

**POTENSI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI OBAT  
SPRAY UNTUK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus*  
Linnaeus, 1758) YANG DIINFEKSI *Pseudomonas aeruginosa***

**(Skripsi)**

**Oleh**

**MELGA FADILLAH PUTRI**

**2017061024**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

## ABSTRAK

### POTENSI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI OBAT SPRAY UNTUK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) YANG DIINFEKSI *Pseudomonas aeruginosa*

Oleh

MELGA FADILLAH PUTRI

Kulit menjadi organ pelindung utama bagi tubuh, sehingga jika kulit mengalami gangguan atau cedera akan berpengaruh terhadap integritas kulit. Luka dapat membuat rusak atau hilangnya sebagian jaringan pada tubuh. Salah satu bentuk luka yaitu luka sayat. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) positif mengandung alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin dan tanin serta mengandung vitamin C dan E. Salah satu bakteri yang dapat menginfeksi luka yaitu *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pepaya sebagai obat spray terhadap proses penyembuhan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2023-Januari 2024. Penelitian dilakukan dengan lima kali pengulangan dan setiap pengulangan terdapat lima ekor mencit yang terdiri dari kontrol negatif ( $K^-$ ) dengan diinfeksi bakteri dan tidak diberi intervensi, kontrol positif ( $K^+$ ) dengan diinfeksi bakteri dan diberi *povidone iodine* 10%, perlakuan 1 (P1) diinfeksi bakteri dan diberi ekstrak konsentrasi 30%, perlakuan 2 (P2) diinfeksi bakteri dan diberi ekstrak konsentrasi 60%, perlakuan 3 (P3) diinfeksi bakteri dan diberi ekstrak konsentrasi 90%. Pengamatan dilakukan selama 15 hari dengan pemberian spray 2 kali sehari (pukul 09.00 dan 15.00 WIB) dan pengamatan secara makroskopis pukul 08.30 WIB berdasarkan parameter penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema. Data penelitian dianalisis dengan uji *one way* ANOVA, dilanjutkan dengan uji duncan. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya berpotensi untuk menyembuhkan luka sayat mencit yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*, dan didapat hasil terbaik dari semua perlakuan yaitu pada perlakuan 3 dengan konsentrasi 90%.

Kata Kunci: *Carica papaya* L., *Mus musculus* (Linnaeus, 1758), Luka sayat, *Pseudomonas aeruginosa*.

**POTENSI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI OBAT  
SPRAY UNTUK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus*  
Linnaeus, 1758) YANG DIINFEKSI *Pseudomonas aeruginosa***

Oleh

*MELGA FADILLAH PUTRI*

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA SAINS

Pada

Jurusan Biologi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Lampung



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**Judul Skripsi** : **Potensi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.)  
Sebagai Obat Spray Untuk Penyembuhan Luka  
Sayat Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) Yang  
Diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa***

**Nama Mahasiswa** : **Melga Fadillah Putri**

**No. Pokok Mahasiswa** : 2017061024

**Program Studi** : Biologi Terapan

**Jurusan** : Biologi

**Fakultas** : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



1. **Komisi Pembimbing**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed.**  
NIP. 19590101 198703 1001

**Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc.**  
NIP. 19910521 201903 2020

2. **Ketua Jurusan Biologi FMIPA**

**Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.**  
NIP. 19830131 200812 1001

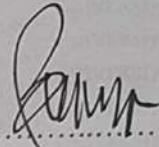


MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

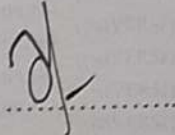
Ketua

: Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed. ....



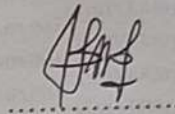
Sekretaris

: Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc. ....



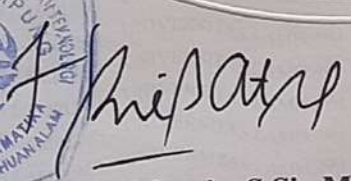
Penguji Utama

: Dr. Kusuma Handayani, M.Si. ....



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



  
Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.  
NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 10 Juni 2024

**SURAT PERNYATAAN  
KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Melga Fadillah Putri  
NPM: 2017061024

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain bukan hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila di kemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 10 Juni 2024  
Yang Menyatakan



Melga Fadillah Putri  
NPM. 2017061024

## RIWAYAT HIDUP



Penulis lahir di Natar pada tanggal 02 Januari 2002 dari pasangan Bapak Ramsi dan Ibu Yetna. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara. Penulis bertempat tinggal di Pasar Lama, Kec. Natar, Kab. Lampung Selatan, Lampung. Penulis bersekolah di SD Negeri 1 Natar. Kemudian, penulis melanjutkan ke sekolah menengah pertama di SMP Wiyata Karya Natar pada tahun 2013.

Setelah lulus dari sekolah menengah pertama, penulis melanjutkan sekolah di SMA Negeri 1 Natar pada tahun 2016 hingga lulus 2019. Lalu, penulis melanjutkan ke Perguruan Tinggi sebagai mahasiswa di Program Studi Biologi Terapan Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Unila, penulis pernah menjadi asisten praktikum Teknik Biomolekuler, Keterampilan Kerja Laboratorium, Biosistematik, Genetika. Penulis juga aktif dalam kegiatan Organisasi diantaranya Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila sebagai anggota bidang Ekspedisi pada tahun 2021, Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FMIPA Unila sebagai staf ahli Dinas Hubungan Internal dan Eksternal (HIE) pada tahun 2022, staf ahli Dinas Advokasi Kesejahteraan Mahasiswa (ADKESMA) pada tahun 2023, serta sebagai anggota pada kepanitiaan Pekan Konservasi Sumber Daya Alam (PKSDA) ke 26 tahun 2022, Sekretaris Pelaksana pada kepanitiaan Karya Wisata Ilmiah (KWI) ke 33 pada tahun 2022.

Pada tahun 2020, penulis pernah mengikuti kegiatan Karya Wisata Ilmiah (KWI) di Desa Natar, Kec. Natar, Kab. Lampung Selatan, Lampung. Pada tahun 2021 penulis mengikuti program MBKM yaitu Program Kurator Hayati (KH) di Fakultas Biologi UGM. Pada tahun 2023, penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Balai Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung pada tanggal 4 Januari 2023 sampai 12 Februari 2023 dengan judul **“Uji Kepekaan Bakteri dan Pola Resistensi Terhadap Antibiotik pada Sampel Sputum dari RS. Urip Sumoharjo di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung”**. Pada tahun 2023 juga, penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Bina Karya Baru, Kec. Putra Rumbia, Kab. Lampung Tengah. Prov. Lampung selama 40 hari pada 26 Juni 2023 sampai 4 Agustus 2023. Penulis menyusun skripsi dengan judul **“Potensi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Obat Spray untuk Penyembuhan Luka Sayat Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*”**.



## MOTTO

”In three words I can sum up Everything I’ve learned about life: it goes on”

**-Robert Frost-**

“jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu. Dan sesungguhnya yang demikian itu sungguh berat, kecuali bagi orang-orang yang khusyu.”

**-Al-Baqarah ayat 45-**

“Barang siapa yang mengerjakan kebaikan seberat zarah. Dia akan melihat (balasan)-nya.”

**-Al-Baqarah ayat 286-**

“No matter who you are, where you’re from, your skin colour, your gender identity: just speak yourself.”

**-김남준-**

“Ketika segalanya menjadi sulit, berhentilah sejenak dan lihat ke belakang, lihat seberapa jauh anda berjuang. Jangan lupa betapa berharganya itu.”

**-김태형-**

“Kesulitan dalam hidupmu merupakan bagian dari dirimu. Jadi, ayo maafkan dirimu sekarang. Perjalanan hidup kita masih panjang. Jangan menyerah.”

**-민윤기-**

## PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim. Allahuma sholi ala sayyidina Muhammad, wa'ala ali sayyidina Muhammad.

Dengan rasa syukur tak terhingga atas berkah dan rahmat Allah Yang Maha Kuasa, kupersembahkan skripsi ini yang ku kerjakan dengan sepenuh hati kepada:

Kedua orang tua,

**Bapak Ramsi dan Ibu Yetna**

tercinta yang senantiasa menyebutkan namaku dalam setiap do'a. yang cinta dan kasih sayangnya tak terbalas serta tak kenal lelah yang telah memberikan nasihat dan dukungan sehingga skripsi ini selesai dengan tepat waktu.

Diri sendiri,

**Melga Fadillah Putri**

Seorang anak perempuan yang memiliki mimpi yang tinggi, yang sudah bertahan hingga sejauh ini dalam menjalani proses hidup dan selama meraih pendidikan.

Dosen-dosen pembimbing dan pembahas,

**Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed., Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc., dan Dr. Kusuma Handayani, M.Si.,**

yang telah sepenuh hati membantu, mendukung serta memfasilitasi segala bentuk rangkaian dan proses dalam penelitian hingga terciptanya skripsi ini.

## SANWACANA

Dengan mengucapkan puji syukur kepada Allah SWT atas ridha, rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan proses penulisan skripsi ini dengan baik. Sholawat serta salam senantiasa kita haturkan kepada junjungan dari suri tauladan seluruh umat manusia, Nabi Muhammad SAW. Semoga kita menjadi umat yang mendapat pertolongan di hari akhir kelak.

Skripsi dengan **judul “POTENSI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI OBAT SPRAY UNTUK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) YANG DIINFEKSI *Pseudomonas aeruginosa*”** dibuat sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar sarjana sains (S.Si) di program studi Biologi Terapan, jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan dalam penyusunan skripsi ini. Dengan terselesaikannya skripsi ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
2. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
3. Ibu Gina Dania Pratami, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi S1 Biologi Terapan FMIPA Unila.

4. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed. selaku dosen pembimbing I penulis yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran dan arahan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc. selaku pembimbing II penulis yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran dan arahan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Dr. Kusuma Handayani, M.Si. selaku pembahas penulis yang telah sabar dan senantiasa dalam memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Ibu Rochmah Agustrina, Ph.D. selaku dosen Pembimbing Akademik yang selalu mengarahkan dalam menentukan keputusan-keputusan terbaik selama masa perkuliahan.
8. Kedua orang tua penulis, Bapak Ramsi dan Ibu Yetna serta adikku Ahmad Rifki yang telah memberikan kasih sayang, cinta, dukungan, nasihat, doa, motivasi serta kesabaran kepada penulis.
9. Bapak Ibu Dosen serta Staff yang tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis mengucapkan terimakasih atas bimbingan dan ilmu yang sudah diberikan kepada penulis selama melaksanakan studi di Jurusan Biologi.
10. Teman Penelitian Riska Nava Mutiara yang selalu saling membantu dan senantiasa memberikan semangat kepada penulis selama melaksanakan penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini.
11. Teman-teman Berisik, Khusnul Nur Afifah, Riska Amelia Dewi, Khofifatus Suryani Harahap dan Riska Nava Mutiara yang telah menghibur, memberikan dukungan, semangat, motivasi serta menemani penulis sejak awal perkuliahan.
12. Teman-teman Presidium BEM FMIPA 2022-2023 yang telah memberikan motivasi dan semangat kepada penulis.

13. Teman-teman KKN Desa Bina Karya Baru, Chintya Dien Pramesty S., Tazranisa Indy Irawan, Azmi Adha Nurhaniefah, Prisko Elmar Pasaribu, M. Aptarizq Eka P., Andri Romario Abednego yang telah memberikan pengalaman baru selama 40 hari, kisah baru dan menjadi bagian dalam pengabdian diri ini kepada masyarakat.
14. Seluruh teman-teman angkatan 2020 (S1 Biologi dan S1 Biologi Terapan) yang telah berjuang bersama hingga akhir.

Tentunya penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan di dalam penyusunan skripsi ini dan jauh dari kata kesempurnaan, tetapi sedikit harapan semoga karya ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, 10 Juni 2024  
Penulis,

*Melga Fadillah Putri*



## DAFTAR ISI

### Halaman

<b>ABSTRAK.....</b>	<b>ii</b>
<b>MOTTO.....</b>	<b>iii</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>SANWACANA.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>viii</b>
<b>I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>19</b>
1.1 Latar Belakang .....	19
1.2 Tujuan.....	4
1.3 Kerangka Pemikiran.....	4
1.4 Hipotesis.....	6
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Mencit ( <i>Mus musculus</i> Linnaeus, 1758) .....	7
2.1.1. Klasifikasi Mencit ( <i>Mus musculus</i> Linnaeus, 1758) .....	7
2.1.2. Morfologi Mencit ( <i>Mus musculus</i> Linnaeus, 1758).....	8
2.2 Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.) .....	9
2.2.1. Klasifikasi Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	9
2.2.2. Morfologi Tanaman Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	10
2.2.3. Senyawa Kimia pada Daun Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	11
2.3 Luka.....	13
2.3.1 Definisi.....	13

2.3.2	Klasifikasi Luka .....	14
2.3.3	Tahapan Penyembuhan Luka .....	16
2.3.4	Parameter penyembuhan/pengamatan luka secara makroskopis .....	18
2.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	19
2.4.1	Sifat Biologi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	37
2.4.2	Klasifikasi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	19
2.4.3	Morfologi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	19
2.4.4	Patogenesis <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	20
<b>III.</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>22</b>
3.1	Waktu dan Tempat .....	22
3.2	Alat dan Bahan .....	40
3.3	Metode Penelitian.....	41
3.4	Pelaksanaan Penelitian .....	24
3.4.1	Tahap Persiapan .....	24
3.4.2	Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya ( <i>Carica papaya</i> L.).....	24
3.4.3	Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	25
3.4.4	Pembuatan Obat Spray Daun Pepaya.....	25
3.4.5	Perlakuan Pada Mencit.....	26
3.5	Pengamatan .....	27
3.6	Analisis Data .....	28
3.7	Diagram Alir Penelitian .....	29
<b>IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>30</b>
4. 1	Hasil Penelitian .....	30
4.1.1	Perkembangan Panjang Penutupan Luka Sayat Mencit.....	48
4.1.2	Waktu Penyembuhan Luka Sayat .....	31
4.1.3	Pengamatan Kondisi Luka pada Edema (Bengkak).....	34
4.1.4	Pengamatan Kondisi Luka Pada Eritema (Kemerahan).....	35
4. 2	Pembahasan.....	36

4.2.1	Pengamatan Penutupan Panjang Luka Sayat .....	36
4.2.2	Pengamatan Waktu Penyembuhan Luka.....	41
4.2.3	Pengamatan Edema dan Eritema.....	44
<b>V.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>48</b>
5.1	Kesimpulan.....	48
5.2	Saran.....	48
	<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>49</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Morfologi Mencit.....	9
2. Bagian Tanaman Pepaya.....	11
3. Proses Penyembuhan Luka.....	16
4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	20

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Kelompok Perlakuan.....	23
2. Skor Nilai Edema dan Eritema.....	28
3. Rata-Rata Penutupan Panjang Luka Sayat Mencit.....	30
4. Rata-Rata Waktu Penyembuhan Luka Sayat Mencit.....	31
5. Hasil Pengamatan Luka Sayat .....	32
6. Rata-Rata Kondisi Luka Edema (Bengkak).....	34
7. Rata-Rata Kondisi Eritema (Kemerahan).....	35



## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Luka adalah suatu kerusakan bagian tubuh yang terjadi pada kulit berupa jaringan yang robek atau rusak oleh karena suatu sebab (Librianty, 2015). Luka didefinisikan sebagai terbukanya atau pecahnya jaringan kulit yang menyebabkan terganggunya fungsional jaringan hidup (Abeje *et al.*, 2022). Terdapat enam pembagian luka berdasarkan penyebabnya, yaitu luka lecet, luka sayat, luka tusuk, luka gigitan dan luka bakar (Oktaviani *et al.*, 2019). Kulit merupakan pelindung utama tubuh, sehingga ketika kulit terganggu atau rusak akan berpengaruh pada integritas kulit. Kerusakan kulit akan memicu peristiwa perbaikan (*homeostasis*) sesuai struktur dan fungsi secara normal (Azaria *et al.*, 2017). Luka sayat biasanya disebabkan oleh benda tajam seperti pisau dapur, kaca, seng dan pisau bedah pada proses operasi ditandai dengan tepi luka bergaris lurus dan beraturan (Wombeogo dan Kuubire, 2014). Meskipun pemulihannya cepat luka sayat ini harus segera ditangani untuk menghindari komplikasi yang dapat memperlama waktu penyembuhan.

Penyembuhan luka adalah suatu proses yang terkoordinasi antara faktor seluler, humoral dan unsur jaringan ikat. Respon tubuh pada penyembuhan luka umumnya dibagi atas beberapa fase yang masing-masing saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Kulit memiliki fungsi spesifik bagi tubuh,

yaitu fungsi protektif, sensorik, termoregulatorik, metabolik, dan sinyal seksual. Ketika kulit kehilangan kontinuitasnya, maka fungsi-fungsi tersebut tidak dapat berjalan seperti seharusnya (Mescher, 2012). Oleh karena itu, penanganan pada luka harus tepat dilakukan untuk mengurangi resiko terjadinya infeksi pada luka dan juga dapat mempercepat proses penyembuhan (Mustamu, 2020).

*Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri yang sering menjadi penyebab infeksi luka pada kulit, baik luka sayat, luka lecet dan luka bakar (Brooks *et al.*, 2014). Bakteri ini dapat menginfeksi bagian anggota tubuh yang tidak memiliki pertahanan normal, seperti kulit yang terluka (Qureshi, 2017). Bakteri ini menyebar melalui makanan, obat-obatan, peralatan medis atau kontak langsung melalui tangan tenaga medis, paramedis atau staf rumah sakit lainnya (Hasdiana, 2012). Infeksi-infeksi yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* sering dihubungkan dengan sistem imun penderita yang rendah seperti neutropenia yang merupakan kondisi yang terjadi pada seseorang memiliki jumlah neutrofil (sel darah putih) dalam darah rendah, luka bakar. (Gellatly dan Hancock, 2013).

Tumbuhan obat umumnya merupakan tumbuhan hutan yang sejak jaman nenek moyang telah menjadi tumbuhan pekarangan dan secara turun-temurun digunakan sebagai tumbuhan obat (Widiastomo *et al.*, 2012). Salah satu jenis tanaman yang sering digunakan yaitu pepaya (*Carica papaya* L). Salah satu bagian dari pepaya yang berkhasiat sebagai obat adalah daunnya. Daun pepaya banyak mengandung senyawa penting untuk tubuh, di antaranya vitamin C dan E, serta berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas hasil fagositosis neutrofil terhadap bakteri pada proses penyembuhan luka (Kastika dan Rahayu, 2018). Pada daun pepaya terdapat saponin yang merupakan senyawa yang dapat memicu pembentukan suatu kolagen dalam proses penyembuhan luka. Enzim papain merupakan salah satu bahan aktif yang diduga berperan dalam penyembuhan luka yang efektif karena memiliki efek antibakteri dan tergolong enzim proteolitik (Annisa *et al.*, 2018).

Januarsih (2010) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun pepaya 10% dalam vaselin dapat mempercepat regenerasi epidermis dan granulasi jaringan pada luka sayat kulit mencit dibandingkan gel solcoseryl yang telah dipakai oleh masyarakat luas untuk mempercepat penyembuhan luka. Hal tersebut disebabkan karena kandungan enzim papain, vitamin C dan E, serta beta karoten dalam daun pepaya sangat menguntungkan untuk proses penyembuhan luka. Studi eksperimental oleh (Tuntun, 2016) menemukan bahwa tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, papain, antraquinon, saponin, steroid, tannin, dan triterpenoid.

Kandungan tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) seperti flavonoid berperan untuk penyembuhan luka. Flavonoid mampu mengobati luka serta bertindak sebagai antimikroba yang dapat bertanggung jawab terhadap kontradiksi luka dan meningkatkan epitelisasi. Kandungan flavonoid dapat membantu mempercepat pertumbuhan kolagen (mensintesis kolagen) melalui peningkatan fibroblast dan pembentukan jaringan (Kastika dan Rahayu, 2018). Daun pepaya memiliki senyawa yang bersifat antibakteri seperti golongan flavonoid (*kaemferol* dan *miryctin*) dan terdapat golongan fenolik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada luka (Afifi, 2018). Metode spray yang digunakan pada penelitian ini memiliki kemampuan untuk meratakan ekstrak daun pepaya ke seluruh permukaan luka sayat, mudah digunakan untuk mengaplikasikan ekstrak daun pepaya, botol spray meminimalkan resiko kontaminasi karena tangan tidak perlu menyentuh permukaan botol spray. Berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian “Potensi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai Obat Spray untuk Penyembuhan Luka Sayat Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*”.

## 1.2 Tujuan

1. Untuk mengetahui efek ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai obat spray terhadap proses penyembuhan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* berdasarkan penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema.
2. Untuk mengetahui konsentrasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) yang efektif dalam menyembuhkan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*.

## 1.3 Kerangka Pemikiran

Kerusakan pada kulit terjadi karena kekerasan, zat kimia atau trauma benda tajam dapat menyebabkan luka. Pada luka sayat banyak terjadi karena benda-benda tajam. Luka sayat pada umumnya memiliki masa penyembuhan yang tidak lama, meskipun demikian jika luka tidak ditangani dengan tepat dan dibiarkan tanpa proses pengobatan dapat menyebabkan luka tersebut mengalami infeksi dan juga komplikasi. Kondisi luka yang dibiarkan terlalu lama dapat menyebabkan mikroorganisme tumbuh dengan mudah pada daerah luka dan dapat menyebabkan luka menjadi kronik. Infeksi pada luka sayat yang umum terjadi dikarenakan infeksi bakteri. Salah satu bakteri yang dapat menginfeksi luka adalah *Pseudomonas aeruginosa*. Oleh karena itu, penanganan luka sayat yang terinfeksi bakteri diperlukan pengobatan alternatif dari alam yang mengandung senyawa berperan penting dalam proses penyembuhan luka.

Salah satu tanaman yang digunakan sebagai pengobatan tradisional adalah daun pepaya. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) efektif untuk mencegah nekrotik, pengerasan permukaan luka, infeksi luka bakar, dan penebalan kulit. Bagian dari tanaman pepaya seperti daun dan buahnya, diketahui memiliki efektivitas dalam

penyembuhan luka. Daun pepaya berguna untuk mempercepat penyembuhan pada jaringan kulit yang terluka. Kandungan metabolit sekunder pada ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat dimanfaatkan menjadi antibakteri, dan antiinflamasi. Pada saat terjadi luka, terjadilah inflamasi yang menjadi respon tubuh terhadap suatu kerusakan jaringan dan juga infeksi. Saat terjadi inflamasi dalam beberapa kasus dapat menimbulkan efek yang kurang baik dan tidak nyaman, sehingga diperlukan adanya langkah tepat serta penyembuhan untuk menghilangkan rasa nyeri ataupun rasa sakit saat terjadinya luka. Sifat antiinflamasi pada ekstrak daun pepaya juga dapat memulihkan proses penyembuhan luka. Zat aktif antibakteri dalam daun pepaya telah diuji terhadap beberapa bakteri, secara *in vitro* diantaranya terhadap bakteri patogen yang menginfeksi dan merugikan manusia.

Adapun zat aktif yang berperan dalam penyembuhan luka diduga adalah enzim papain dan *chymopapain* yang berperan penting karena memiliki efektivitas antibakteri dan tergolong enzim proteolitik. Kandungan lainnya seperti flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida dan senyawa fenol dalam tanaman pepaya memiliki efektivitas antibakteri juga merupakan salah satu mekanisme penting dalam penyembuhan luka. Pada penelitian ini, pengamatan kondisi luka sayat pada mencit dilakukan mengamati parameter penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema. Setelah itu dilanjutkan dengan tublus data dan analisis.



#### 1.4 Hipotesis

1. Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai obat spray dapat meningkatkan proses penyembuhan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* berdasarkan penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema.
2. Perbedaan konsentrasi ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat digunakan sebagai obat spray yang efektif dalam menyembuhkan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa*.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758)

#### 2.1.1. Klasifikasi Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758)

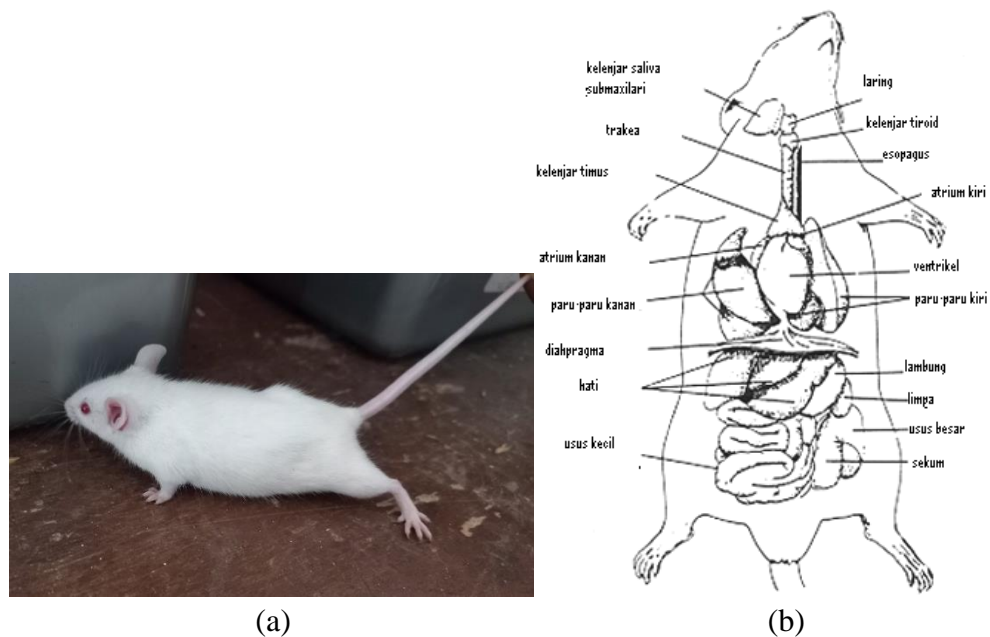
Tikus putih dan juga mencit termasuk ke dalam famili Muridae yang keduanya memiliki perbedaan dari genusnya. Genus dari tikus putih adalah *Rattus* dan spesiesnya *R. norvegicus*. Lalu, untuk mencit genusnya adalah *Mus* dan spesies *Mus musculus* L. Menurut Malole *et al.*, (1989), tikus putih dengan asal dari Asia Tengah sedangkan mencit di Indonesia adalah hasil *divergen* dari mencit di Asia Barat Daya (Suzuki *et al.*, 2013). Semua galur mencit di laboratorium adalah keturunan mencit liar setelah melalui sebuah peternakan selektif. Mencit adalah hewan poliestrus, karena dalam periode satu tahun terjadi siklus reproduksi yang berulang-ulang. Klasifikasi mencit menurut Robinson (1979 )

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Class	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Species	: <i>Mus musculus</i> Linnaeus, 1758

### 2.1.2. Morfologi Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758)

Mencit merupakan hewan yang termasuk dalam genus *Mus*, sub famili *murinae*, famili *muridae*, ordo *rodentia*. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar. Sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Mencit memiliki ukuran panjang 12-20 cm, pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Secara umum mencit memiliki karakteristik seperti hidung berbentuk kerucut terpotong, tekstur rambut lembut dan halus, tubuh silindris yang sedikit melebar ke arah belakang, berambut putih, mata bewarna merah, dan ekor bewarna merah muda (Nugroho, 2018). Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Di antara spesies-spesies hewan lainnya, mencit yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2014).

Mencit merupakan salah satu hewan yang ideal untuk penelitian biomedis dan studi kedokteran komparatif karena memiliki banyak kesamaan dengan manusia dalam hal anatomi dan fisiologi. Mencit termasuk golongan hewan *nocturnal*, karena lebih banyak melakukan kegiatan di malam hari (Bryda, 2013). Mencit merupakan hewan yang dapat hidup di berbagai tempat mudah beradaptasi, meskipun di lingkungan dingin ataupun panas. Mencit termasuk dalam golongan hewan poliestrus, di mana dalam satu tahun dapat terjadi siklus reproduksi yang berulang-ulang (Nugroho, 2018). Gambar mencit dan morfologi mencit dapat dilihat pada **Gambar 1**.



**Gambar 1.** (a) Mencit (Dokumentasi Pribadi), (b) Morfologi dan Anatomi Mencit (Kusumawati, 2014)

## 2.2 Pepaya (*Carica papaya* L.)

### 2.2.1. Klasifikasi Pepaya (*Carica papaya* L.)

Pepaya (*Carica papaya* L.) adalah salah satu tanaman yang berasal dari Amerika tropis. Penyebaran tanaman pepaya pusatnya berada di sekitar daerah Meksiko bagian Selatan dan Nikaragua bersama para pelayar bangsa Portugis di abad ke 16 (Solichah, 2011). Tanaman pepaya juga menyebar ke berbagai benua dan negara, diantaranya ke benua Afrika, Asia, dan India (Pratama, 2016). Penyebaran tanaman pepaya yang telah berkembang di seluruh kepulauan Indonesia menimbulkan beberapa nama daerah lokal, seperti kates (Jawa Tengah, Jawa Timur, Madura), betik (Palembang), pente (Aceh), panancane (Minangkabau), tela (Batak), gedang (Jawa Barat, Bali), pundi kayu (Lampung), asewa (Irian Jaya), dan tapaya (Ternate). Namun, nama umumnya

adalah pepaya (Cahyono, 2017). Daun pepaya mengandung senyawa-senyawa kimia yang bersifat antiseptik, antiinflamasi, antifungal dan antibakteri. Senyawa antibakteri yang terdapat dalam daun pepaya diantaranya tanin, alkaloid, flavonoid, terpenoid dan saponin (A'yun, 2015).

Kedudukan tanaman pepaya dalam taksonomi menurut Sujiprihati *et al* (2009) sebagai berikut:

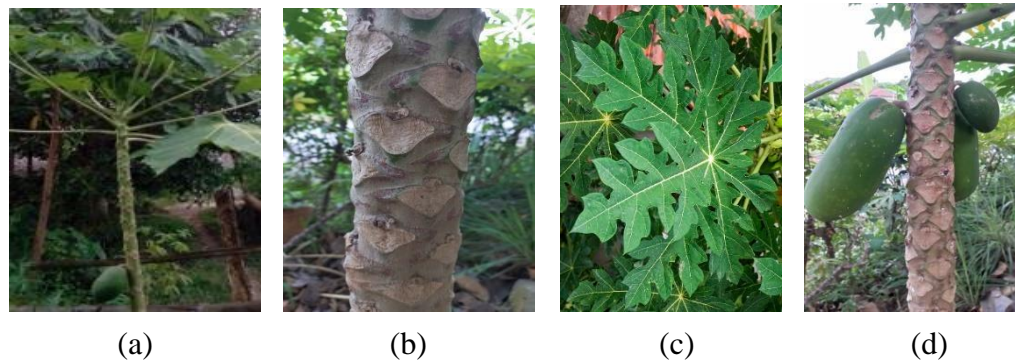
Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Brassicales
Family	: Caricaceae
Genus	: <i>Carica</i>
Spesies	: <i>Carica papaya</i> L.

### 2.2.2. Morfologi Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.)

Pepaya ialah tanaman buah yang berasal dari negara Amerika tropis (Febjislami *et al.*, 2018). Batang tanaman pepaya tumbuh lurus ke atas mencapai 3-8 m. Pada kondisi khusus, tinggi batang pepaya bisa mencapai ketinggian 10 m. Buah tanaman pepaya tumbuh secara langsung dari batang yang memiliki diameter sampai 20 cm. Tanaman pepaya dapat tumbuh lebih cepat dan memiliki “kayu” yang lunak. Tanaman ini juga tidak tahan dingin sehingga suhu-suhu mendekati nol biasanya dapat membuat tanaman pepaya mati (Zelege *et al.*, 2017). Daun pepaya memiliki tulang daun yang menjari dan memiliki tangkai panjang yang berongga di bagian tengah. Bentuk buah dari tanaman pepaya ini lonjong dengan ujung yang lancip. Warna buah saat masih muda berwarna hijau gelap dan sesudah buah matang berwarna hijau muda sampai kekuningan. Daging pepaya berasal dari carpela yang tebal berwarna kuning sampai jingga dengan bagian tengahnya memiliki rongga.

Biji pepaya berwarna hitam yang diselimuti lapisan belendir untuk mencegah dari kekeringan (Isnania *et al.*, 2014). Menurut Cahyono (2017), akar tanaman pepaya merupakan akar tunggang. Pepaya berkembang dengan akar tunggang yang cukup kuat setelah tanam. Dalam kondisi yang baik, akar dapat menembus tanah hingga kedalaman 2 m. Sebagian besar dari akar yang berfungsi untuk penyerapan nutrisi terdapat dalam lapisan sekitar 500 mm di atas tanah.

Batang tanaman pepaya berbentuk bulat lurus dan beruas-ruas. Batang tanaman pepaya tidak berkayu, banyak mengandung air dan getah, serta memiliki pertumbuhan yang cepat hingga mencapai ketinggian lebih dari 10 m. Selain itu, batang tanaman pepaya biasanya tidak bercabang. Batang tanaman berfungsi sebagai tempat jalannya pengangkutan air dan zat-zat hara menuju daun (Cahyono, 2017).



(a) (b) (c) (d)  
**Gambar 2.** (a) Tanaman Pepaya, (b) Batang Pohon Pepaya,  
 (c) Daun Pepaya, (d) Buah Pepaya  
 (A`yun dan Ainun, 2015)

### 2.2.3. Senyawa Kimia pada Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)

Hasil analisis fitokimia pada daun pepaya (*Carica papaya L.*) yang telah dilakukan oleh A`yun dan Ainun (2015) menunjukkan bahwa daun pepaya (*Carica papaya L.*) positif mengandung alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin dan tanin. Daun pepaya digunakan untuk membantu

pencernaan dan penyerapan protein pada saluran pencernaan (Santoso dan Fenita, 2015).

Daun pepaya sering dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional dikarenakan terdapat kandungan enzim papain pada daunnya. Daun pepaya juga mengandung senyawa-senyawa kimia yang bersifat antiseptik, antiinflamasi, antifungal, dan antibakteri. Selain itu, daun pepaya memiliki senyawa yaitu alkaloid dan flavonoid terakumulasi pada daunnya. Alkaloid ini telah berkontribusi secara luas terhadap proses penyembuhan luka dengan cara regenerasi dermal dan epidermal dini, memiliki efek positif terhadap proliferasi seluler, pembentukan jaringan granular dan epitelisasi (Safani, 2019).

Selain itu, daun pepaya juga mengandung beberapa komponen aktif yang dapat meningkatkan kapasitas total antioksidan dalam darah dan mengurangi tingkat peroksidasi lemak, diantaranya adalah *papain*, *chymopapain*, *cystatin*,  *$\alpha$ -tocopherol*, *ascorbic acid*, *flavonoids*, *cyanogenic glukosides*, dan *glucosinolates* (Utama *et al.* 2014). Berdasarkan hasil penelitian Kastika dan Rahayu (2018), ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki aktivitas farmakologi sebagai antibakteri, antimalaria dan antiinflamasi. Pada penelitian ini daun pepaya mampu menghambat bakteri *E.coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan nilai kadar hambat minimal pada konsentrasi 10%.

Daun pepaya mengandung 2 materi biologi aktif, seperti papain dan *chymopapain*. Papain digunakan sebagai pengobata yang topikal diantaranya sebagai krim muka dan debridemen luka karena papain memiliki antiedema dan antiinflamasi. *Carica papaya* efektif untuk mencegah nekrotik, infeksi luka bakar, infeksi luka sayat dan penebalan kulit. *Chymopapain* serta papain memiliki aktivitas sebagai antimikroba dan enzim proteolitik (Parampasi, 2013). Daun pepaya mengandung saponin, senyawa ini yang memacu dalam

pembentukan kolagen, yaitu suatu protein struktur yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Sujono, 2014).

## **2.3 Luka**

### **2.3.1 Definisi**

Luka merupakan suatu cedera yang dapat mengakibatkan terganggunya fungsi pelindung kulit, disertai hilangnya jaringan epitel yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti tekanan, sayatan, dan luka bedah (Ryan, 2014). Ketika kulit mengalami trauma maka fungsi kulit akan terganggu (Kalangi, 2013). Kulit yang luka karena kerusakan jaringan atau struktur anatomi kulit yang disebabkan kontak fisik oleh benda tajam atau tumpul, hasil tindakan medis, gigitan hewan, sumber panas seperti tersengat listrik, ledakan, zat kimia maupun perubahan kondisi fisiologis (Sjamsuhidajat, 2017). Luka adalah terputusnya kontinuitas jaringan karena cedera atau pembedahan. Luka bisa diklasifikasikan berdasarkan struktur anatomis, sifat, proses penyembuhan, dan lama penyembuhan (Kartika, 2015). Luka terdiri dari luka tertutup dan luka terbuka. Luka terbuka terjadi karena kulit atau jaringan selaput lendir mengalami kerusakan, sedangkan luka tertutup terjadi karena jaringan yang ada pada permukaan kulit tidak rusak, contohnya adalah keseleo, terkilir, dan masih banyak lagi. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan luka yaitu; tekanan, gesekan, lipatan, mati rasa, bahan kimia dan juga kekurangan oksigen yang akan berdampak pada kematian sel (Arisanty, 2013).

Gigitan, kecelakaan, benda tajam, tembakan peluru, ledakan, zat kimia, suhu, sengatan listrik, dan logam merupakan beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya luka (Suryadi *et al.*, 2013; Milasari *et al.*, 2019). Sedangkan menurut Purnama *et al.* (2017), penyebab terjadinya luka dapat



berupa kontak kulit dengan sumber panas (bahan kimia, api, listrik, air panas, radiasi), hasil tindakan medis, atau perubahan kondisi fisiologis.

### 2.3.2 Klasifikasi Luka

#### a. Berdasarkan Waktu Penyembuhan

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat dan cara terjadinya luka, yaitu luka terbuka, luka tertutup, luka tusuk dan luka bakar. Berdasarkan waktu yang dibutuhkan untuk sembuh, luka juga diklasifikasikan sebagai luka akut atau kronis (Abeje *et al.*, 2022). Luka dapat diklasifikasikan sebagai akut dan kronis berdasarkan durasi penyembuhannya:

##### 1. Luka Akut

Luka dikatakan akut jika penyembuhan terjadi dalam 2-3 minggu (Kartika, 2015). Luka akut bisa diartikan sebagai luka yang diakibatkan oleh faktor lingkungan yang meliputi cedera traumatik. Luka jenis ini dapat sembuh dalam kurun waktu yang cepat dibandingkan luka kronis karena memiliki keseimbangan produksi dan degradasi sel serta matriks ekstraseluler yang stabil sehingga proses penyembuhannya dapat berlangsung secara teratur dan lebih baik.

##### 2. Luka Kronis

Luka kronis adalah segala jenis luka yang tidak ada tanda-tanda sembuh dalam jangka lebih dari 4-6 minggu (Kartika, 2015). Luka insisi dapat dikatakan luka akut bila proses penyembuhan berlangsung sesuai dengan proses penyembuhan normal, tetapi dapat dikatakan sebagai luka kronis jika penyembuhan terlambat (*delayed healing*) atau jika menunjukkan tanda-tanda infeksi (Kartika, 2015).

## b. Berdasarkan Penyebab

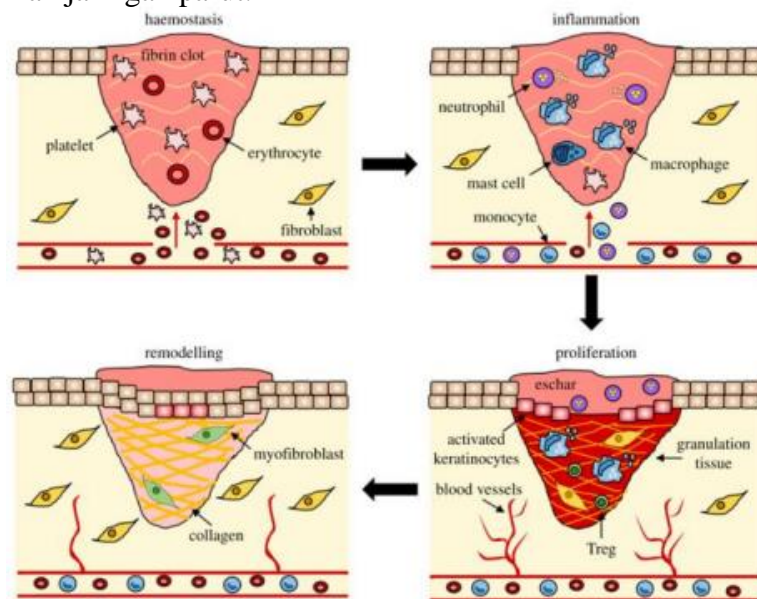
Menurut Sajidah (2017) berdasarkan penyebabnya luka dibagi menjadi beberapa jenis yaitu sebagai berikut:

1. Luka memar (*Vulnus comhutio*), luka ini terjadi karena benturan oleh suatu tekanan dan dimasukkan ke jenis cedera pada jaringan lunak, perdarahan dan bengkak.
2. Luka robek (*Vulnus laceratum*), luka ini akibat terkena mesin atau benda lainnya yang menyebabkan robeknya jaringan rusak yang dalam. Contoh dari luka ini dapat kita temui pada kejadian-kejadian yang terjadi pada saat kecelakaan lalu lintas dimana bentuk luka tidak beraturan kotor. Untuk kedalaman dari luka robek ini bisa menembus lapisan mukosa hingga lapisan otot.
3. Luka sayat (*vulnus scissum*), luka ini terjadi karena benda tajam dan biasanya pinggir luka terlihat rapih. Contoh dari *Vulnus scissum* biasanya ditemui kegiatan atau aktivitas sehari-hari seperti terkena pisau dapur, sayatan benda tajam (seng dan kaca) dimana bentuk luka teratur.
4. *Vulnus excorialum* atau luka lecet/gores merupakan cedera yang terjadi karena kulit yang bersentuhan dengan benda yang memiliki permukaan kasar atau runcing. Contohnya pada kecelakaan lalu lintas, terjatuh maupun benturan benda tajam sertapun tumpul.
5. *Vulnus punctum* atau luka tusuk merupakan luka akibat tusukan dari benda runcing yang memiliki kedalaman luka yang lebih dari pada lebarnya. Misalnya, terjadi karena tusukan pisau yang menembus sampai ke lapisan otot. Pada luka tusuk ini biasanya semuanya menimbulkan efek tusukan yang dalam sesuai dengan permukaan luka tidak begitu lebar.

6. *Vulnus morsum* merupakan luka yang terjadi akibat adanya gigitan binatang. Luka gigitan ini memiliki ciri bentuk permukaan luka yang mengikuti gigi dari hewan yang menggigit.

### 2.3.3 Tahapan Penyembuhan Luka

Mekanisme penyembuhan luka adalah bentuk kompensasi fisiologis tubuh dalam menjaga homeostasis dalam mengembalikan komponen jaringan tubuh yang rusak atau bahkan hilang. Proses ini merupakan peristiwa yang kompleks di mana tiap tahapnya terjadi dalam waktu yang urut, saling berkesinambungan dan tumpang tindih serta melibatkan respon seluler dan biokimia yang beragam (Primadina *et al.*, 2019). Seperti yang terlihat pada **Gambar 3.**, penyembuhan luka pada kulit umumnya dapat dibagi menjadi empat fase: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling atau maturasi (Zeng *et al.*, 2018; Wilkinson dan Hardman, 2020). Disregulasi atau keterlambatan dari fase-fase tersebut mampu menyebabkan penyembuhan luka yang berkepanjangan atau menghasilkan jaringan parut.



**Gambar 3.** Proses Penyembuhan Luka (Wilkinson dan Hardman, 2020).

Proses penyembuhan luka bukan hanya pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi dipengaruhi juga oleh faktor endogen (umur, nutrisi, pemakaian obat-obatan, imunologi dan kondisi metabolik) (Purnama *et al.*, 2017). Struktur kulit berubah seiring dengan bertambahnya usia dan perubahan ini dapat mempengaruhi kadar air serta fungsi pertahanan kulit sehingga lebih rentan terhadap iritan. Kemampuan kulit untuk memperbaiki dirinya sendiri pun menjadi berkurang sehingga berpengaruh dalam proses penyembuhan luka (Wintoko, 2020).

Luka terbuka terjadi karena kulit atau jaringan selaput lendir mengalami cedera atau kerusakan. Luka akan mengakibatkan terjadinya kerusakan pada jaringan tubuh sehingga tubuh mengalami peradangan sebagai bentuk reaksi terjadinya luka. Pembuluh-pembuluh darah yang terdapat pada daerah luka nantinya akan melebar dan akan mengangkut sel-sel yang rusak dan mati sehingga akan terbentuk suatu jaringan dari serat-serat protein atau fibrin yang selanjutnya membuat lapisan keras yang nantinya melindungi daerah yang terluka (Ismunandar *et al.*, 2018). Proses fisiologis penyembuhan luka dapat dibagi ke dalam empat fase, yaitu fase inflamasi, fase destruktif, fase proliferasi, dan fase maturasi (Morison, 2004; Wombeogo dan Kuubire, 2014).

Pada awal proses terbentuknya luka yaitu segera setelah terjadinya luka terjadi proses inflamasi mulai dari saat terbentuknya luka sampai 3 hari setelah terbentuknya luka lalu disaat yang bersamaan setelah beberapa jam setelah terbentuknya luka jaringan-jaringan akan mulai bergranulasi sampai dengan hari ke-10 pada proses ini juga terjadi pembentukan sintesis kolagen selanjutnya mulai dari hari ke-3 sampai dengan hari ke-30 terjadi kontraksi pada luka, untuk pembentukan sintesis kolagen akan terus terjadi sampai luka benar-benar dinyatakan sembuh yang ditandai dengan tidak adanya tanda inflamasi (Bryant dan Nix, 2016).

Tahap inflamasi terjadi sesaat setelah terjadinya luka hingga hari kelima dan melibatkan sel imun yang menetap seperti sel mast, sel Langerhans, sel T dan makrofag. *Rubor* (kemerahan), *tumor* (pembengkakan), *kalor* (hangat), dan *dolor* (nyeri) adalah ciri khas dari tahap inflamasi (Suryadi *et al.*, 2013). Tahap ini berlangsung akibat adanya mediasi sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan efek terhadap reseptor (Purnama *et al.*, 2017).

Sel yang pertama kali mencapai situs luka adalah neutrofil, limfosit, dan makrofag. Neutrofil sebagai mediator inflamasi utama umumnya dapat dideteksi dalam 24-26 jam setelah terjadinya luka, berfungsi menghilangkan jaringan nekrotik maupun debris serta membunuh patogen melalui fagositosis, reactive oxygen species (ROS), peptida antimikrobial, dan enzim proteolitik (Wilkinson dan Hardman, 2020). Inflamasi merupakan bagian penting dan normal pada proses penyembuhan luka dalam menghilangkan mikroorganisme yang menyebabkan keadaan patologis. Namun, bila proses ini tidak berjalan dengan lancar dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka dan berisiko menimbulkan infeksi. Setiap bakteri dan endotoksin dapat menyebabkan peningkatan berkepanjangan sitokin inflamasi seperti IL-1 dan TNF sehingga proses inflamasi akan berlangsung lebih lama. Jika hal ini terus berlanjut, luka berisiko menjadi luka kronis dan gagal sembuh (Visha dan Karunagaran, 2019).

#### **2.3.4 Parameter penyembuhan/pengamatan luka secara makroskopis**

Pengamatan terhadap proses penyembuhan luka sayat pada mencit dilakukan secara makroskopis. Menurut Senja *et al.*, (2017) parameter untuk pengamatan secara makroskopis atau visual ini yaitu dengan melihat perubahan atau penurunan panjang luka dan melihat edema serta eritema setiap harinya. Pengamatan secara makroskopis bertujuan untuk membandingkan penyembuhan luka sayat antara semua kelompok perlakuan.

## 2.4 *Pseudomonas aeruginosa*

### 2.4.1 Sifat Biologi *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri patogen oportunistik Gram negatif dan model bakteri untuk mempelajari virulensi dan sifat sosial bakteri. Meskipun dapat diisolasi dalam jumlah rendah dari berbagai lingkungan termasuk tanah dan air, ia dapat dengan mudah ditemukan di hampir semua lingkungan yang terkena dampak manusia/ hewan (Diggle dan Whiteley, 2020). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu penyebab infeksi yang paling umum di lingkungan rumah sakit. Infeksi ini berhubungan dengan morbiditas yang signifikan dan pengeluaran perawatan kesehatan, terutama ketika penerimaan terapi antibiotik yang tepat tertunda (Nesteruk *et al.*, 2011)

### 2.4.2 Klasifikasi *Pseudomonas aeruginosa*

Menurut Diggle dan Whiteley (2020) klasifikasi *Pseudomonas aeruginosa* sebagai berikut:

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gamma Proteobacteria
Ordo	: Pseudomonadales
Family	: Pseudomonadaceae
Genus	: <i>Pseudomonas</i>
Spesies	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

### 2.4.3 Morfologi *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri heterotrofik, motil, Gram negatif, berbentuk batang dengan panjang sekitar 1-5 m dan lebar 0,5-1,0 m, aerob fakultatif yang tumbuh dengan respirasi aerobik dan respirasi anaerobik dengan

nitrat sebagai akseptor elektron terminal. *Pseudomonas aeruginosa* juga dapat tumbuh secara anaerobik dengan (arginine) memiliki kapasitas fermentasi terbatas, tetapi ini umumnya didukung pertumbuhan sangat lambat atau tidak tumbuh sama sekali (Diggle dan Whiteley, 2020). Lebih dari 100 molekul organik dapat digunakan sebagai sumber karbon dan/ atau energi dan sebagai prototrof, umumnya memiliki kemampuan untuk tumbuh pada media pertumbuhan garam minimal dengan satu sumber karbon dan energi (Diggle dan Whiteley, 2020). *Pseudomonas aeruginosa* tumbuh baik pada 37°C tetapi dapat bertahan pada rentang suhu yang rentang suhunya 4-42°C. Ini adalah bakteri tanah penting yang dapat melakukan pemecahan hidrokarbon aromatik polisiklik, sering ditemukan di dalamnya juga (Diggle dan Whiteley, 2020). Gambar bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dapat dilihat pada **Gambar 4.** berikut:



**Gambar 4.** *Pseudomonas aeruginosa* (Nesteruk *et al.*, 2011).

#### 2.4.4 Patogenesis *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* patogenik hanya jika mencapai daerah yang tidak memiliki pertahanan normal, misalnya membran mukosa dan kulit yang terluka oleh cedera jaringan langsung. *Pseudomonas aeruginosa* resisten terhadap banyak obat antimikroba sehingga bakteri ini menjadi dominan dan penting ketika bakteri flora normal yang lebih sensitif tertekan (Soekiman, 2016).

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* tergolong dalam bakteri piogenik. Bakteri piogenik adalah bakteri yang dapat menyebabkan radang pada luka yang ditandai dengan peradangan lokal yang parah dan pembentukan nanah (pus). Pengaruh yang ditimbulkan dari infeksi bakteri ini yaitu, terjadinya penghancuran sel-sel neutrofil melalui pelepasan leukosidin sehingga terbentuk abses. Abses merupakan suatu benjolan pada luka yang berwarna kemerahan dan berisikan nanah atau kotoran yang menumpuk (Ekawati *et al.*, 2018). Infeksi bakteri pada luka juga dapat menghambat proses penyembuhan luka, pengeluaran bau busuk, peningkatan eksudat, rapuhnya jaringan, bertambahnya ukuran luka, rusaknya batas luka, dan peningkatan nyeri (Wintoko dan Yadika, 2020).

Etiologi infeksi *Pseudomonas aeruginosa* paling sering terjadi setelah invasi inang. Itu terjadi dalam tiga tahap: pertama perlekatan dan fiksasi bakteri, kedua invasi lokal, dan yang ketiga penyebaran sistemik dan penyakit. Proses ini sering terjadi di lingkungan yang dibatasi integritas. penghalang anatomi alami untuk invasi bakteri (misalnya kulit, selaput lendir) atau melewatinya serta perangkat media (misalnya kateter vena sentral, kateter kandung kemih, intratrakeal). *Pseudomonas aeruginosa* memiliki banyak faktor imun bawaan dan didapat yang memungkinkan dia untuk mengatasi. Pembentukan pertahanan host dan infeksi (Nesteruk *et al.*, 2011).



### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini berlangsung pada bulan November 2023-Januari 2024 dan dilakukan di Laboratorium Botani, Laboratorium Mikrobiologi dan Unit Pemeliharaan Hewan Uji Coba Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

#### 3.2 Alat dan Bahan

Alat alat yang digunakan yaitu alat tulis, alat cukur, *glassware*, sarung tangan tebal, saringan, timbangan analitik, hotplate, oven, blender, pengaduk, corong *bunchner* untuk memfiltrasi ekstrak, pengaduk, kandang mencit, wadah makan dan minum mencit, *scalpel* steril sebagai alat untuk membuat luka sayat pada mencit, cotton steril, pipet tetes, kapas, kasa, papan parafin, masker, toples, gunting, wadah makan dan minum mencit, pinset, penggaris, jangka sorong, *lateks*, mortir dan alu, pH indikator universal, kamera, stopwatch, wadah khusus maserasi.

Bahan-bahan yang digunakan yaitu isolat bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, alkohol 70% sebagai antiseptic, *povidone iodine* 10%, etanol 96% sebagai ekstraksi, akuades, cream *lidocain* untuk anestesi, 25 ekor mencit jantan umur 2 bulan dengan berat 20-35 gram yang berasal dari Peternakan Hewan di Fajar Baru, Kab. Lampung Selatan, kloroform, pakan mencit, sekam padi, ekstrak daun pepaya.

### 3.3 Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian yaitu rancangan acak lengkap dengan pola *post test only controlled group design* untuk mengetahui efektivitas penyembuhan luka antara pemberian *povidone iodine* 10% dan spray ekstrak daun pepaya konsentrasi 30%, 60%, 90% berdasarkan pengamatan penutupan luka selama 15 hari dalam 14 hari pengobatan.

Pada penelitian ini dilakukan dengan lima kelompok perlakuan dengan masing masing tiga kali pengulangan seperti pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Kelompok perlakuan

Perlakuan	Uraian	Jumlah Ulangan
<b>Kontrol Negatif</b>	Mencit disayat dan diinfeksi bakteri tanpa diberi obat	5
<b>Kontrol Positif</b>	Mencit disayat dan diinfeksi bakteri dan diberi obat komersil <i>povidone iodine</i> 10%	5
<b>Perlakuan 1</b>	Mencit disayat, diinfeksi bakteri dan diberi obat spray daun pepaya konsentrasi 30%	5
<b>Perlakuan 2</b>	Mencit disayat, diinfeksi bakteri dan diberi obat spray daun pepaya konsentrasi 60%	5
<b>Perlakuan 3</b>	Mencit disayat, diinfeksi bakteri dan diberi obat spray daun pepaya konsentrasi 90%	5

### **3.4 Pelaksanaan Penelitian**

#### **3.4.1 Tahap Persiapan**

##### **a. Persiapan Alat Dan Bahan**

Alat dan bahan yang digunakan disterilkan terlebih dahulu.

Daun pepaya didapatkan di daerah Natar, Lampung Selatan, lalu dibawa ke Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Unila untuk diambil ekstraknya, daun pepaya dicuci dengan menggunakan air mengalir sampai bersih.

##### **b. Persiapan Hewan Uji**

Mencit yang digunakan yaitu mencit jantan berusia 3 bulan dengan berat badan 20-35 g sebanyak 25 ekor. Sebelum masuk ke tahap perlakuan, disiapkan kandang mencit terlebih dahulu dengan mengisi kandang menggunakan sekam sebagai alas dan diberikan ram kawat pada bagian atas kandang agar dapat mencegah mencit keluar kandang. Kemudian mencit diaklimatisasi dengan kandang lingkungannya yang baru kurang lebih selama satu minggu agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan baru yang ditempatinya selama percobaan (Sposito, 2011).

#### **3.4.2 Pembuatan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*)**

Daun pepaya dicuci bersih hingga bebas dari kotoran, kemudian dikering anginkan selama kurang lebih satu minggu hingga kering. Lalu dihaluskan dengan blender dan disaring (Fransiska, 2016). Ekstraksi daun Pepaya dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan etanol 96%. Serbuk

kering simplisia dimasukkan ke dalam *beaker glass* sebanyak 200 gram, lalu etanol 96% ditambahkan sebagai pelarut secukupnya dan dibiarkan selama 3 hari. Dilakukan pengadukan sesering mungkin agar sampel menjadi jenuh. Ekstrak disaring menggunakan kertas maserat. Lalu hasil maserasi diuap menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental. Berikutnya filtrat diencerkan ke konsentrasi yang diinginkan, yaitu 30%, 60%, dan 90%, dengan menggunakan akuades.

### 3.4.3 Pembuatan Suspensi Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

Isolat murni bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ini diperoleh dari UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Lampung. Lalu biakan murni *Pseudomonas aeruginosa* diambil satu ose, kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi berisi NaCl 0.9% sebanyak 9 ml dan dihomogenkan.

### 3.4.4 Pembuatan Obat Spray Daun Pepaya

Dalam penelitian ini diperlukan sediaan ekstrak daun pepaya berupa spray dengan konsentrasi 30%, 60% dan 90%. Ekstrak kental yang sudah didapat kemudian dilarutkan dalam akuades dan dimasukkan ke dalam botol spray dengan konsentrasi yang telah ditentukan. Penentuan konsentrasi pada penelitian ini didapatkan menggunakan rumus pengenceran sebaagai berikut:

#### a. Konsentrasi 30% didapatkan dari:

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 30.30$$

$$V1 = 9 \text{ ml}$$

Jadi, 9 ml ekstrak + 21 ml akuades.

**b. Konsentrasi 60% didapatkan dari:**

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 60.30$$

$$V1 = 18 \text{ ml}$$

Jadi, 18 ml ekstrak + 12 ml akuades.

**c. Konsentrasi 90% didapatkan dari:**

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 90.30$$

$$V1 = 27 \text{ ml}$$

Jadi, 27 ml ekstrak + 3 ml akuades.

Keterangan:

N1 = Konsentrasi awal

N2 = Konsentrasi akhir

V1 = Volume awal ekstrak

V2 = Volume akhir ekstrak

**3.4.5 Perlakuan Pada Mencit****a. Pemberian Luka Sayat Pada Mencit**

Mencit masing-masing diberikan perlakuan setelah diaklimatisasi.

Kemudian mencit dibius menggunakan kloroform. Rambut mencit dicukur menggunakan alat cukur steril. Mencit dianestesi menggunakan *cream lidocain* pada bagian punggung yang diberi luka sayat. Mencit yang sudah dianestesi diletakkan secara tengkurap di atas meja bedah. Kemudian dilakukan tindakan aseptik dengan pemberian alkohol 70%. Pada kulit mencit dibuat luka sayat menggunakan *scalpel* steril sepanjang 1 cm dengan kedalaman 0,2 mm atau hingga bagian subkutis bagian punggung (Abeje *et al.*, 2022). Lalu luka dibersihkan dengan dialiri akuades hingga pendarahan berhenti.

**b. Pemberian Perlakuan pada Setiap Perlakuan Luka Sayat Mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758)**

Pada setiap kelompok diberi perlakuan sebagai berikut:

Kel. Kontrol negatif (K-)	: Diinfeksi bakteri dan tidak diberi obat spray
Kel. Kontrol Positif (K+)	: Diinfeksi bakteri dan diberi obat komersil <i>povidone iodine</i> 10%
Perlakuan 1 (P1)	: Diinfeksi bakteri dan diberi obat spray konsentrasi 30%
Perlakuan 2 (P2)	: Diinfeksi bakteri dan diberi obat spray konsentrasi 60%
Perlakuan 3 (P3)	: Diinfeksi bakteri dan diberi obat spray konsentrasi 90%

Pembuatan luka sayat dilakukan pada hari ke-0. Perlakuan yang diinfeksi bakteri dilakukan dengan menginokulasi bakteri *Pseudomonas aureginosa* dengan NaCl 0.9% sebanyak 9 ml dan dihomogenkan, lalu dioleskan ke punggung mencit menggunakan cotton swab steril. Masing-masing pengobatan dilakukan pada jam yang sama selama 2 kali sehari pukul (09.00 WIB dan 15.00 WIB) selama 14 hari dalam 15 hari pengamatan kondisi luka sayat setiap pagi pukul 08.30 WIB sebelum pemberian pengobatan (Prasetyo *et al.*, 2010). Dilakukan dokumentasi dengan kamera saat sedang melakukan perawatan seluruh hewan perlakuan.

### 3.5 Pengamatan

Pengamatan proses penyembuhan luka dilakukan setiap hari selama 14 hari dengan melakukan pengamatan makroskopis. Pengamatan secara makroskopis atau visual dengan parameter penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema. Lama waktu penyembuhan luka dilakukan bertujuan untuk melihat kondisi luka dan waktu (hari) luka sampai luka kering menutup atau sembuh (Senja *et al.*, 2017). Pengukuran panjang luka dilakukan bertujuan untuk mengetahui rata-rata penutupan panjang luka setiap hari selama 14 hari berturut-turut menunjukkan adanya penutupan panjang luka yang

menandakan terjadinya penyembuhan luka, panjang luka diukur menggunakan jangka sorong (Hertian *et al.*, 2021).

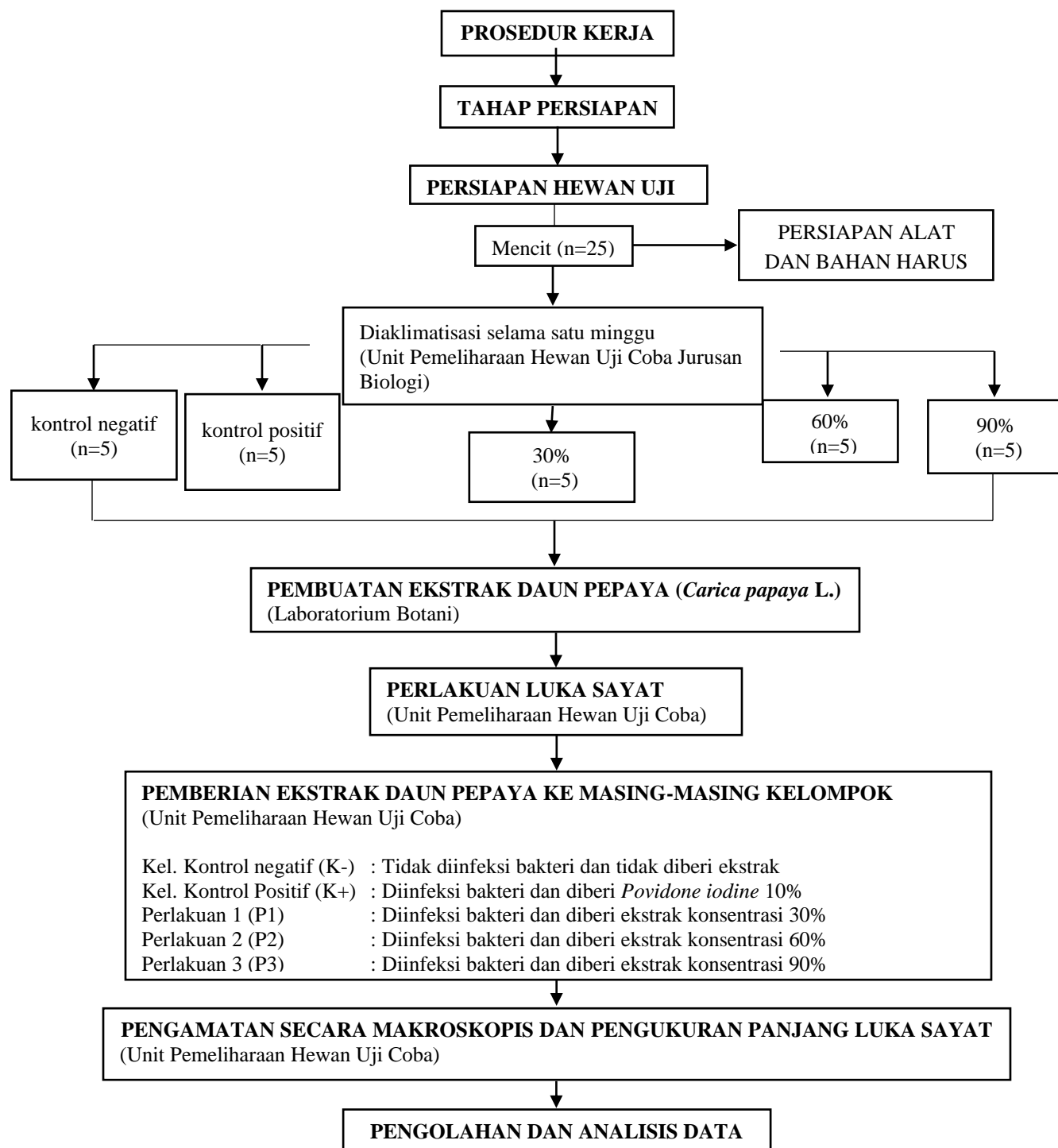
**Tabel. 2.** Skor nilai edema dan eritema (Tamuntuan *et al.*, 2021).

<b>Kriteria</b>	<b>Skor</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Kemerahan (Eritema)</b>	0	Tidak ada eritema
	+1	Sedikit eritema (hampir tidak tampak)
	+2	Eritema tampak jelas
	+3	Eritema sedang sampai kuat
	+4	Eritema parah (ada luka)
<b>Bengkak (Edema)</b>	0	Tidak ada edema
	+1	Edema sangat ringan (hampir tidak terlihat)
	+2	Edema ringan (jelas terlihat dan ketebalan < 1 mm)
	+3	Edema sedang (ketebalan $\pm$ 1 mm)
	+4	Edema parah

### 3.6 Analisis Data

Data hasil pengamatan yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan program software SPSS versi 25. Pertama, dilakukan uji normalitas dengan *Saphiro-Wilk* karena sampel penelitian memiliki jumlah  $\leq$  50. Kedua, dilakukan uji homogenitas dengan uji *Levene* untuk mengetahui apakah terdapat 2 atau lebih kelompok data yang memiliki kesamaan varian atau tidak. Jika nilai Sig.  $<0,05$  maka data tidak homogen, sedangkan nilai Sig.  $> 0,05$  menandakan data yang homogen. Data kemudian dilakukan uji *one way* ANOVA, perbedaan dinyatakan signifikan apabila  $p < 0,05$ . Setelah itu dilanjutkan dengan uji *post hoc*.

### 3.7 Diagram Alir Penelitian





## V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menyembuhkan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758.) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dilihat dari penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema.
2. Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan konsentrasi 90% merupakan konsentrasi ekstrak yang paling efektif dalam menyembuhkan luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758) yang diinfeksi *Pseudomonas aeruginosa* dilihat dari penutupan panjang luka, waktu penyembuhan luka, edema dan eritema.

### 5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan adapun saran yang diharapkan yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang dampak pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap luka sayat mencit (*Mus musculus* Linnaeus, 1758.) dengan parameter pengamatan yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abeje, B. A., Bekele, T., Getahun, K. A., dan Asrie, A. B. 2022. Evaluation of wound healing activity of 80% hydromethanolic crude extract and solvent fractions of the leaves of *urtica simensis* in mice. *Journal of Experimental Pharmacology*, 14:221–241.
- Adam, A., Elgadir, M. A. dan Salama, M. 2014. *Carica Papaya* As A Source Of Natural Medicine and Its Utilization In Selected Pharmaceutical Applications. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6 (1): 880-884.
- Afifi, R. 2018. Uji Anti Bakteri Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L) Terhadap Zona Hambat Bakteri Jerawat *Propionibacterium acnes* Secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*. 17(2): 321–330.
- Agustina, A. 2019. Pengaruh Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Peningkatan Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah *Dengue*. *Jurnal Dunia Farmasi*. 4(1): 34–44.
- Annisa, P., Diah, A. W., dan Anjar, J. 2018. Uji Efektivitas Sediaan Batang Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Penyembuh Luka. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 1(2): 70-71.
- Arlington, L. R. 1972. *Introductory Laboratory Animal Science, the Breeding, Care and Management of Experimental Animal*. The Interstate Printers and Publisers. Inc. Denville.
- Arisanty, I. P. 2013. *Manajemen Perawatan Luka: Konsep Dasar*. EGC. Jakarta.
- Aruljothi, S., Uma, C., Sivagurunathan, P., dan Bhuvaneswari, M. 2014. Investigation on Antibacterial Activity of (*Carica papaya*) Leaf extracts againsts Wound Infection-causing bacteria. *International Journal of Research Studies in Biosciences*; 2(11): 8-12.

- A`yun, Q., dan Ainun, N. L. 2015. *Analisis Fitokimia Daun Pepaya (Carica papaya L.) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, Kendalpayak, Malang*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. 134-135.
- Azaria, C., Achadiyani, dan Farenia, R. 2017. Topical effect of pineapple (*Ananas comosus*) juice in combustio healing process measured by granulation process, reepitelisation and angiogenesis. *Journal of Medicine and Health*. 1(5): 432 – 444.
- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., dan Mietzner, T. A. 2014. *Mikrobiologi kedokteran*. Edisi 25. Penerjemah E. Nugroho dan R. F. Maulany. Jakarta: EGC.
- Bryant, R., dan Nix, D. 2016. *Acute and Chronic Wounds*. USA: Elsevier. h. 63.
- Bryda, E. C. 2013. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research. *Mo Med*. 110(3): 207-211.
- Cahyono, B. 2017. *Pepaya (Budi Daya Intensif Pertanian Organik dan Anorganik)*. Srikandi Empat Widya Utama. Bandung. 122 hlm.
- Damayanti, D., Sudarsono., Mariska, I., dan Herman, M. 2007. Regenerasi Pepaya melalui Kultur In Vitro. *Jurnal AgriBiogen*. 3(2): 49.
- Diggle, S. P., dan Whiteley, M. 2020. Microbe profile: *Pseudomonas aeruginosa*: Opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology (United Kingdom)*, 166(1).
- Eff, A. R. Y., Pertiwi, R. D., Rakhmawati, I., dan Utami, T. P. 2018. In-vitro and in-vivo *sunscreen activity of active compounds isolated from fruits of phaleria marcocarpha (Scheff.) boerl.* *Journal of Young Pharmacists*. 10(2): s106–s110.
- Ekawati, E. R., S. N. Husnul, D., dan Herawati. 2018. Identifikasi Kuman Pada Pus Dari Luka Infeksi Kulit. *Jurnal Sains Health*. 2(1): 31-35.
- Fadilah, A. L. N., Cahyati, W. H., dan Windraswara, R. 2017. Uji Daya Proteksi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Dalam Sediaan *Lotion* Dengan Basis Peg 400 Sebagai Repellent Terhadap *Aedes Aegypti*. *Care: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*. 5(3): 318-328.
- Febjisلامي, S., Suketi, K., dan Yuniанти, R. 2018. Karakterisasi Morfologi Bunga, Buah, dan Kualitas Buah Tiga Genotipe Pepaya Hibrida. *Bul Agrohorti*. 6(1): 112-119.

- Fetse, J., Kofie, W., dan Adosraku, R. 2016. Ethnopharmacological Importance of *Xylopia aethiopica* (DUNAL) A. RICH (Annonaceae) -A Review. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 11(1): 1–21.
- Fitriyani, A. 2011. Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada Tikus Putih. *Majalah Obat Tradisional*. 16(1): 34-42.
- Fransiska, M. 2016. Ekstrak Daun Bungur (*Lagerstoemia speciosa*) Memperbaiki Profil Lipid Tikus Wistar Jantan Dislipidemia (Tesis): Universitas Udaya. Denpasar.
- Gellatly, S. L., dan Hancock, R. E. W. 2013. Minireview *Pseudomonas aeruginosa: new insights into pathogenesis and host defenses*. Centre for Microbial Diseases and Immunity Research. 67:159–173.
- Hasdianah. 2012. *Mengenal Diabetes Mellitus Pada Orang Dewasa dan Anak – Anak Dengan Solusi Herbal*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Hapis, S., dan Yudiawati, E. 2017. Efektifitas Ekstrak Daun Pepaya Sebagai Pestisida Nabati Terhadap Intensitas Serangan Aphid (*Homoptera: Aphididae*) Pada Tanaman Cabe Merah (*Capsicum annum*). *Jurnal Sains Agro*. Program Studi Agroteknologi Fakultas Pertanian Universitas Muara Bungo. ISSN 2580-0744.
- Hertian, R., Muhaimin., dan Fathnur, S., 2021. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhaphidohora pinnata* (L.f) Schott) Terhadap Penyembuhan Luka Sayatan Pada Mencit Putih Jantan. *Indonesian Journal of Pharma Science*. 1(1).
- Ifora, I., Arifin, H., dan Silvia, R. 2017. Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chomolaena adorata* (L) R.M. King dan H.Rob) Secara Topikal dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*. 9(1): 68-75.
- Irfan, M. M. 2018. Classification of wounds: know before research and clinical practice. *Journal of Genes and Cells*, 4: 1–4.
- Ismunandar, H., Herman, H., dan Ismiyanto, Y. D. 2018. Perbandingan Terjadinya Fraktur Terbuka antara Fraktur Handbar dan Footstep. *JK Unila*. 2(2):142-145.

- Isnania., Fatimawali., dan Wehantouw, F. 2014. Aktivitas Diuretik dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3(3): 188–195.
- Januarsih, I. 2010. Perbandingan Pemberian Topikal *Aqueous Leaf Extract of Carica Papaya* (ALEC) dan Madu Khaula Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Sayat Pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Maj Kedokt Band*. 42: 76-1.
- Kalangi, dan Sonny, J. R. 2013. Histofisiologi kulit. *Jurnal Biomedik* (JBM 3). (3): 12–20.
- Kalie, M. B. 2006. *Bertanam Pepaya*. Cetakan 22. Jakarta: Penebar Swadaya. 32-43.
- Kartika, R. 2015. *Perawatan luka kronis dengan modern dressing*. 42(7): 546-550.
- Kastika, S. M., dan Rahayu, R. 2018. *Bioprospek*. 13(1): 26-32.
- Katzung, 2014. Obat Antimikroba; *Disinfektan, Antiseptik & Sterilan*. Farmakologi Dasar & Klinik. Edisi Keduabelas. Hal.1009-1018.
- Kusumawati, D. 2014. *Bersahabat dengan hewan boba*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Kusumawardhani, A. D., Kalsum, U. dan Rini, I. K. 2015. Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) Galur Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2(1): 19-20.
- Lasarus, A., Johanis, A. N., dan Jane, W. 2013. Uji Efek Analgesik Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal e-Biomedik*. 1(2): 790-795.
- Lee, se-Eun, Lim Cheyeon, Kim Hyungwoo, dan Cho Suin. 2016. A Study Of The Anti-Inflammatory Effects Of The Ethyl Acetate Fraction Of The Methanol Extract Of Forsythiae Fruct Us. *Afr. J. Tradit. Complement Altern Med*. 13(5): 102-113.
- Librianty, N., 2015. *Panduan Mandiri Melacak Penyakit*, Jakarta: Lintas Kata.
- Malole, M. B. M., dan Pramono, C. S. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi-Institut Pertanian Bogor. Bogor.

- Maryunani, A. 2015. *Perawatan Luka Modern (Modern Wound Care) Terkini Dan Terlengkap*. Jakarta: EGC.
- Meilina, A., Nindita, Y. dan Sunarsih, E. S. 2022. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Kulit Pisang Ambon Kuning (*Musa acuminata Colla.*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Generics*. 2(2): 119-126.
- Milasari, M, Jamaluddin, A. W, dan Adikurniawan Y. M. 2019. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Kunyit Kuning (*Curcuma longa L.*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 4(1): 168–202.
- Milah N., Bintari S. H., dan Mustikaningtyas. 2016. Pengaruh Konsentrasi Antibakteri Propolis terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus pyogenes* secara In Vitro. *Life Science*. 5(2): 95-99.
- Milind, P., dan Gurditta. 2011. Basketful Benefits of Papaya. *IRJP*. 2(7): 6-12.
- Megawati, S., Nur'aini, dan D. Kurniasih. 2020. Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol 96% Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz.*) Pada Penyembuhan Luka Sayat Kelinci Jantan Galur New Zealand White. *Jurnal Farmagazine*. 7(1): 1-12.
- Mescher, A. L. 2012. *Histologi Dasar Junqueira: Teks & Atlas ed 12*. Eds H. Hartanto. Jakarta: EGC.
- Morison, M. J. 2003. *Manajemen Luka*. Penerjemah Tyasmono A.F. EGC. Jakarta.
- Morison, M. J. 2004. *Manajemen Luka Florinda*, M. Ester, & S. Kurnianingsih, eds. Jakarta: EGC.
- Muamar, M. 2011. *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (Carica Papaya L.) Terhadap Streptococcus Mutans Secara In Vitro*.
- Mustamu, A. C., Mustamu, H. L., dan Hasim, N. H. 2020. Peningkatan Pengetahuan & Skill Dalam Merawat Luka. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Sasambo*. 1(2):103-109.
- Muthmaina, I., Harsodjo, S. W., dan Maifitrianti. 2017. Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Pada Tikus. *Farmasains*. 4(2): 1-7.
- Nasri, N., Vera, E. K., Kasta, G., Hariyafi D. S., dan Denny S., 2022. Aktivitas Antibakteri Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. *Jurnal Sains dan Teknologi*. 1(3): 252-259.

- Nesteruk, K. M., Sokolova, I. E., dan Bratus, O. V. 2011. Розповсюдженість карбапенемрезистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* – продуцентів метало- $\beta$ -лактамаз. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, Medicine*, 2(1), 95–100.
- Nugraha, dan Patimah, K. 2016. *Rencana Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Diagnosis Nanda -I 2015-2017 Intervensi NIC dan Hasil NOC, EGC*. Jakarta.
- Nugroho, R. A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Samarinda. Mulawarman University Press.
- Nurdiantini, I, Prastiwi, S, dan Nurmaningsari, T. 2017. Perbedaan Efek Penggunaan *Povidone Iodine* 10% dengan Minyak Zaitun terhadap Penyembuhan Luka Robek (*Lacerated Wound*). *Nurs News (Meriden)*. 2(1):511-523.
- Nuridanti, L., Subarna, S. S., Suhendy, H., Yuliana, A., dan Setiawan, F. 2020. Perbandingan Formula Sediaan Gel *Hand Sanitizer* Dengan Zat Aktif Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica folium L.*) dan Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica semen L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacopolium*. 3(3): 136-143.
- Oktaviani, D. J., Widiyastuti, S., Maharani, D. A., Amalia, A. N., Ishak, A. M., dan Zuhrotun, A. 2019. *Review: Bahan Alami Penyembuh Luka*. 4(3): 45–56.
- Panche, A. N., Diwan A. D., dan Chandra, S. R. 2016. *Flavonoids* [Jurnal]. - India : *Journal of Nutritional Science*. Vol. 5.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., dan Cheng, Z. 2019. Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and Alternative Therapeutic Strategies. *Biotechnology Advances*. 37(1): 177–192.
- Parampasi, N., dan Soemarno, T. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pepaya dalam Etanol 70 % pada Proses Penyembuhan Luka Insisi. 22(1).
- Primadhamanti, A., Diah, A. W., dan Anjaar, J. 2018. Uji Efektivitas Sediaan Salep Batang Pepaya (*Carica papaya L.*) Sebagai Penyembuh Luka. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 1(2).
- Primadina, N., Basori, A., dan David. 2019. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika*. 3(1): 31–43.
- Prasetyo, B. F., Wientarsih, I., dan Priosoeryanto, B. P. 2010. Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit. *Jurnal Veteriner*. 11(2): 70-73.

- Pratama, N. W. 2016. Penyakit pada Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L.) yang Disebabkan Oleh Penyakit Busuk Bakteri (*Erwinia papayae*). Paper. Universitas Sumatera Utara. Medan. 18 hlm.
- Purnama, H., Sriwidodo, dan Ratnawulan, S. 2017. Review sistematik: proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka*. 15(2): 251–256.
- Putri, G. S. A., Ali, dan Nasruddin. 2022. Gambaran Histologi Fase Remodelling Jaringan Luka Kronik Kulit Mencit Setelah Pemberian Perlakuan Plasma Jet. *Jurnal Labora Medika*. 6(1): 1-6.
- Putri, R. R., Hakim, R. F. dan Rezeki, S. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) terhadap Jumlah Fibroblas pada Proses Penyembuhan Luka di Mukosa Oral. *Journal Caninus Dentistry*. 2(1): 20- 30.
- Qomariah, S. 2014. *Efektivitas Salep Ekstrak Batang Patah Tulang (Euphorbiatirucalli) Pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (Rattusnorvegicus)*. [Skripsi]. Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri, Semarang.
- Qureshi, Shahab. 2017. *Pseudomonas aeruginosa Infection*.
- Rafif, P. N., dan Kurniawaty, E. 2019. Potensi Biopolimer Kitosan Dalam Pengobatan Luka. *J Medula*. 9(3): 459-464.
- Rafiqah., Mastura., dan Hasibuan, M. P. 2019. Uji Toksisitas Fraksi Etanol Tanaman Obat yang Digunakan Masyarakat Menggunakan Metode Brine Shrimp Lethality Test. *Chemica : Jurnal Pendidikan Kimia dan Ilmu Kimia*. 2(1): 14–20. ISSN 2721-7973.
- Ramadhona, R., Djamilah., dan Mukhtasar. 2018. Efektifitas Ekstrak Daun Pepaya Dalam Pengendalian Kutu Daun Pada Fase Vegetatif Tanaman Terung. *Jurnal Ilmu-Ilmu Pertanian Indonesia*. 2(1): 1-6.
- Rahman, S., Kosman, R., dan Mukrima, I., 2013. Efek Ekstrak Etanol Daun Awar-Awar (*Ficus septica* Burm. F) Terhadap Kemampuan Epitelisasi Pada Tikus (*Rattus novergicus*). *Jurnal Bionature*. 14(2): 114-116.
- Robinson. 1979. *Taxonomi and genetic*. in Beker HJ, LindsayJR, and WeisbrothS, editor. The Laboratory Rat. Academic Pr. London (GB).
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A. dan Gurtner, G. C. 2019. Would Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*. 99(1): 665-706.



- Ruswanti, E. O., Cholil, dan Bayu, I. S. 2014. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya*) 100% terhadap Waktu Penyembuhan Luka pada Mukosa Mulut Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Kedokteran Gigi*. 2(2): 162-166.
- Ryan, K. 2014. *Nursing & Health Wound Care: Survival Guide*. Roulledge. Newyork.
- Safani, E. E., Wanodya, A. C. K., dan Alfian, L. 2019. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) Sebagai Spray Untuk Pemulihan Luka Mencit Diabetik Yang Terinfeksi *Staphylococcus aureus*. *Biotropic*. 3(1): 68-78.
- Sajidah, A. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Citra Keperawatan*. 8(1): 7-15.
- Santi, T. D. 2017. Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya* L.) Sebagai Antiinflamasi. 1(2): 63–66.
- Santoso, U., dan Fenita, Y. 2015. Pengaruh Pemberian tepung daun pepaya (*carica papaya*) terhadap kadar protein dan lemak pada telur puyuh. *Jurnal Sains Peternakan Indonesia*. 10(2): 71-76.
- Sartika, D. D. 2010. Efek lumatan daun Dewa (*Gynura segetum*) dalam Memperpendek Waktu Penyembuhan Luka Bersih Pada Tikus Putih. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. 5(3): 127-135.
- Senja, R. Y., Indriaty, N. R., dan Setyaningsih, I. 2017. Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Luka Sayat pada Kelinci Jantan (*Oryctolagus cuniculus*). *J Medicasains*. 1(2): 101-107.
- Sentat T., dan Permatasari R. 2015. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 1(2): 100-106.
- Sgonc, R., dan J. Gruber. 2013. Age-related Aspects of cutaneous wound healing: A *MiniReview*’, *Gerontology*. 59: 159-164.
- Singh, S., Young, A., dan McNaught, C. E. 2017. *The physiology of wound healing*. *Surgery*. 35(9): 473–477.
- Siswoyo, P. 2004. *Tumbuhan Berkhasiat Obat dengan Penyakit dan Gejalanya*. Yogyakarta: Absolut. 91-96.

- Sjamsuhidajat, R., dan De Jong, W., Editors. 2017. Buku Ajar Ilmu Bedah Sjamsuhidajat-De Jong. *Sistem Organ dan Tindak Bedahnya (2)*. 4th Ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Solichah, Y. R. 2011. *Eksplorasi Bakteri dan Cendawan yang Berasosiasi dengan Busuk Basah pada Buah Pepaya (Carica papaya L.)*. Departemen Proteksi Tanaman IPB Press. Bogor. 43 hlm.
- Sposito, Santos. 2011. Histochemical Study of Early Embryo Implantation in Rats. *Int. J. Morphol.* 29(1): 187-192.
- Subagja, S. 2017. Sediaan Salep Ekstrak Etanol Tanaman Suruhan (*Peperomia pellucida*) Sebagai Pengobatan Luka Bakar Derajati 1 Pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculu*). Prosding Seminar Nasional Tahunan Matematika Sains dan Teknologi.
- Sujiprihati, S., dan Ketty, S. 2009. *Budi Daya Pepaya Unggul*. Bogor: Swadaya Grup. 16-17.
- Sujono, T. A., Hidayah, U. N. W., dan Sulaiman T. N. S. 2014. Efek gel ekstrak herba pegagan (*Centella asiatica L.*) dengan gelling agent *hidroksipropil methylcellulose* terhadap penyembuhan luka bakar pada kulit punggung kelinci. *Biomedika.* 6(2): 9-17.
- Suryadi, I. A., dan Maliawan, S. 2013. Proses penyembuhan dan penanganan luka. *E-Jurnal Medika Udayana.* 2(2): 254–272.
- Suzuki, H., Nunome, M., Kinoshita, G., Aplin, K. P., Vogel, P., Kryukov, A. P., Jin, M. L., Han, SH, Maryanto, I., Tsuchiya, K., Ikeda, H., Shiroishi, T., Yonekawa, H., dan Moriwaki, K. 2013. *Evolutionary and dispersal history of Eurasian house mice Mus musculus clarified by more extensive geographic sampling of mitochondrial DNA*. Heredity (Edinb).
- Soekiman, S. 2016. *Infeksi Nosokomial di Rumah Sakit*. Pertama. Edited by Mariyam. Surabaya.
- Tamuntuan, D. N., Edwin de, Q., dan Olvie, S. D. 2021. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sediaan Salep Ekstrak Rumout Macan (*Lantana camara L.*) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon.* 10(3): 1043-1044.
- Tuntun, M. 2016. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichis coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Analisis Kesehatan*. Politeknik Kesehatan Tanjungkarang. 7(3): 497- 502.

- Utama, D. B. S., Arina, Y. M. D., dan Amin, M. N. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Jumlah Sel Limfosit Pada Gingiva Tikus Wistar Jantan Yang Mengalami Periodontitis. *Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2(1): 50-57.
- Velnar, T., dan Bailey, T. 2009. The Wound Healing Process : an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *The Journal of Internasional Medical Research*. 37(5), 1528–1542.
- Visha, M. G., dan Karunagaran, M. 2019. A review on wound healing. *International Journal of Clinicopathological Correlation*. 3(2): 50–59.
- Warisno. 2003. *Budidaya Pepaya*. Yogyakarta: Kanisius. 27-31.
- Widiastomo, Bobby, W., Sri, W., dan Onggun, N. 2012. *Efek Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica Pepaya L) terhadap Bakteri Shigella Dysenteriae Kode Isolat 2312-F Secara In Vitro*.
- Widianto, B. Rahardjo, dan Susilowati, R.. 2015. Pengaruh *Chlorhexidine* 0,2% dan *Povidone Iodine* 10% pada Luka Terbuka Terhadap Sel Radang, Proliferasi Sel dan Sel Apoptosis. *Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada*. 6(2): 89-98.
- Wilkinson, H. N., dan Hardman, M. J. 2020. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes: cellular mechanisms of wound repair. *Open Biology*. 10(9): 1–14.
- Wintoko, R., dan Yadika, A. D. N. 2020. Manajemen Terkini Perawatan Luka. *Jurnal Kedokteran Unila*. 4(2):183-189.
- Wombeogo, M. Kuubire, C. B., 2014. *Trauma and Emergency Health Care Manual*, Bloomington: AuthorHouseTM UK Ltd.
- Yunanda, V. T., dan Rinanda. 2016. Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa*) Terhadap Luka Sayat Kulit Mencit. *Jurnal Veteriner*. 17(4): 606-614.
- Zahra, R. 2019. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Biwa (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus* L.). (skripsi). Universitas Sumatera Utara. Sumatera Utara.
- Zelege, G., Kebebe, D., Mulisa, E., dan Gashe, F. 2017. In Vivo Antimalarial Activity of the Solvent Fractions of Fruit Rind and Root of *Carica papaya* Linn (*Caricaceae*) against Plasmodium berghei in Mice. *Journal of Parasitology Research*.

Zeng, R., Lin, C., Lin, Z., Chen, H., Lu, W., dan Lin, C. 2018. *Approaches to cutaneous wound healing: basics and future directions*. *Cell and Tissue Research*. 374(2): 217–232.

Zheng C, dan Qin L, 2007. Chemical Components of *Centella asiatica* and Their Bioactivities. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 5(3): 849.