

Efficacy of *Jatropha* cream (*Jatropha curcas* L.) on maturation phase of cutaneous healing process in Mice (*Mus Musculus*)

Abdul Harris¹, Cut Mentari Fatihah Amran², M. Nur Salim³, Ummu Balqis³, T. Armansyah¹, T. Fadrial Karmil⁴, Ginta Riady⁵

¹Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

³Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

⁴Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

⁵Laboratorium Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

* Alamat Korespondensi: harris.fkh@unsyiah.ac.id

ABSTRACT

This study aims to determine the efficacy of jatropha curcas L. cream in the maturation phase of healing of mice leather injuries. This study used nine rats with 3 treatments, ie treatment group I smeared cream base (P1), treatment group II smeared 0.1% sulfadiazine cream (P2) and treatment group III smeared jatropha curcas 10% (P3). The result of ANAVA test of treatment I, treatment II and treatment III had significant effect ($P < 0.05$) on fibroblast cells but each treatment group on collagen density level showed significant effect ($P < 0.01$). Duncan test results on fibroblasts, P3 was significantly different ($P < 0.05$) with P2 and P3, whereas the results on P3 collagen density were significantly different ($P < 0.01$) with P2 and P1. The conclusion that 10% jatropha gum cream for 10 days can decrease the number of fibroblast cells and increase the amount of collagen thus accelerate the process of maturation phase of healing of mice leather injuries.

Keywords: *Jatropha curcas* cream, wound healing, maturation phase

PENDAHULUAN

Luka adalah kerusakan kontinuitas kulit, mukosa membran dan tulang atau organ tubuh lain (Kozier, 1995). Proses penyembuhan luka sendiri merupakan proses yang kompleks, selain memerlukan efek antimikroba dan antiinflamasi, juga memerlukan mekanisme antioksidatif dan pendukung regenerasi serta proliferasi sel dalam sintesis protein dan kolagen (Sjamsuhidajat dan Jong, 2004).

Proses penyembuhan luka dapat dibagi menjadi tiga fase: Fase pertama adalah fase inflamasi yang bertujuan untuk membuang jaringan mati dan mencegah infeksi inflamasi, Fase kedua yaitu fase proliferasi, yaitu terbentuknya jaringan granulasi yang disertai banyaknya pembuluh darah baru,

fibroblas, dan makrofag, Fase ketiga adalah fase maturasi yaitu keseimbangan antara proses pembentukan dan degradasi kolagen (Prasetyono, 2009). Pada fase maturasi, merupakan fase yang terpanjang pada proses penyembuhan luka, terjadi proses yang dinamis berupa *remodelling* kolagen, kontraksi luka dan pematangan jaringan parut. Aktivitas sintesis dan degradasi kolagen berada dalam keseimbangan. Akhir dari penyembuhan ini didapatkan jaringan parut luka yang matang (Perdanakusuma, 2007).

Tanaman obat telah lama digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai salah satu alternatif pengobatan, baik untuk pencegahan penyakit, penyembuhan, pemulihan kesehatan. Hal ini dikarenakan tanaman obat banyak mengandung senyawa-

senyawa yang mempunyai khasiat pengobatan, yang dikenal sebagai senyawa fitokimia, yaitu kelompok senyawa alami yang bisa dimanfaatkan untuk menjaga kesehatan dan mengobati penyakit (Hernani, 2011).

Tanaman obat yang sering digunakan di Indonesia salah satunya adalah tanaman jarak pagar (Sutedjo, 2004). Hasil penelitian diketahui getah jarak pagar mengandung flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antifungi, antiseptik, antiradang dan juga berfungsi dalam proses regenerasi atau perbaikan sel (Hogiono dan Dogi, 1994). Saponin dapat memacu pertumbuhan kolagen dalam proses penyembuhan dan memiliki efek menghilangkan rasa sakit juga merangsang pembentukan sel-sel baru dan kandungan jatrofin diketahui bermanfaat sebagai analgesik dan anti mikroba (Igbinosa dkk., 2009).

Efikasi atau khasiat tanaman jarak pagar sangat efektif digunakan sebagai obat penyembuh luka topikal (Sajali, 2013). Pemberian salep getah jarak pagar 10% dapat mempercepat penyembuhan luka sayat (Sukri, 2013). Berdasarkan uraian di atas perlu dilakukan penelitian tentang efikasi krim getah jarak pagar terhadap fase maturasi penyembuhan luka sayat kulit mencit dalam bentuk sediaan krim getah jarak pagar 10%. Sediaan krim dipilih karena mudah diserap dan cepat melintasi stratum korneum kulit (Anief, 2008).

MATERIAL DAN METODE PENELITIAN

Pemeliharaan mencit untuk percobaan dilakukan di kandang hewan percobaan. Pembuatan luka dan prosesing jaringan kulit mencit dilaksanakan di laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan dan pembuatan salep getah jarak pagar 10% di Laboratorium Farmasetika Dasar, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2016 - Maret 2017.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang mencit, kawat, *scalpel*, jangka sorong, timbangan digital, *stopwatch*, lumpang, cawan porselin, *hot plate*, saringan, kamera digital, mikrotom (Leica RM2235), wadah penyimpanan organ, gelas objek, kaca penutup, mikroskop cahaya (Olympus BX41), inkubator 37°C dan botol steril. Bahan yang digunakan adalah mencit jantan dengan umur sekitar 2-3 bulan dan berat badan sekitar 25-40 gram sebanyak 9 ekor, getah jarak pagar, pelet, Emla 5%®, alkohol 70%, dan krim sulfadiazin 0,1%, eter, *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10%, NaCl fisiologis 0,9% dan parafin. Bahan untuk pembuatan krim seperti *triethanolamini*, akuades, *propylene glycol*, nipagin, asam stearat, *cerae albi* dan *vaselini albi*. Bahan untuk perwarnaan seperti alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, dan 95%), pewarna hematoksilin dan eosin, silol, bahan perekat entelan dan akuades.

Penelitian menggunakan 3 kelompok perlakuan, masing-masing perlakuan terdiri atas 3 ekor mencit. Perlakuan I sebagai kontrol, luka sayat dioleskan basis krim (P1), perlakuan II luka sayat krim sulfadiazin 0,1% (P2) dan perlakuan III luka sayat dioleskan krim getah jarak pagar 10% (P3). Setiap kelompok sampel dilakukan perawatan luka terbuka dengan intensitas yang sama yaitu sehari dua kali pada waktu pagi hari pukul 08.00 WIB dan sore hari pukul 18.00 WIB selama 10 hari.

Pengambilan bahan getah dari pohon jarak pagar dilakukan secara purposif. Bahan penelitian ini adalah getah jarak pagar yang diperoleh dari tanaman jarak pagar yang berasal dari daerah sekitar kampus Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Getah diambil dengan mematahkan tangkai daun, lalu getah yang keluar ditampung ke dalam botol steril.

Formula standar krim yang digunakan berdasarkan fase (M/A) (Anief, 2008): Bahan-bahan yang berfase air (*triethanolamini*, akuades, *propylene glycol* dan nipagin) dipisahkan dengan bahan-bahan yang berfase minyak (asam stearat, *cerae albi* dan *vaselini albi*). Fase air dilarutkan dengan pemanasan menggunakan *hot plate*. Sedangkan fase minyak, dilebur dengan penangas air dengan suhu 70°-75° C. Setelah semuanya melarut, fase air ditambahkan perlahan-lahan ke dalam lumpang panas yang berisi fase minyak selanjutnya diaduk dengan kecepatan konstan hingga terbentuk masa krim. Getah jarak pagar yang sudah ditimbang dicampurkan ke dalam basis krim sedikit demi sedikit hingga homogen.

Sebelum perlakuan, daerah punggung mencit dicukur bulunya menggunakan *scalpel* renz dengan diameter pencukuran sekitar 4 cm. Pada kulit mencit area pembuatan luka sayat dianastesi lokal dengan Emla 5%®. Luka sayat dilakukan dengan menggunakan *scalpel* renz pada punggung mencit sepanjang 2 cm untuk masing-masing mencit.

Pengambilan sampel kulit dilakukan pada hari ke-10, setelah mencit sebelumnya di *euthanasi* dengan menggunakan larutan eter dosis berlebih secara perinhalasi. Daerah punggung yang akan diambil kulitnya dibersihkan dari bulu yang mulai tumbuh kembali, sampel kulit diambil sepanjang 1-1,5 cm². Kulit yang diperoleh kemudian di fiksasi dengan larutan *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10% dibiarkan pada suhu kamar selama ±48 jam (Febram dkk., 2010).

Sampel yang telah difiksasi dalam larutan NBF 10% dimasukkan ke dalam *tissue basket* serta diberi label. Sampel jaringan didehidrasi dengan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, dan 95%) dan alkohol absolut (I, II) masing-masing selama 2 jam. Selanjutnya *clearing*, yaitu dengan

memasukkan sampel ke dalam silol (I, II dan III) masing-masing selama 1 jam. Setelah itu dilanjutkan dengan infiltrasi di dalam parafin I, II, III pada suhu 60°C masing-masing selama 1 jam. Kemudian sampel ditanam (*embedding*) dalam parafin dan *blocking* jaringan. Blok jaringan disayat menggunakan mikrotom dengan ketebalan 5µm dan diletakkan digelas objek yang telah dilapisi bahan perekat.

Prosedur pewarnaan HE mengacu pada metode Kiernan (1990). Pewarnaan jaringan diawali dengan proses penghilangan parafin (*deparafinisasi*) menggunakan silol sebanyak tiga kali pengulangan, masing-masing selama 2 menit, dilanjutkan dengan pemasukan air kembali ke dalam jaringan (*rehidrasi*) menggunakan larutan alkohol dengan konsentrasi menurun (*absolut*, 95%, 90%, 80%, dan 70%), masing-masing selama 5 menit, kemudian bilas dengan air mengalir selama 10 menit. Selanjutnya jaringan diwarnai dengan pewarnaan hematoksin selama 5 menit dan dibilas kembali dengan air mengalir selama 10 menit. Lalu jaringan diwarnai dengan pewarnaan eosin selama 2 menit dan diikuti dengan menggunakan larutan alkohol bertingkat, *clearing* dengan silol, dan diakhiri dengan penutupan *slide* jaringan dengan kaca penutup (*proses mounting*) dengan menggunakan bahan perekat entelan.

Parameter yang di lihat pada pengamatan histopatologi adalah sel fibroblas dan kepadatan kolagen menggunakan metode skoring. Skoring sel fibroblas yaitu skor 1= Jaringan ikat sedikit dan jarang; skor 2= Jaringan ikat sedikit tetapi sudah mengumpul; skor 3= Jaringan ikat sudah padat; skor 4= Jaringan ikat padat dan kompak; skor 0= Hewan mati (Febram dkk., 2010). Skoring kepadatan kolagen yaitu skor 0= Tidak ada serabut kolagen; skor 1= Kepadatan serabut kolagen rendah; skor 2= Kepadatan serabut kolagen sedang;

skor 3= Kepadatan serabut kolagen rapat;
skor 4= Kepadatan serabut kolagen sangat
rapat (Rizka dkk., 2013).

Data hasil penelitian dianalisis dengan
menggunakan analisis varian (ANOVA).
Jika hasil ANOVA menunjukkan ada
pengaruh perlakuan, maka analisis
dilanjutkan menggunakan uji Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. A. Foto histopatologi kulit mencit kelompok (P1) pemberian basis krim sel-sel fibroblas banyak (tanda panah) B. Foto histopatologi kulit mencit kelompok (P2) pemberian krim sulfadiazin 0,1% sel-sel fibroblas banyak (tanda panah). C. Foto histopatologi kulit mencit kelompok (P3) pemberian krim getah jarak 10% sel-sel fibroblas sedikit (tanda panah) (HE, 400x).

Berdasarkan uji analisis varian (ANOVA) rancangan acak lengkap pola searah menunjukkan pengaruh nyata ($P < 0,05$) pada masing-masing kelompok perlakuan terhadap sel-sel fibroblast. Hasil uji Duncan menunjukkan adanya perbedaan nyata ($P < 0,05$). Pada kelompok (P3) pemberian krim getah jarak pagar 10%

Sel Fibroblas

Berdasarkan pengamatan histopatologi pada hari ke-10, pemberian basis krim (P1) pada daerah luka terlihat sel-sel fibroblas lebih banyak dibandingkan pada pemberian krim sulfadiazin 0,1% (P2) dan pemberian krim sulfadiazin 0,1% (P2) lebih sedikit dibandingkan pemberian krim getah jarak pagar 10% (P3) (Gambar 1).

berbeda nyata dengan kelompok (P1) pemberian basis krim dan tidak berbeda nyata dengan kelompok (P2) pemberian krim sulfadiazin 0,1% (Tabel 1). Berdasarkan hasil uji duncan kelompok (P3) pemberian krim getah jarak 10% dapat menurunkan jumlah sel-sel fibroblas (Tabel 1).

Tabel 1. Rata-rata ($\pm$ SD) sel fibroblas pada fase maturasi penyembuhan luka sayat kulit mencit (*Mus musculus*).

Kelompok perlakuan	Rata-rata sel fibroblas
P1	$1,71 \pm 0,15^a$
P2	$1,53 \pm 0,26^b$
P3	$1,49 \pm 0,22^b$

Keterangan : Huruf superscript berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan nyata ($P < 0,05$)

P1 : Kelompok perlakuan 1 pemberian basis krim

P2 : Kelompok perlakuan 2 pemberian krim sulfadiazin 0,1%

P3 : Kelompok perlakuan 3 pemberian krim getah jarak pagar 10%

Pada jarak pagar terdapat senyawa flavonoid, aktivitas flavonoid berguna dalam meningkatkan jumlah fibroblas (Sumartiningih, 2009). Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan luka yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan (Sumbayak, 2016). Setelah terjadi luka, fibroblas akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berkembang (proliferasi) serta mengeluarkan substansi kolagen yang berperan dalam rekontruksi jaringan baru (Shukla dkk., 1999).

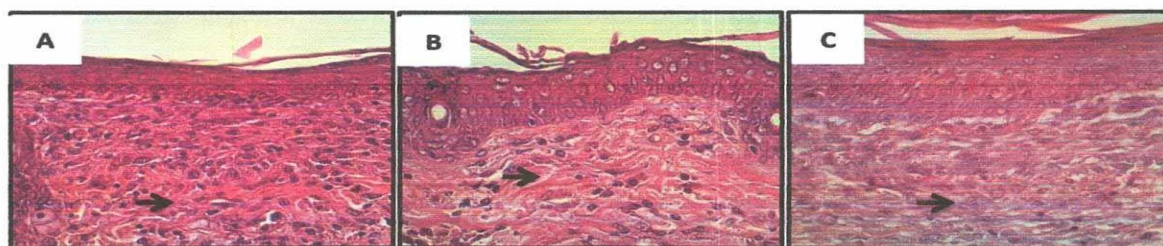
Pada saat memasuki fase maturasi jumlah fibroblas akan semakin berkurang, fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi, serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut (Pradipta, 2010). Semakin sempurna penyembuhan suatu luka, maka semakin sedikit jumlah fibroblasnya, karena adanya fibroblas menunjukkan masih

terjadinya proses penyembuhan luka (Junquiera, 2007). Luka yang diobati dengan getah jarak membentuk jaringan granulasi sehingga permukaan luka yang telah sembuh terbentuk sempurna seperti semula (Jasmadi dkk., 2016).

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa pemberian krim getah jarak 10% merupakan yang paling efektif dengan kepadatan fibroblas yang sedikit dan jarang. Keadaan ini menunjukkan bahwa pemberian krim getah jarak pagar 10% dapat mempercepat proses fase maturasi penyembuhan luka sayat kulit mencit.

Kepadatan Kolagen

Berdasarkan pengamatan histopatologi pada hari ke-10, pemberian krim getah jarak pagar 10% (P3) pada daerah luka terlihat kepadatan kolagen lebih padat dibandingkan pada pemberian krim sulfadiazin 0,1% (P2). Pada pemberian (P2) krim sulfadiazin 0,1% kepadatan kolagen lebih padat dibandingkan pemberian (P1) basis krim (Gambar 2).



Gambar 2. A. Foto histopatologi kulit mencit kelompok P1 pemberian basis krim, kolagen rendah (tanda panah). B. Foto histopatologi kulit mencit kelompok pemberian krim sulfadiazin 0,1% P2 kolagen sedang (tanda panah). C. Foto histopatologi kulit mencit kelompok P3 pemberian krim getah jarak 10% kolagen rapat (tanda panah)(HE, 400x)

Berdasarkan uji analisis varian (ANOVA) rancangan acak lengkap pola searah menunjukkan pengaruh sangat nyata ($P < 0,01$) pada masing-masing kelompok perlakuan terhadap kepatan kolagen (Lampiran 5). Hasil uji Duncan menunjukkan adanya perbedaan nyata

($P < 0,01$). Pada kelompok (P1) pemberian basis krim berbeda nyata dengan kelompok (P2) pemberian krim sulfadiazin 0,1%. Kelompok (P2) pemberian krim sulfadiazin 0,1% berbeda nyata dengan kelompok (P3) pemberian krim getah jarak pagar 10%. Kelompok (P3) pemberian krim getah jarak

10% berbeda nyata dengan kelompok (P1) pemberian basis krim. Berdasarkan hasil uji duncan dapat diketahui bahwa kelompok

(P3) krim getah jarak 10% dapat meningkatkan kepadatan kolagen (Tabel 2)

Tabel 2. Rata-rata ($\pm$ SD) kepadatan kolagen pada fase maturasi penyembuhan luka sayat kulit mencit (*Mus musculus*).

Kelompok perlakuan	Rata-rata kepadatan kolagen
P1	$1,53 \pm 0,20^a$
P2	$1,74 \pm 0,15^b$
P3	$1,98 \pm 0,13^c$

Keterangan : Huruf superscript berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan sangat nyata ($P < 0,01$)

P1 : Kelompok perlakuan 1 pemberian basis krim

P2 : Kelompok perlakuan 2 pemberian krim sulfadiazin 0,1%

P3 : Kelompok perlakuan 3 pemberian krim getah jarak pagar 10%

Pada saat jaringan mengalami kerusakan karena luka, kolagen dibutuhkan untuk memperbaiki kerusakan dan mengembalikan struktur dan fungsi anatomi. Jika kolagen terlalu banyak berkumpul pada daerah luka, struktur anatomi normal akan hilang, fungsi akan terganggu dan terjadi fibrosis kolagen maka daerah luka akan mudah rapuh dan pecah (Leong dan Philips, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa kepadatan kolagen pada pemberian krim getah jarak pagar 10% merupakan paling efektif di bandingkan dengan basis krim dan sulfadiazin 0,1%. Keadaan ini menunjukkan bahwa pemberian krim getah jarak pagar 10% dapat mempercepat proses fase maturasi penyembuhan luka sayat kulit mencit. Karena kandungan saponin pada getah jarak pagar dapat memacu pertumbuhan kolagen (Igbinsola dkk., 2009). Kolagen sangat berperan penting pada setiap penyembuhan luka (Rizka dkk., 2013). Proses *remodeling* kolagen pada fase maturasi tergantung pada berlangsungnya sintesis kolagen dan degradasi kolagen (Novriansyah, 2008). Dalam keadaan seimbang antara sintesis dan degradasi kolagen akan terbentuk produk

parut normal sehingga permukaan luka terbentuk tertutup sempurna. Pada keadaan terganggu keseimbangan tersebut akan terbentuk parut abnormal berupa parut *hypertrophic* atau keloid (Mainur dkk., 2015).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian krim getah jarak pagar 10% selama 10 hari menurunkan jumlah sel-sel fibroblas dan meningkatkan jumlah kolagen sehingga dapat mempercepat proses fase maturasi penyembuhan luka sayat kulit mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 2008. *Ilmu Meracik Obat*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Baroroh, D.B. 2011. Konsep Luka. *Basic Nursing Department*. PSIK FIKES UMM. Malang.
- Febtram, B.I., Wientarsih, dan B. Pontjo. 2010. Aktivitas Sediaan Salep Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon (*Musa paradisiaca var sapientum*) dalam Proses Persembuhan Luka pada Mencit (*Mus musculus albinus*). *Majalah Obat Tradisional*. Institut Pertanian Bogor. 15(3): 121.
- Heller, J. 1996. *Physic Nut Jatropa curcas L.* <http://www.ipgri.cgiar.org>. 16 Desember 2017.

- Hernani, 2011. Pengembangan Biofarmaka sebagai Obat Herbal untuk Kesehatan. *Buletin Teknologi Pasca Panen*. 7(1): 1-55
- Hogiono dan Dogi. 1994. Peningkatan Nilai Tambah Tanaman Hortikultura yang Berpotensi Sebagai Bahan Dasar Sintesis Obat-Obatan Steroid. Tesis. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Igbinsola, O. O., E. O. Igbinsola, dan O. A. Aiyegoro. 2009. Antimicrobial Activity and Phytochemical Screening of Stem Bark Extracts from *Jatropha Curcas* (Linn). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3(2): 58-62.
- Jasmadi, R., M.N. Salim, A. Haris, S. Aisyah, T. Armansyah dan Amiruddin. 2016. Efektivitas Salep Getah Jarak Pagar 10% (*Jathropa curcas* Linn.) dan Gentamisin 0,1% terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Medika Veterinaria*. 10(2): 120-122
- Junqueira, L.C. 2007. *Persiapan Jaringan untuk Pemeriksaan Mikroskopik*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Kiernan, J.A. 1990. *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice*. Edisi 2. Pergamon Press. Oxford.
- Kozier, B., G. Erb, K. Blais dan Wilkinson. 1995. Fundamentals of nursing – concepts, process and practice. Edisi 4. Addison-Wesley. California
- Leong, M. dan L.G. Philips. 2012. *Wound Healing Textbook of Surgery*. Edisi 19. Elsevier Saunders. Amsterdam.
- Mainur, L., Harmayetty dan D. Yasmara. 2015. Ekstrak Lidah Buaya Topikal Pengaruh Pada Konsistensi Skar Hipertrofik Paska Luka Bakar. *Artikel*. Fakultas Keperawatan, Universitas Airlangga. Surabaya.
- Moenadjat, Y. 2003. *Luka Bakar, Pengetahuan Klinik Praktis*. Edisi 2. Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Morison, M.J. 2004. *Manajemen Luka*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Novriansyah, R. 2008. Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang di Balut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari. Tesis. Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Bedah, Universitas Diponegoro. Semarang.
- Perdanakusuma, D.S. 2007. Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga. Surabaya.
- Prasetyono, T. O. H. 2009. General Concept of Wound Healing, Revised. *Journal Med J Indones*. 18(3): 206-214
- Prihandana, R. dan R. Hendroko. 2006. *Petunjuk Budi Daya Jarak Pagar*. PT Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Puspitasari, R., Sunyoto dan M. Arrosyid. 2016. Uji Efektivitas Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Vera L.*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit Jantan (*Mus Musculus*) Galur Swiis. *Journal Of Pharmacy Science*. 3(1): 1-7.
- Putri, S.A., N. Sutadipura, dan T. Roekmantara. 2015. Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata [Lam]Pers*) terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Prosiding*. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Bandung.
- Rizka, A., X. S. Budiprman dan D. Fauziah. 2013. Kepadatan Kolagen Tipe I pada Luka Operasi Tikus Wistar yang Mengalami Anemia karena Pendarahan Akut. *Media Journal of Emergency*. 1(2): 1-12.
- Sajali, M. 2013. Efikasi Salep Getah Jarak Pagar (*Jatropha curcas*, L.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala. Banda Aceh.
- Shukla A., A.M Rasik, G.K Jain dan R. Shankar. 1999. In Vitro and In Vivo Wound Healing Activity of Asiaticoside Isolated from *Cantella Asiatica*. *Journal of Ethnopharmacology*. 65(1): 1-11.
- Sjamsuhidajat, R. dan W.D. Jong. 1997. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. EGC, Jakarta.
- Sjamsuhidajat, R. dan W.D. Jong. 2004. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi 2. EGC, Jakarta.
- Staubman, R., M. Schubert, A. Hiernan dan T. Kartnig. 1997. *The Anti inflammatory Effect of Jatropha Curcas L. Prosiding*. Symposium. Nicaragua.
- Sukri, Z. 2013. Efikasi Salep Getah Jarak Pagar (*Jathropa curcal* Linn.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala. Banda Aceh.
- Sumartiningsih, S. 2009. Pengaruh Pemberian Binahong (*Anradera Cordifolia*) terhadap Sel Radang dan Sel Fibroblas pada Hematoma Regio Femoris Ventralis Rattus Norvegicus Strain Wistar Jantan. *Karya Ilmiah*. Program Pasca Sarjana, Univesritas Airlangga. Surabaya.
- Sumbayak, E. M. 2016. Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Artikel*. Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana. Jakarta.
- Sussman, C. dan Jensen, B.M. 1998. *Wound Care; A Collaborative Practice Manual for Physical Therapists and Nurses*. Aspen Publishers inc. Philadelphia.
- Sutedjo, U. 2004. *Pengembangan Kultur Tumbuhan Berkhasiat Obat*. Rineka Cipta. Jakarta.
- Syamsuni, H. 2005. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Wardiyah, S. 2015. Perbandingan Sifat Fisik Sediaan Krim, Gel, dan Salep yang Mengandung Etil P-Kencur (*Kaempferia Galangan Linn.*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Jakarta.