

The Effectiveness of *Jatropha* salve (*Jatropha curcas* L) in Inflammatory Phase of cutaneous wound healing in Mice (*Mus musculus*) Histopathologically

Indra Sitorus¹, M. Nur Salim², Nazaruddin², Dwinna Aliza², Denny Irmawati², Awaluddin², Cut Nila Thasmi³, Muslim Akmal⁴, Dian Masyitha^{4*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

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

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

*Corresponding author: dianmasyitha@unsyiah.ac.id

ABSTRACT

This study aims to determine the effectiveness of 10% Jatropha salve (Jatropha curcas L.) to inflammation reaction cutaneous wound healing in mice (Mus musculus) in the inflammatory phase. This experiment used 9 male mices, weighing 25-40 grams and age 2-3 months old, were divided into three treatment groups, each treatment consisting of three mices. The wound were made along 2 cms in the back area. Wound therapy was carried out twice a day for 3 days. Group KI was administered and given by yellow vaseline, KII was given 10% Jatropha salve, and KIII was given gentamicin salve. The parameters measured are the increase in the number infiltrations of inflammatory cells, neovascular, and re-epitelization. All quantitative data were measured using ANOVA and continued with Duncan Test, the qualitative data were presented descriptively by showing the results of observation under a microscope. The statistical test on the infiltrations of inflammatory cells and neovasculars parameter 10% Jatropha salve group significantly different ($P < 0.05$) compared to KI and KIII group. Histopatological observations indicated the 10% Jatropha salve could be reduce the infiltrations of inflammatory cells, increase neovasculars and re-epitelization percentage. According to the result can be concluded the 10% Jatropha salve can accelerate the inflammation phase cutaneous wound healing in mice.

Keywords: 10% jatropha salve, inflamation, neovaskular, wound healing.

PENDAHULUAN

Angka kejadian luka terbuka semakin hari semakin bertambah seiring dengan semakin kompleksnya aktivitas kita sehari-hari. Luka dapat didahului oleh adanya trauma. Banyak jenis trauma yang dapat dialami, misalnya trauma oleh benda tajam ataupun tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik maupun gigitan hewan yang keseluruhannya dapat menimbulkan luka. (Sjamsuhidayat dan Jong, 2004).

Proses penyembuhan luka khususnya luka sayat, merupakan salah satu hal penting dalam penanganan proses pascaoperasi ataupun trauma. Luka yang tidak ditangani dengan cepat dapat menyebabkan perdarahan, terjadinya kematian sel,

kontaminasi bakteri sehingga terjadi infeksi bahkan dapat menyebabkan hilangnya sebagian atau seluruh fungsi organ yang terkena luka. Setelah terjadi luka, akan memasuki tahapan penyembuhan luka (Yuhernita, 2015).

Secara fisiologis penyembuhan luka diawali dengan proses peradangan atau inflamasi yaitu suatu mekanisme pertahanan tubuh disebabkan adanya respons jaringan terhadap pengaruh-pengaruh merusak, baik bersifat lokal maupun yang masuk ke dalam tubuh (Korolkovas, 1988 dan Mutschler, 1991). Hasil terbaik dari reaksi peradangan dapat dicapai jika terjadi sedikit atau tidak ada sama sekali kerusakan jaringan di bawahnya. Sebaliknya jika jumlah jaringan yang dihancurkan cukup signifikan maka resolusi tidak terjadi (Price dan Wilson,

2005). Oleh karena itu proses peradangan yang berlebihan sebaiknya harus ditekan dengan memberikan obat yang bersifat antagonis atau anti radang (Lawler, 1992).

Seiring dengan berkembangnya teknologi di zaman sekarang maka sangat memungkinkan pengembangan obat-obatan dari bahan alam. Indonesia memiliki banyak keanekaragaman hayati yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Dahulu, masyarakat telah mempercayai bahwa dengan obat dari bahan alam mampu mengobati beberapa penyakit. Salah satu bahan alam yang dapat dijadikan sebagai obat tradisional adalah tanaman jarak pagar (Susilowati, 2014).

Pada tanaman jarak pagar memiliki getah yang diyakini masyarakat Indonesia dapat mempercepat penyembuhan luka, termasuk luka iris, serta mencegah infeksi (Ratnayani dkk., 2008), memecahkan pembengkakan (anti inflamasi) dan dapat juga digunakan sebagai obat batuk. Air getah dan daun jarak yang digiling dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus*, *Bacillus*, dan *Micrococcus* (Staubmann dkk., 1997). Dalam dunia kesehatan, diketahui getah jarak pagar mengandung flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antifungi, antiseptik, antiradang (Hogiono, 1994). Saponin yang dapat memacu pertumbuhan kolagen dalam proses penyembuhan serta jatrofin (mengandung alkaloid), yang diketahui ada manfaat dalam hal analgesik (Igbiosa dkk., 2009). Menurut Sukri (2013), salep getah jarak pagar 10% memiliki efektifitas paling baik pada penyembuhan luka sayat kulit mencit (*Mus musculus*).

Dari uraian di atas, efektifitas penggunaan getah dari tanaman jarak pagar sebagai obat terhadap luka sayat belum sepenuhnya didukung hasil penelitian yang jelas. Hal inilah yang mendasari dilakukan penelitian efektifitas penyembuhan luka sayat pada fase inflamasi dengan pemberian

salep getah jarak pagar (*Jatropha curcas*, Linn) 10% pada kulit mencit (*Mus musculus*).

MATERI DAN METODE

Tempat dan Waktu 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 di lakukan pada bulan Maret 2016.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang mencit, kawat, timbangan digital, scalpel, stopwatch, jangka sorong, saringan, lumpang, kamera digital, mikrotom (Leica RM2235), *tissue prosesor*, *staining jar*, mikroskop cahaya (Olympus BX41) yang dilengkapi dengan alat mikrofotografi (DP12), gelas objek, kaca penutup, wadah penyimpanan organ, inkubator 37°C.

Bahan yang digunakan adalah mencit jantan dengan umur sekitar 2-3 bulan dan berat badan sekitar 100-200 gram sebanyak 9 ekor, getah jarak pagar, vaselin, pelet, sabun, obat anestesi local kombinasi lidocain dan prilocain (*Emla* 5%), alkohol 70%, dan salep gentamicin 0,1%, eter, *Buffered Neutral Formalin* (BNF) 10%, NaCl fisiologis 0,9 %, parafin, bahan untuk perwarnaan seperti alkohol bertingkat (70, 80 %, 90 %, dan 95 %), silol, pewarna hematoksilin dan eosin, akuades, dan bahan perekat.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 3 kelompok

perlakuan, masing-masing perlakuan terdiri atas 3 ekor mencit. Perlakuan I sebagai kontrol, luka sayat dioleskan vaselin (KI); perlakuan II dioleskan salep getah jarak pagar 10% (KII); dan perlakuan III dioleskan gentamicin 0,1% (KIII). 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

Prosedur Penelitian

Pengambilan getah jarak pagar

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 tabung reaksi dan diaduk dengan pengaduk hingga homogen.

Pembuatan salep getah jarak pagar

Vaselin kuning 900 mg di panaskan lalu di aduk dan di campurkan getah jarak pagar 100 ml secara kontinyu sampai merata dan homogen (salep konsentrasi 10%). Salep di masukkan kedalam wadah yang tertutup rapat dan steril (Anonim, 2001).

Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan 9 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan yang sehat dengan umur 2,5–4 bulan dan berat 25-40 gram. Mencit tersebut di tempatkan di kandang individual, diadaptasi selama 1 minggu

Pembuatan luka sayat

Sebelum perlakuan, daerah punggung mencit bulunya dicukur dengan diameter sekitar 4 cm. Pada kulit mencit area pembuatan luka sayat dianastesi lokal

dengan Emla. Luka sayat dilakukan dengan menggunakan scalpel pada punggung mencit sepanjang 2 cm secara bergantian tiap ekor mencit. Pengambilan Sampel dilakukan pada hari ke 3 setelah mencit sebelumnya dieuthanasi dengan menggunakan larutan eter dosis berlebih secara perinhalasi. Daerah punggung yang akan diambil kulitnya dibersihkan dari bulu yang mulai tumbuh kembali, kulit digunting dengan ketebalan ± 3 mm sampai dengan *subcutan* dan sepanjang 1-1,5 cm². Kulit yang diperoleh kemudian difiksasi dengan larutan *Buffer Neutral Formalin* atau BNF 10% selama 24 jam (Febram dkk., 2010).

Pembuatan preparat histopatologi

Sampel yang telah difiksasi dalam larutan BNF 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 5 μ m dan diletakkan di gelas 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 hematoksilin 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 Entellan.

Parameter Penelitian

Parameter yang diamati adalah infiltrasi sel-sel leukosit (limfosit), neovaskularisasi dan epitelisasi pada fase inflamasi dalam hitungan hari yang ditentukan.

Analisis Penelitian

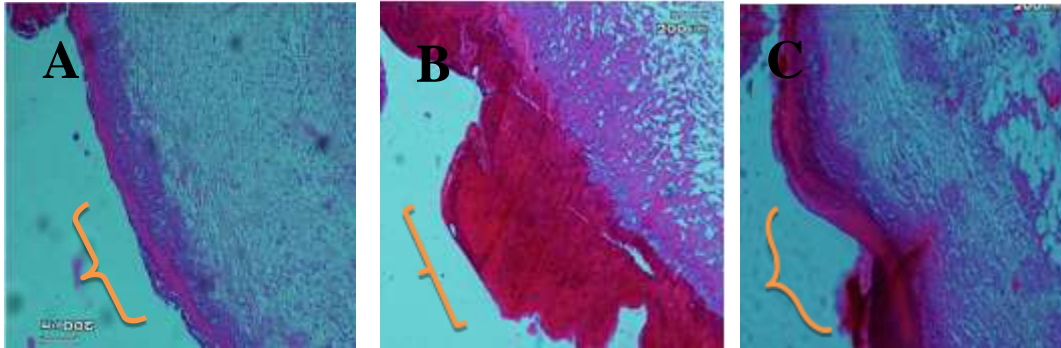
Data hasil penelitian dianalisis dengan

menggunakan analisis varian (ANAVA) rancangan acak lengkap pola searah dan perbandingan gambar. Jika hasil ANAVA menunjukkan ada pengaruh perlakuan, maka analisis dilanjutkan menggunakan uji Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penebalan Epitelisasi

Penebalan epitelisasi atau re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka untuk mengembalikan integritas kulit yang hilang. Perbedaan mencolok antara kelompok perlakuan KI, KII dan KIII. Pada KI yang diberi vaselin kuning terlihat epitelisasi jaringan sedikit dan tidak menebal, pada KII salep getah jarak 10% epitelisasi jaringan mulai banyak dan menebal di bandingkan KIII gentamicin 0,1% (Gambar 1).

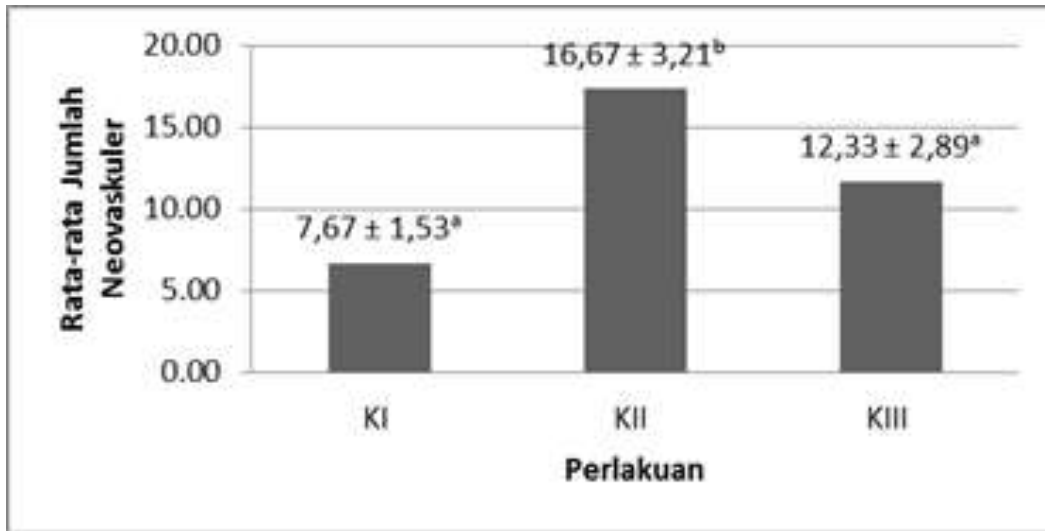


Gambar 1. Perbandingan ketebalan epitelisasi jaringan pada hari ke-3 pasca perlakuan.; A. Kelompok kontrol dengan vaselin kuning, B. Kelompok salep getah jarak pagar 10%, dan C. Kelompok gentamicin.

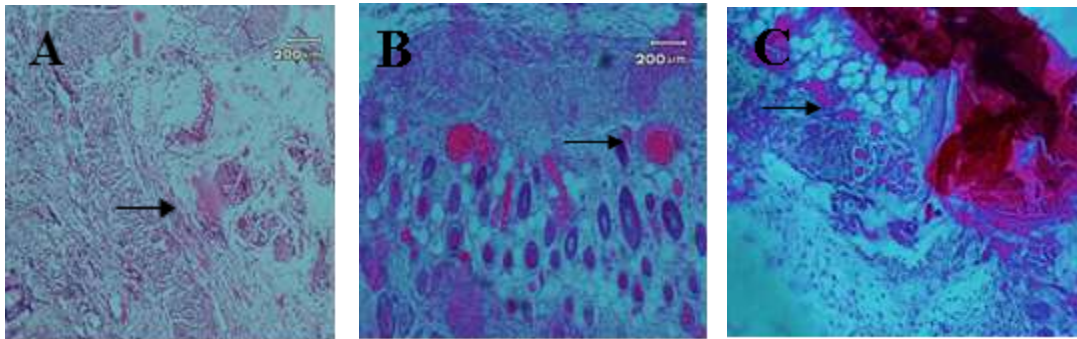
Neovaskuler

Rata - rata jumlah neovaskular pada pada semua kelompok pemberian vaselin kuning (KI), pemberian salep getah jarak pagar 10% (KII) dan perberian gentamicin

0,1% (KIII) berturut-turut adalah $7,67 \pm 1,53^a$, $16,67 \pm 3,21^b$ dan $12,33 \pm 2,89^a$ (Gambar 2). Gambaran mikroskopis neovaskularisasi (Gambar 3).



Gambar 2. Rata-rata (\pm SD) jumlah neovaskular fase inflamasi pada pemeriksaan mikroskopis; KI kelompok pemberian vaselin kuning; KII kelompok pemberian salep getah jarak pagar 10%; KIII kelompok pemberian gentamicin.

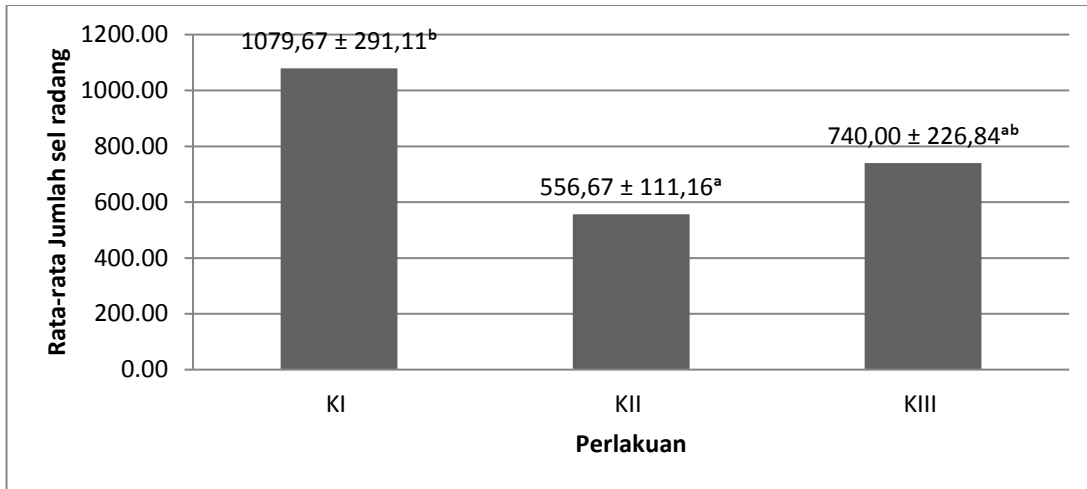


Gambar 3. Perbandingan neovaskular pada hari ke-3 pasca perlakuan, A. Kelompok vaselin kuning, sedikit neovaskular; B. Kelompok salep getah jarak pagar 10%, neovaskular mulai terlihat banyak dan menyebar; C. kelompok gentamicin, neovaskular terlihat mulai banyak. (Perbesaran 100X HE).

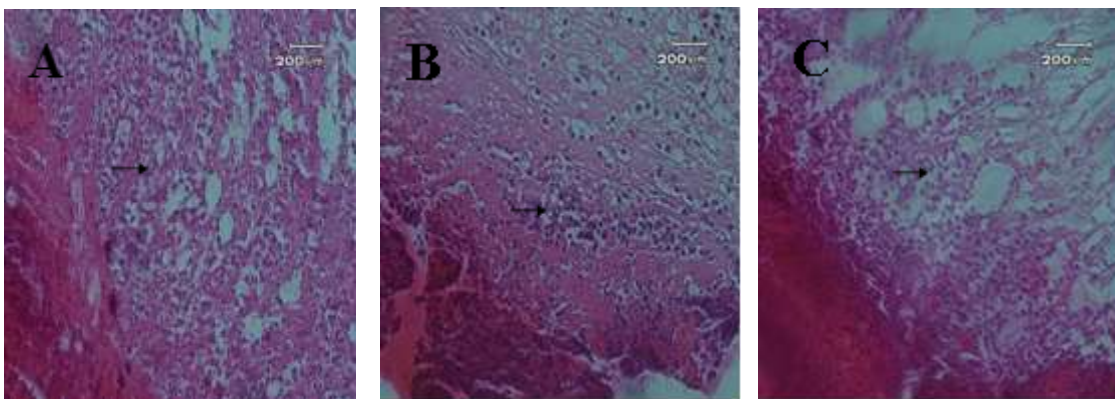
Berdasarkan uji statistik menunjukkan bahwa perlakuan pemberian vaselin kuning, salep getah jarak pagar 10% dan gentamicin berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap jumlah neovaskular. Hasil uji lanjutan Duncan, kelompok KII berbeda nyata dengan dengan KI dan KIII ($P < 0,05$), sedangkan kelompok KI dan KIII tidak berbeda nyata ($P > 0,05$).

Sel radang

Rata-rata jumlah sel radang pada pada semua kelompok pemberian vaselin kuning (KI), pemberian salep getah jarak pagar 10% (KII) dan pemberian gentamicin 0,1% (KIII) berturut-turut adalah, $1079,67 \pm 291,11^b$, $556,67 \pm 111,16^a$ dan $740,00 \pm 226,84^{ab}$ yang terlihat pada (Gambar 4) gambaran mikroskopis sel radang (Gambar 5).



Gambar 4. Rata-rata (\pm SD) jumlah sel radang fase inflamasi pada pemeriksaan mikroskopis; KI kelompok pemberian vaselin kuning; KII kelompok pemberian salep getah jarak pagar 10%; KIII kelompok pemberian gentamicin.



Gambar 5. Perbandingan sel radang pada hari ke-3 pasca perlakuan.; A. Kelompok vaselin kuning, sedikit neovaskular; B. Kelompok salep getah jarak pagar 10%, neovaskular mulai terlihat banyak dan menyebar C. kelompok gentamicin, neovaskular terlihat mulai banyak. (Perbesaran 100X HE).

Berdasarkan uji statistik menunjukkan bahwa pemberian vaselin, salep getah jarak pagar 10% dan gentamicin berpengaruh yang nyata ($P < 0,05$) terhadap jumlah sel radang. Hasil uji lanjutan Duncan, kelompok KI berbeda nyata dengan dengan KII ($P < 0,05$) dan tidak berbeda nyata dengan KIII ($P > 0,05$), sedangkan kelompok KII tidak berbeda nyata KIII ($P > 0,05$) dan berbeda nyata dengan KI ($P < 0,05$).

Setelah terjadi luka akan tumbuh pembuluh darah baru (neovaskular) dan juga

hiperemi sebagai fase normal, hal ini sesuai dengan pernyataan (Rosin, 1991) bahwa setelah terjadi luka akan terjadi proses fisiologis normal seperti peradangan, pada fase peradangan perubahan pertama yang terjadi pada proses peradangan adalah hiperemi, yaitu peningkatan jumlah pembuluh darah di daerah luka dan penambahan pembuluh darah baru (neovaskular), hal ini didukung oleh (Handayani, 2006) neovaskularisasi meliputi pertunasan atau pertumbuhan endotel ke

dalam jaringan sekitar yang mengalami perlukaan, migrasi distal dari endotel menghadap sumber angiogenik dengan mitosis proksimal, proliferasi sel endotel, pembentukan lumen (kanalisasi).

Keberadaan pembuluh darah memiliki peranan yang penting untuk memberikan asupan nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi. Selain itu, pembuluh darah juga mempunyai peranan untuk menghantarkan sel-sel radang hingga mendekati jaringan yang terluka hingga sel radang tersebut melakukan emigrasi. Tunas-tunas pembuluh darah ini muncul diikuti oleh migrasinya ke arah luka (Spector dan Spector, 1993).

Pada hasil uji statistik terlihat jumlah neovaskular memiliki jumlah yang banyak pada P2 dengan pemberian salep getah jarak pagar, ini dikarenakan di dalam getah jarak pagar terdapat kandungan senyawa fitokimia antara lain tanin, flavonoid, saponin, steroid, dan alkaloid (Akinpelu dkk., 2009). Kandungan senyawa yang mampu meningkatkan neovaskular adalah senyawa flavanoid, Menurut (Prihanti, 2008) bahwa flavonoid telah diketahui berfungsi sebagai vasodilatator yang dapat memperlancar aliran darah dan mempercepat pembentukan kapiler darah baru. Flavanoid membantu dalam proses vasodilatasi pembuluh darah dan pembentukan pembuluh darah baru untuk mempercepat reaksi inflamasi dan proses penyembuhan luka.

Qamariah (2014) mengatakan fase inflamasi juga memerlukan pembuluh darah dan respon seluler digunakan untuk mengangkat benda-benda asing dan jaringan mati. Suplai darah yang meningkat ke jaringan membawa bahan-bahan dan nutrisi yang diperlukan pada proses penyembuhan. Pada akhirnya daerah luka tampak merah dan sedikit bengkak. Selama sel berpindah leukosit (terutama neutrofil) berpindah ke daerah interstitial. Tempat ini ditempati oleh makrofag yang keluar dari monosit selama

kurang lebih 24 jam. Makrofag juga mengeluarkan faktor angiogenesis (AGF) yang merangsang pembentukan ujung epitel diakhir pembuluh darah. Makrofag dan AGF bersama-sama mempercepat proses penyembuhan. Respon inflamasi ini sangat penting bagi proses penyembuhan.

Di dalam getah jarak pagar juga mengandung saponin pada getah jarak yang juga dapat menghambat pertumbuhan mikroba (bakteriostatik) atau membunuh mikroba (bakteriosit) dengan cara berinteraksi dengan membran sterol. Saponin bekerja dengan cara merangsang pembentukan sel-sel baru, atau disebut *growth factor*. Sehingga menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah dan fibroblas, sehingga menimbulkan pertumbuhan seluler yang akhirnya memperbaiki dinding pembuluh darah yang rusak (Wardani, 2009).

Didalam getah jarak yang memiliki kandungan senyawa flavonoid berperan juga sebagai anti oksidan yang mampu membatasi jumlah radikal bebas dan β - sitosterol yang mampu mendukung fase inflamasi sehingga sel radang dapat mencapai jumlah maksimum didukung pernyataan (Rodiyah, 2011) pada fase inflamasi, flavonoid berperan membatasi radikal bebas seperti reactive oxygen species (ROS) sehingga tidak terjadi kerusakan jaringan yang berlebihan dan adanya, β - sitosterol yang membatasi jumlah prostasiklin dan Linoleic acid yang merupakan mediator pro inflamatori kuat yang menyebabkan akumulasi dari leukosit dan makrofag sehingga membantu mempercepat fase inflamasi.

Napanggala (2014) mengatakan aktivitas antiinflamasi flavonoid dilakukan melalui penghambatan siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan perlukaan, sehingga reaksi

inflamasi akan berlangsung lebih singkat dan kemampuan proliferasi dari TGF- β tidak terhambat mengakibatkan fase proliferasi dapat segera terjadi.

Selama masa akhir inflamasi makrofag akan muncul hingga masa pertumbuhan kolagen sesuai dengan pernyataan Titisanti (2005) bahwa flavonoid memiliki kemampuan imunomodulator yang mengaktifasi makrofag, makrofag akan muncul setelah memasuki masa akhir inflamasi hingga pertumbuhan kolagen.

Peningkatan makrofag sejalan dengan penebalan epitelisasi dan jaringan ikat, hal ini sesuai dengan (Vegad 1995). Bahwa peningkatan fibroblast, jaringan ikat dan epitelisasi dipengaruhi oleh peningkatan sel makrofag pada luka, karena sel makrofag menghasilkan faktor-faktor pertumbuhan, seperti platelet-derived growth factor (PDGF) fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), dan transforming growth factor- β (TGF- β). Faktor-faktor ini mempengaruhi proliferasi fibroblast dan pembuluh darah.

Pengobatan luka dengan pemberian salep gentamisin 0,1% merupakan hal yang umum dan sering dilakukan. Gentamisin 0,1% merupakan obat topikal yang banyak beredar dipasaran (Depkes, 2008) dan memiliki kandungan antibakterial yang baik untuk membantu mencegah infeksi sekunder pada daerah luka, (Arif, 2009) hal ini tidak mengakibatkan percepatan kesembuhan yang signifikan pada daerah luka.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa salep getah jarak pagar 10% dapat menurunkan infiltrasi sel radang lebih cepat, peningkatan jumlah neovaskular, dan meningkatkan penebalan epitelisasi di daerah luka pada fase inflamasi penyembuhan luka sayat pada mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinpelu, D.A., A. Olayinka, dan I.O. Athony. 2009. The bioactive potentials of two medicinal plants commonly used as folklore remedies among some tribes in west africa. *Afr. J. Biotechnol.* 8:1660-1664.
- Anonim, 2001. **Ilmu Resep Teori**. Depkes RI. Jakarta.
- Arif., M.Z. dan Muhartono. 2009. Perbandingan Tingkat Kesembuhan Luka Bakar dengan Pemberian Madu dan Pemberian Gentamisin Topikal pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). **Medical Journal of Lampung University (Majority)** ISSN 2337-3776
- Depkes RI. 2008. **Daftar Obat Esensial Nasional**. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Febram, 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**, 15(3): 121
- Handayani I. 2006. Aktivitas Sediaan Gel dari Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Barbadensis Miller*) untuk Proses Persembuhan Luka pada Mencit. **Skripsi**. Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Hogiono. 1994. Peningkatan Nilai Tambah Tanaman Hortikultura yang Berpotensi Sebagai Bahan Dasar Sintesis Obat-Obatan Steroid. **Skripsi**. Jurusan Biologi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Airlangga, Surabaya.
- Igbinosa, O.O., E.O. Igbinosa, and O.A. Aiyegoro .2009. Antimicrobial activity and phytochemical screening of steam bark extracts from *Jatropha curcas* (Linn). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 3 (2) : 058-062.
- Kiernan, J.A. 1990. **Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice**. 2nd ed. Pergamon Press, Oxford.
- Korolkovas, A.1988. **Essentials of Medicinal Chemistry**. A Wiley Interscience Publ. New York.
- Lawler, W., A. Ahmed, dan J.W. Hume .1992. **Buku Pintar Patologi Untuk Kedokteran Gigi**. Terjemahan Lilian Yuwono dari *Essensial Pathology For Dental Student* (1987). EGC. Jakarta.
- Mutschler, E. 1991. **Arzneimittelwirkungen**, Terjemahan: Dinamika obat oleh: Mathilda B. dan Anna S.R. ITB. Bandung.
- Napanggala, A. 2012. Effect of *Jatropha's* (*Jatropha curcas L.*) Sap Topically in The Level of Cuts Recovery on White Rats Sprague Dawley Strain. **Skripsi**. Medical Faculty of Lampung University. Lampung.
- Price, S.A. dan M.L. Wilson .2005. **Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit**. edisi 6 volume 2. EGC. Jakarta.

- Qamariah, S. 2014. Efektivitas Salep Ekstrak Batang Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli*) pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). **Skripsi**. Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Semarang.
- Ratnayani, K., N.M. A. D. Adhi, dan I G.A.M.A.S. Gitadewi. 2008. Penentuan Kadar Getah Jarak Pagar. **Jurnal Kimia**. 2(2):77-86.
- Rosin, R.D. 1991. Anastomoses. in **Short Practice of surgery**. CV Mann:R.C Russel (Ed) Chapman & Hall, London.
- Sjamsuhidajat, R. dan J, W, D. jong. 2004, **Buku Ajar Ilmu Bedah**. Ed ke-2, EGC, Jakarta.
- Spector, W.G. dan T.D Spector. 1980. **An Introduction to General Pathology**. 2nd ed. Churchill Livingstone. London.
- Staubmann,R, M. Schubert-Zsilavec, A. Hierman and T. Kartnig. 1997. The Antiinflammatory Effect of *Jatropha curcas* leaves. **Proceeding Symposium "Jatropha 97"**, Nicaragua.
- Sukri, Z. 2013. Efikasi Salap Getah Jarak Pagar (*Jatropha curcas*, Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit (*Mus Musculus*). **Skripsi**. Fakultas kedokteran Hewan , Universitas Syiah Kuala. Banda Aceh.
- Susilowati, A.B. 2014. Pengaruh Getah Tanaman Jarak Pagar (*Jatropha Curcas .L*) Terhadap Daya Hambat Bakteri *Staphylococcus aureu* Secara *In vitro*. **Skripsi**. Universitas Hasanuddin Fakultas kedokteran Gigi . Makassar.
- Titisanti, B. 2005. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rumpun mutiara (*Hedyotis corymbosa*) Dosis Bertingkat Terhadap Produksi NO Makrofag Mencit Balb/c. **Artikel Ilmiah**. Diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
- Vegad,J.L. 1995. **A Textbook of Veterinary General Pathology: Healing and Repair**. Vikas Publishing House Put, New Delhi.
- Wardani, L.P. 2009. Efek Penyembuhan Luka Bakar Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle linn*) pada Kulit Punggung Mencit. **Skripsi**. Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah, Surakarta.
- Yuhernita, 2015. Pengaruh Pemberian Gel dari Ekstrak Metanol Daun Jarak Tintir (*jatropha multifida* l) Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen dan Jumlah Angiogenesis dalam Proses Penyembuhan Luka. **Skripsi**. Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta.