

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH MAHKOTA DEWA (*PHALERIA MACROCARPA*) TERHADAP JUMLAH SEL NEUTROFIL LUKA INSISI PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Idola Perdana Sulistyoning Suharto

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kadiri

Email : idolaperdana@gmail.com

ABSTRACT

The research purpose was to analysis effect of giving mahkota dewa fruits (Phaleria macrocarpa) extract to the number of neutrophil cell in incision wound of white rats (Rattus norvegicus). The method was randomized posted-only control group design. There were 30 male rats (Rattus norvegicus) grouped on control and treatment group. Control group divided into three groups (KK1, KK2, KK3) and also treatment group divided into three groups (KP1, KP2, KP3). Control group just given CMC 1% peroral without mahkota dewa fruits extract, the treatment group given mahkota dewa fruits extract 22.5 mg/kg body weight. The data was analyzed by Kruskall Wallis test for neutrophils and then continued to Mann-Whitney U test. Based on Kruskall Wallis test, obtained result that there was a significant difference ($p < 0.05$) of neutrophil cell variable p value = 0.000 between control and treatment group. The conclusion of this research was giving mahkota dewa fruits (Phaleria macrocarpa) extract can reduce the number of neutrophils cell in incision wound of white rats (Rattus norvegicus).

Keywords : incision wound, mahkota dewa fruits (Phaleria macrocarpa) extract, neutrophil cell

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis efek pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah sel neutrofil luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Desain penelitian yang digunakan adalah *posted-only control group design*. Terdapat 30 tikus jantan yang dikelompokkan menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol dibagi menjadi tiga kelompok (KK1, KK2, KK3) dan kelompok perlakuan juga dibagi menjadi tiga (KP1, KP2, KP3). Kelompok kontrol hanya diberi CMC 1% peroral tanpa ekstrak daging buah mahkota dewa, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak daging buah mahkota dewa dengan dosis 22,5 mg/kg BB. Data dianalisis menggunakan uji *Kruskall Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Berdasarkan hasil uji *Kruskall Wallis* didapatkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan nilai $p = 0,000$ antara kelompok kontrol dan perlakuan. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat menurunkan jumlah sel neutrofil luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Kata kunci : luka insisi, ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), sel neutrofil

PENDAHULUAN

Luka adalah diskontinuitas dari suatu jaringan (Masir, 2012). Luka merupakan kerusakan pada struktur anatomi kulit yang menyebabkan terjadinya gangguan kulit (Moenadjat, 2003). Berdasarkan mekanisme cederanya, luka diklasifikasikan menjadi luka insisi, luka kontusio, luka laserasi, dan luka tusuk. Luka insisi adalah luka yang dibuat dengan potongan bersih menggunakan instrumen tajam. Sebagai contoh, luka yang dibuat oleh ahli bedah dalam setiap prosedur operasi (Smeltzer dan Bare, 2002).

Proses penyembuhan luka secara umum melalui tiga fase utama, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Douglas, 2003). Fase inflamasi ditandai dengan adanya aktivitas sel neutrofil dan makrofag. Aktivasi sel makrofag akan memicu pelepasan Inter Leukin-1 (IL-1) dan Tumor Necrosis Factor (TNF) (Guyton, 2012).

Luka insisi atau luka bedah operasi seringkali menimbulkan komplikasi infeksi. Infeksi luka operasi (Surgical Site Infection/SSI) merupakan hasil dari kontaminasi bakteri yang masuk saat operasi berlangsung atau setelah operasi. Data yang diperoleh dari National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) mengindikasikan bahwa infeksi luka operasi merupakan infeksi ketiga tersering yang terjadi di rumah sakit dengan sekitar

14-16% dari total pasien di rumah sakit mengalami infeksi luka operasi (Doherty, 2006). Akibat yang akan diperoleh dari kejadian SSI adalah peningkatan biaya pengobatan karena proses penyembuhan yang membutuhkan waktu lebih lama serta peningkatan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan pembedahan.

Perawatan luka yang tepat disertai dengan penggunaan antibiotika diperlukan untuk mempercepat penyembuhan luka. Tanaman obat pada masa kini semakin diminati sebagai terapi alternatif yang tidak kalah pentingnya dengan terapi medis dan memiliki efek samping yang ringan. Menurut Widjhati (2009) kandungan pada bahan alam umumnya bersifat seimbang dan saling menetralkan.

Salah satu jenis tanaman obat yang ada di Indonesia adalah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*). Mahkota dewa merupakan salah satu jenis tanaman yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat, karena harganya yang relatif murah, mudah didapat dan dibudidayakan serta memiliki berbagai khasiat bagi kesehatan (Dewoto dkk, 2006). Mahkota dewa telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai pengobatan tradisional, termasuk dimanfaatkan untuk penyembuhan luka (Maulina, 2012). Namun meskipun telah banyak dimanfaatkan untuk

penyembuhan luka oleh masyarakat, efek pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa terhadap sel neutrofil, sel fibroblast, dan epitelisasi (yang merupakan tanda dari fase inflamasi, proliferasi dan maturasi pada proses penyembuhan luka) pada luka insisi masih belum diteliti.

Berdasarkan literatur, diketahui bahwa zat aktif yang terkandung di dalam daun dan buah mahkota dewa antara lain adalah alkaloid, saponin, lignan (polifenol), minyak atsiri, dan flavonoid (Tina, 2007). Pada daging buah mahkota dewa mengandung senyawa flavonoid, saponin, polifenol dan alkaloid (Winarto, 2003). Saponin dan minyak atsiri berfungsi sebagai antibakteri sehingga dapat mempercepat netralisasi bahan asing (Parwata dan Dewi, 2008). Polifenol berfungsi sebagai antihistamin. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, memiliki hubungan sinergis dengan vitamin C (meningkatkan efektivitas vitamin C), mencegah keropos tulang, antibiotik dan sebagai antiinflamasi (Ahkam, 2008). Selain itu, senyawa flavonoid buah mahkota dewa juga berperan mengaktifkan makrofag (Aurelia, 2006).

Penelitian Lisdawati (2002) menunjukkan bahwa daging buah dan cangkang biji mahkota dewa mengandung beberapa senyawa seperti alkaloid, flavonoid, senyawa

polifenol dan tannin. Senyawa ini erat kaitannya dengan aktivitas antikanker dan antioksidan. Menurut penelitian Sumastuti (2003) dalam Harmanto (2005), ekstrak buah dan daun mahkota dewa dapat menghambat pertumbuhan sel kanker rahim (sel hela).

Penelitian yang dilakukan oleh Andriyani (2007) mengenai efek ekstrak etanol buah terhadap IL-1 β pada tikus arthritis yang diinduksi kolagen, dengan dosis 15 mg/kgbb, 22,5 mg/kgbb, dan 30 mg/kgbb terbukti dapat menghambat produksi IL-1 β . Berdasarkan penelitian tersebut, pada penelitian ini digunakan dosis 22,5 mg/kg bb.

Mengingat tingginya potensi yang dimiliki oleh buah mahkota dewa, maka akan sangat bermanfaat bagi masyarakat jika dilakukan penelitian eksperimental seputar manfaat buah mahkota dewa khususnya mengenai efek pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah sel neutrofil luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Tujuan penelitian ini untuk menganalisis efek pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah sel neutrofil luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE PENELITIAN

Subyek penelitian

Sampel penelitian adalah tikus putih strain wistar (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan.

Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel adalah *simple random sampling*

Alat penelitian

1. Alat untuk pemeliharaan tikus mencakup kandang tempat pemeliharaan, botol untuk tempat minum, tempat makanan.
2. Alat pembuatan luka insisi mencakup pisau cukur dan gagangnya, skalpel, penggaris dan spidol, kapas, kasa steril, perlak, sarung tangan bersih, plester, gunting, spuit 3 ml, dan bengkok.
3. Alat pembuatan ekstrak daging buah mahkota dewa mencakup timbangan, soxlet, RBF, hot plate, pipa pendingin, tabung erlenmeyer
4. Alat perawatan luka mencakup set perawatan luka steril, sarung tangan steril, *wound dressing*, bengkok, perlak, plester, kapas, gunting, dan kom.
5. Alat untuk pemberian ekstrak buah mahkota dewa peroral yaitu sonde
6. Alat untuk pembiusan dan pengambilan jaringan kulit mencakup alat suntik 1 ml, alat fiksasi dan deseksi hewan coba, botol kecil dengan tutup untuk fiksasi

jaringan, dan seperangkat alat bedah minor.

7. Alat untuk pembuatan sediaan histologis mencakup mikrotom, Object glass dan cover glass, cetakan dari logam yang berbentuk L untuk embedding, water bath, staining jar, mikroskop cahaya, dan alat pengukur mikrometer.

Desain penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*

Variabel

- Variabel bebas
Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*)
- Variabel tergantung
Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah jumlah sel neutrofil
- Variabel kendali
Variabel kendali dalam penelitian ini adalah usia dan jenis kelamin hewan coba, berat badan hewan coba, dan ukuran luka

Teknik pengambilan data

Tikus putih dipilih secara acak kemudian dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol merupakan kelompok tikus yang hanya diberikan pelarut CMC 1% peroral tanpa diberikan ekstrak daging buah mahkota dewa. Kelompok kontrol ini dibagi lagi

Jurnal Care Vol. 3, No. 3, Tahun 2015

menjadi tiga, yaitu kelompok KK 1 yang merupakan kelompok kontrol yang jaringannya diamati pada hari pertama, kemudian kelompok KK 2 yang merupakan kelompok kontrol yang jaringannya diamati pada hari kelima, dan selanjutnya adalah kelompok KK 3 yang merupakan kelompok kontrol yang jaringannya diamati pada hari kesepuluh.

Kelompok selanjutnya adalah kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan adalah kelompok tikus yang diberikan ekstrak daging buah mahkota dewa peroral. Kelompok perlakuan dibagi lagi menjadi tiga yaitu KP 1 yang merupakan kelompok perlakuan yang jaringannya diamati pada hari pertama, kemudian kelompok KP 2 yang merupakan kelompok perlakuan yang jaringannya diamati pada hari kelima, dan selanjutnya adalah kelompok KP 3 yang merupakan kelompok perlakuan yang jaringannya diamati pada hari kesepuluh.

Ekstrak daging buah mahkota dewa hanya diberikan pada kelompok perlakuan (KP 1, KP 2, dan KP 3). Pemberian ekstrak dilakukan secara oral, sekali setiap hari dengan dosis 22,5 mg/Kg BB. Ekstrak diberikan menggunakan sonde dengan volume 1 ml/100 gram BB serta dengan konsentrasi 0,225 gram%.

Pengambilan jaringan luka dilakukan dengan mengikutsertakan jaringan sehat hingga kedalaman otot pada hari ke – 1, 5, dan 10. Luka dieksisi kira-kira 0,5 cm dari tepi luka. Sampel jaringan luka diletakkan dan dibungkus menggunakan kertas saring yang diberi lubang-lubang kemudian di fiksasi dengan cara dimasukkan ke dalam formalin 10 % hingga minimal 4-5 hari, setelah itu dibuat sediaan histologis.

Pengumpulan data dilakukan dengan cara melihat sediaan histologi jaringan luka kulit tikus putih dibawah mikroskop cahaya. Luka dievaluasi mulai hari ke 1, 5, dan 10. Evaluasi dilakukan mulai hari pertama pasca pembuatan luka karena sejumlah besar neutrofil dari darah mulai menginvasi daerah yang meradang (Guyton, 2012). Evaluasi hari terakhir adalah hari ke 10 karena proses migrasi epitel dan fibroblas dalam resurfacing permukaan luka insisi pada tikus umumnya telah lengkap.

Analisis

Analisis data yang digunakan meliputi analisis deskriptif dan analisis inferensial. Analisis inferensial meliputi analisis normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov dan analisis homogenitas dengan uji Levene Test. Data yang berdistribusi normal dilanjutkan dengan uji Analisis of variance (Anova), yang apabila didapatkan perbedaan bermakna, maka untuk mengetahui beda antar perlakuan pada data berdistribusi normal dan variasi data antar kelompok homogen dilanjutkan dengan uji Least Significant Difference (LSD) dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$, sedang data yang berdistribusi tidak normal atau berdistribusi normal tetapi tidak homogen maka dilakukan uji Kruskal-Wallis yang apabila didapatkan perbedaan bermakna, maka untuk mengetahui beda antar perlakuan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney U dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

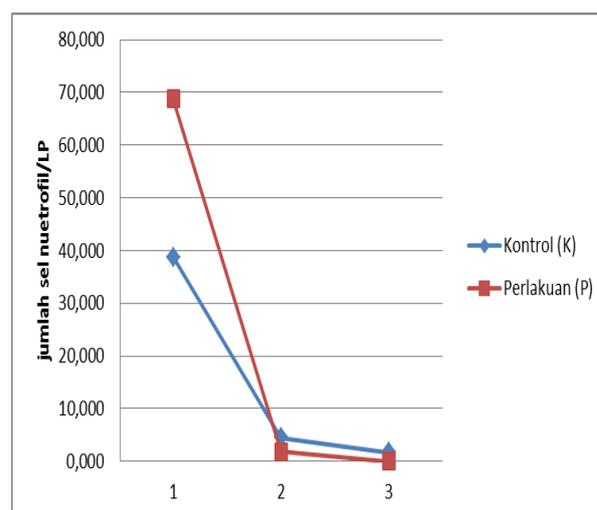
Data deskriptif dianalisis dari keenam kelompok, yaitu berupa sel neutrofil. Hasil analisis deskriptif berupa rerata dan simpangan baku sel neutrofil pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1 Rerata dan simpang baku sel neutrofil

Kelompok	n	Variabel
		Sel neutrofil (per lapang pandang)
KK 1	5	38,784 ± 21,68504
KK 2	5	4,534 ± 1,53282
KK 3	5	1,7 ± 1,30384
KP 1	5	68,734 ± 12,42291
KP 2	5	1,832 ± 1,32351
KP 3	5	0

Keterangan : KK1 : kelompok kontrol 1, KK2 : kelompok kontrol 2, KK3 : kelompok kontrol 3, KP1 : kelompok perlakuan 1, KP2 : kelompok perlakuan 2, KP 3 : kelompok perlakuan 3

Gambar 1 Grafik rerata sel neutrofil kelompok kontrol dan perlakuan



Berdasarkan gambar 1 dapat diketahui bahwa pada hari pertama jumlah sel neutrofil pada kedua kelompok sangat tinggi meskipun kelompok perlakuan memiliki jumlah yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Pada hari kelima, kedua kelompok mengalami penurunan jumlah sel neutrofil, dan pada kelompok perlakuan mengalami penurunan yang lebih drastis. Pada hari terakhir yaitu hari kesepuluh, kedua

kelompok tetap mengalami penurunan jumlah sel neutrofil, namun pada kelompok perlakuan sudah tidak dijumpai adanya neutrofil.

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah distribusi data penelitian mengikuti atau mendekati distribusi normal yang berbentuk kurva simetris dengan satu puncak (unimodal) dan untuk menentukan uji statistik selanjutnya yang akan digunakan (Budiarto, 2001). Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan Kolmogorov-Smirnov test karena jumlah sampelnya sama dengan 30 sampel. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa variabel sel neutrofil berdistribusi normal yaitu dengan nilai $p > 0,05$.

Uji homogenitas menggunakan uji Levene test . Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui apakah sampel pada penelitian ini memiliki kondisi awal yang sama pada semua kelompok sebelum perlakuan dan uji ini digunakan untuk menentukan uji statistik selanjutnya. Data pada variabel dikatakan memiliki varian yang homogen apabila nilai uji $p > 0,05$. Jika data homogen ($p > 0,05$) maka selanjutnya akan digunakan uji Anova, namun jika data tidak homogen ($p < 0,05$) maka digunakan uji Kruskal Wallis. Uji homogenitas pada sel neutrofil menunjukkan

bahwa data tidak homogen. Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2 Hasil uji homogenitas *Levene test*

Variabel	Levene statistik	df1	df2	P
Sel Neutrofil	15,878	5	24	0,000

Berdasarkan hasil uji homogenitas, data variabel sel neutrofil memiliki data yang tidak homogen sehingga dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Hasil uji *Kruskal Wallis* dapat dilihat pada tabel 3

Tabel 3 Hasil uji *Kruskal Wallis*

Variabel	N	df	p
Sel neutrofil	30	5	0,000 *

Keterangan : * = signifikan

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada sel neutrofil dengan nilai $p = 0,000$ antar kelompok kontrol dengan perlakuan.

Hasil uji *Kruskal Wallis* pada variabel sel neutrofil dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney U* untuk mengetahui perbedaan terkecil antar kelompok yang dapat dilihat pada tabel 4

Tabel 4 Hasil uji *Mann-Whitney* sel neutrofil dan epitelisasi

Variabel	Kelompok	p
Neutrofil	KK1 KP1	0,047*
	KK2 KP2	0,028*
	KK3 KP3	0,018*

Keterangan : KK1 : kelompok kontrol 1, KK2 : kelompok kontrol 2, KK3 : kelompok kontrol 3, KP1 : kelompok perlakuan 1, KP2 : kelompok perlakuan 2, KP 3 : kelompok perlakuan 3, *: signifikan

Hasil analisis menunjukkan bahwa pada variabel sel neutrofil terdapat perbedaan bermakna antara kelompok KK1 dengan KP1, KK2 dengan KP2 dan KK3 dengan KP3 dengan nilai $p < 0,05$.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada gambar 1 menunjukkan bahwa sel neutrofil pada kedua kelompok tinggi di awal penyembuhan (hari ke-1) yang kemudian terdapat kecenderungan penurunan secara drastis pada hari-hari selanjutnya. Kelompok perlakuan memiliki jumlah sel neutrofil yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol di hari pertama. Pada hari kelima, kedua kelompok mengalami penurunan jumlah sel neutrofil, dan pada kelompok perlakuan mengalami penurunan yang lebih drastis. Pada hari terakhir kedua kelompok tetap mengalami penurunan jumlah sel neutrofil, namun pada kelompok perlakuan sudah tidak ditemukan adanya sel neutrofil. Hal ini sesuai dengan mekanisme penyembuhan luka. Awalnya, jumlah neutrofil yang terbanyak karena merupakan fraksi terbesar di antara sel-sel darah putih perifer (Williamson & Harding, 2001). Jumlah sel neutrofil akan meningkat selama fase inflamasi yang berlangsung hingga 3-6 hari dan akan menurun seiring dengan berjalannya proses penyembuhan luka (Morison, 2004).

Hasil uji statistika Kruskal-Wallis pada variabel sel neutrofil menyatakan bahwa terdapat perbedaan jumlah sel neutrofil antara kelompok kontrol dan perlakuan pada tikus (*Rattus norvegicus*) dengan luka insisi. Selanjutnya pada hasil uji Mann-Whitney antara kelompok kontrol 1 dengan perlakuan 1, kelompok kontrol 2 dengan perlakuan 2, dan kelompok kontrol 3 dengan perlakuan 3, ketiganya menunjukkan hasil bahwa ada perbedaan signifikan jumlah sel neutrofil pada ketiga pasang kelompok tersebut dengan kelompok perlakuan memiliki penurunan sel neutrofil yang lebih drastis bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Dalam beberapa jam pertama setelah peradangan dimulai, sejumlah besar neutrofil dari darah mulai menginvasi daerah yang meradang (Guyton, 2012). Neutrofil membersihkan daerah peradangan dari agen infeksius dan toksik serta debris jaringan melalui mekanisme fagositik dan non fagositik (Sherwood, 2012). Adanya aktivitas neutrofil pada proses penyembuhan luka menandakan bahwa saat ini proses penyembuhan luka berada pada fase inflamasi (Morison, 2004).

Saat terjadi luka insisi, maka akan terjadi perlukaan pada membran sel. Perlukaan pada membran sel ini akan memicu metabolisme asam arakhidonat. Asam

arachidonat mengalami metabolisme pada jalur siklooksigenase sehingga membebaskan mediator inflamasi, yaitu prostaglandin. Prostaglandin akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah. Daging buah mahkota dewa memiliki beberapa zat aktif, diantaranya adalah flavonoid, saponin, dan minyak atsiri (Winarto, 2003). Flavonoid memiliki beberapa fungsi. Fungsi flavonoid salah satunya adalah sebagai antiinflamasi (Ahkam, 2008). Pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa akan menghambat aktivitas siklooksigenase sehingga menyebabkan penurunan pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin. Penurunan prostaglandin akan menurunkan inflamasi.

Senyawa flavonoid buah mahkota dewa juga berperan mengaktifkan makrofag (Aurelia, 2006). Makrofag akan mengeluarkan mediator inflamasi yang menyebabkan perlekatan leukosit (neutrofil dan makrofag) dengan dinding endotel pembuluh darah. Setelah terjadi perlekatan, neutrofil dan makrofag menembus dinding endotel tersebut dengan proses diapedesis melalui celah antar sel endotel. Neutrofil dan makrofag akan bergerak ke arah jaringan yang diserang oleh mikroba. Ketika sel neutrofil dan makrofag telah bertemu dengan mikroba penyebab kerusakan sel tersebut, ia akan memfagositnya. Dengan

adanya ekstrak buah mahkota dewa, maka aktivitas makrofag akan lebih meningkat. Makrofag akan menggantikan peran neutrofil dalam memfagosit debris dan bakteri serta memfagosit sisa neutrofil sehingga jumlah neutrofil menurun. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian yang berbunyi ekstrak daging buah mahkota dewa dapat menurunkan jumlah sel neutrofil pada fase proliferasi dan fase maturasi pada tikus (*Rattus norvegicus*) dengan luka insisi.

Pada fase inflamasi ini ekstrak daging buah mahkota dewa bekerja melalui dua proses yaitu penghambatan metabolisme asam arakhidonat pada jalur siklooksigenase dan melalui peningkatan aktivitas makrofag. Kedua proses tersebut akhirnya akan menurunkan proses inflamasi yang ditandai dengan adanya penurunan jumlah sel neutrofil. Hal ini menunjukkan bahwa fase yang lebih dipersingkat pada proses penyembuhan luka adalah fase inflamasi.

Dalam waktu 1-2 hari setelah luka, neutrofil yang tersisa difagosit oleh makrofag dan fase pertama (fase inflamasi) penyembuhan luka berakhir, sedangkan fase proliferasi dan pembentukan jaringan telah dan sedang berlangsung (Ferguson dan Leigh, 1998).

Senyawa flavonoid buah mahkota dewa berperan mengaktifkan makrofag.

Jurnal Care Vol. 3, No. 3, Tahun 2015

Peningkatan aktivasi makrofag akan meningkatkan sekresi Transforming Growth Factor – β (TGF- β) dan TGF- β ini merupakan sitokin yang penting dalam memicu migrasi dan proliferasi fibroblast, sehingga disarankan agar peneliti selanjutnya melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Transforming Growth Factor – β (TGF- β). Selain itu pada penelitian ini masih menggunakan dosis tunggal, sehingga disarankan untuk penelitian selanjutnya menggunakan dosis ganda.

REFERENSI

- Ahkam, M S. (2008). Obat alternatif: sarang semut penakluk penyakit maut. Diperoleh dari <http://www.sarangsemut.50webs.com/obat%20alternatif.htm>.
- Andriyani, Linda. 2007. Efek Ekstraksi Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Interleukin 1 B pada Tikus Arthritis yang Diinduksi Kolagen. Skripsi, Institut Teknologi Bandung, Bandung
- Aurelia. 2006. Pengaruh Pemberian Rebusan Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit Balb/c yang Diinfeksi *Salmonella typhimurium*. Karya Tulis Ilmiah, Universitas Diponegoro, Semarang
- Budiarto E. 2001. Biostatistika untuk Kedokteran dan Kesehatan Masyarakat. Jakarta : EGC
- Dewoto, dkk. 2006. Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) pada Kelinci dibandingkan Glibenclamid. Departemen Farmakologi FKUI
- Doherty G.M., 2006, Current Surgical Diagnosis & Treatment, Twelfth Edition, p.97-107, The McGraw -Hill Companies, United States.
- Douglas Mackay ND Alan L Miller ND. Nutritional Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review* 2003; 8(4) : 359-377
- Ferguson MWJ, Leigh IM. Wound healing. Dalam: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editor. *Textbook of Dermatology*. Edisi ke-6. London: Blackwell Science Ltd, 1998; 337-43.
- Guyton. 2012. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta : EGC
- Harmanto, Ning. 2005. Mengusir Kolesterol bersama Mahkota Dewa. Agromedia Pustaka: Jakarta
- Lisdawati, Vivi. 2002. Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Toksisitas, Efek Antioksidan Dan Efek Antikanker Berdasarkan Uji Penapisan Farmakologi. <http://mahkotadewaindonesia.com/?p=742>. Diakses tanggal 20 feb 2014 jam 8.46
- Masir, Okky. 2012. Pengaruh Cairan Kultur Filtrate Fibroblast (CFF) Terhadap Penyembuhan Luka; Penelitian eksperimental pada *Rattus Norvegicus* Galur Wistar. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>. Diakses tanggal 12 Februari 2014 pukul 8.19
- Maulina, Ismatul. 2012. Pemanfaatan Mahkota Dewa sebagai Tanaman

Jurnal Care Vol. 3, No. 3, Tahun 2015

- Obat.
<http://www.anneahira.com/obat-herbal-17668.htm>. Diakses tanggal 25 jam 09.40
- Winarto,W.P. 2003. Mahkota dewa: budi daya & pemanfaatan untuk obat. Penebar Swadaya: Jakarta
- Moenadjat, Yefta. 2003. Luka Bakar Pengetahuan Klinis dan Praktis. Balai Penerbit FKUI : Jakarta
- Morison, Moya J. 2004. Manajemen Luka. Jakarta : EGC
- Parwata, I M. Oka Adi, Dewi, P. Fanny Sastra. 2008. Isolasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiridari Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga* L..
http://ejournal.unud.ac.id/abstrak/vol%202%20no%202_6.pdf. Diakses tanggal 10 Februari. Pukul 15.42
- Sjamsuhidajat, R & Wim de Jong. 2010. Buku Ajar Ilmu Bedah, Edisi 3. Jakarta : EGC
- Smeltzer dan Bare. 2002. Keperawatan Medikal Bedah. Volume 1. EGC, Jakarta, hal. 119-120
- Tina, Rostinawati. 2007. Uji Aktivitas Hasil Penyarian Biji Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* [Scheff.] Terhadap Beberapa Mikroba Penyebab Infeksi Kulit.
http://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2009/02/uji_aktivitas_hasil_penyarian_biji_mahkota_dewa.pdf. Diakses Tanggal 28 Februari 2014. Pukul 07.15
- Widjhati, Rifatul. 2009. Efek Samping Obat Herbal.
<http://www.indospiritual.com>. Diakses tanggal 2 Februari 2014. Pukul 09.40
- Williamson D, Harding K. Wound healing. *Medicine International* 2001;1: 3-6.