komponen Ekstrak Daun Tumbuhan Senduduk (Melastoma malabathricum) serta Pengujian Efek Sediaan Krim Terhadap Penyembuhan Luka Bakar*. *Skripsi*. Medan: Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara.
- Singer, A.J. and Clark, R.A.F. 1999. *Cutaneous Wound Healing*. *N England Medicine*. 341 (10).
- Samba, S. London: Churchill livingstone.
- Thakur, R., Jain, N., Pathak, R., Sandhu, S.S. 2011. *Practices in Wound Healing Studies of Plants*. *Review Article Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. p. 1-15.
- Tranggono, R.I., F. Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: Gramedia.

- Ueno, C., Hunt, T.K., Hopf, H.W. 2006. Using Physiology to Improve Surgical Wound Outcomes. *Plastic Reconstruction Surgery*; 117 (supplement): 59S-71S.
- Widodo, H. 2013. Ilmu Meracik Obat Untuk Apoteker. Yogyakarta: D-Medika.
- Wijaya, R. A. Formulasi Krim Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera*) Sebagai Alternatif Penyembuh Luka Bakar. *Skripsi*. Semarang: Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
- Winarti, L. 2013. Formulasi Sediaan Semisolid. *Dikat*. Jember: Fakultas farmasi Universitas Jember.