

## **Effect of Giving Mahkota Dewa Fruits (*Phaleria Macrocarpa*) Extract to Epithelialization In Incision Wound of White Rats (*Rattus Norvegicus*)**

Idola Perdana Sulistyoning Suharto

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kadiri Jl Selomangleng No 1 Kediri

Email : [idolaperdana@gmail.com](mailto: idolaperdana@gmail.com)

**Abstract:** *The research purpose was to analysis effect of giving mahkota dewa fruits (*Phaleria macrocarpa*) extract to epithelialization 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. Based on Kruskall Wallis test, obtained result that there was a significant difference ( $p < 0.05$ ) epithelialization variable with  $p$  value  $p = 0.000$  between control and treatment group. And based on One-way Anova test, obtained result that there was a significant difference ( $p < 0.05$ ) with  $p$  value  $p = 0.000$  between control and treatment group. The conclusion of this research was giving mahkota dewa fruits (*Phaleria macrocarpa*) extract can increase epithelialization in incision wound of white rats (*Rattus norvegicus*).*

**Keywords :** *Mahkota Dewa Fruits (*Phaleria Macrocarpa*) Extract, Epithelialization, Incision Wound*

**Abstrak:** Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efek pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah epitelisasi 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. Variabel epitelisasi dianalisis dengan *Kruskall Wallis*. Berdasarkan hasil uji *Kruskall Wallis*, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p = 0,000$  antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat meningkatkan epitelisasi luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

**Kata Kunci :** Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*), Sel Fibroblas, Luka Insisi

## 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). Pada 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). Pada fase proliferasi ditandai dengan adanya fibroblas dan epitelisasi, sedangkan pada fase maturasi ditandai dengan terjadinya penyembuhan luka (Morison, 2004). Waktu yang diperlukan untuk setiap fase tersebut berbeda, dapat mengalami percepatan penyembuhan apabila dilakukan perawatan luka dengan cepat dan tepat, serta dapat membutuhkan waktu yang lama bila terjadi komplikasi pada luka.

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 Surveillace* (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.

Untuk mempercepat penyembuhan luka diperlukan perawatan luka yang tepat disertai dengan penggunaan antibiotika. 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 epitelisasi (yang merupakan tanda dari fase 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).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Andriyani (2007) mengenai efek ekstrak etanol buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap IL-1 $\beta$  pada tikus artritis yang diinduksi kolagen, dengan dosis 15 mg/kgbb, 22,5 mg/kgbb, dan 30 mg/kgbb terbukti dapat menghambat produksi IL-1 $\beta$ . 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 epitelisasi luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

### **Materi dan Metode Penelitian**

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris, dengan desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design* (Zainuddin, 2011). Sampel penelitian adalah tikus putih strain wistar (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan. Sampel diambil secara *simple random sampling*. Jumlah kelompok pada penelitian ini adalah 6 kelompok dengan jumlah sampel 5 sampel setiap kelompok.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia FK Unair untuk pemeliharaan dan pengambilan jaringan. Preparasi jaringan dan pengambilan data penelitian dilakukan di laboratorium Anatomi-Histologi FK Unair. Penelitian ini dilakukan pada bulan April – Juni 2014.

#### **1. Prosedur Pra Pelaksanaan Penelitian**

Sebelum diberikan perlakuan, tikus putih diaklimatisasi selama seminggu di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

#### **2. Prosedur Pelaksanaan Penelitian**

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 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.

Setelah itu dilakukan pembuatan luka. Penyayatan dilakukan pada punggung tikus dengan menggunakan pisau bedah, panjang luka 1 cm dengan kedalaman sampai area subkutan, darah yang keluar dari luka dibersihkan menggunakan kasa, luka ditutup dengan kasa steril dan plester.

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,

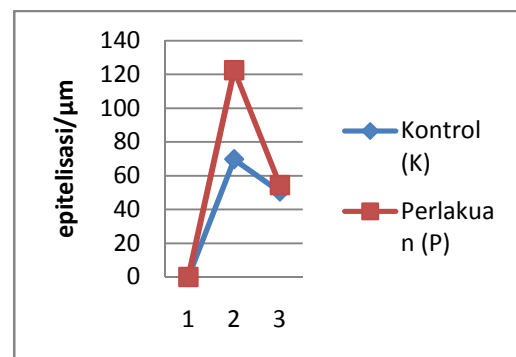
setelah itu dibuat sediaan histologis. Pengumpulan data dilakukan dengan cara melihat sediaan histologi jaringan luka kulit tikus putih dibawah mikroskop cahaya. Luka dievaluasi mulai hari ke 1, 5, dan 10.

### Analisis Hasil Penelitian

Tabel 1 Rerata dan simpang baku sel neutrofil, sel fibroblast, dan epitelisasi

Kelompok	n	Variabel
		Epitelisasi (µm)
KK 1	5	0
KK 2	5	69,6460 ± 32,60370
KK 3	5	50,552 ± 20,9645
KP 1	5	0
KP 2	5	122,43 ± 48,98373
KP 3	5	54,444 ± 8,09038

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



Gambar 1 Grafik rerata epitelisasi kelompok kontrol dan perlakuan

Pada gambar 1 dapat diketahui bahwa pada hari pertama pada kedua kelompok belum ditemukan epitelisasi, namun pada hari kelima proses epitelisasi meningkat drastis pada kedua kelompok terutama kelompok perlakuan. Pada hari kesepuluh terjadi penurunan epitelisasi pada kedua kelompok.

### Hasil Uji Normalitas

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa variabel epitelisasi berdistribusi normal yaitu dengan nilai  $p > 0,05$ .

### Hasil Uji Homogenitas

Uji homogenitas pada epitelisasi menunjukkan bahwa data tidak homogen Hasil uji homogenitas dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2 Hasil uji homogenitas *Levene test*

Variabel	Levene statistik	df 1	df2	P
Epitelisasi	4,566	5	24	0,005

Keterangan : \* = homogen

### Hasil Uji *Kruskal Wallis*

Tabel 3 Hasil uji *Kruskal Wallis*

Variabel	N	df	P
Epitelisasi	30	5	0,000 *

Keterangan : \* = signifikan

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

### Hasil Uji *Mann-Whitney U*

Tabel 3 Hasil uji *Mann-Whitney* epitelisasi

Variabel	Kelompok	P
Epitelisasi	KK1 KP1	1,000
	KK2 KP2	0,076
	KK3 KP3	0,754

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

Pada variabel epitelisasi tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p > 0,05$  antara kelompok KK1 dengan kelompok KP1, antara kelompok KK2 dengan kelompok KP2, dan kelompok KK3 dengan KP3.

### Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada gambar 1 menunjukkan hasil bahwa pada kedua kelompok di hari pertama belum ditemukan epitelisasi karena pada tahap ini masih terjadi proses inflamasi sehingga belum terjadi pertumbuhan sel epitel (Morison, 2004). Pada hari kelima proses epitelisasi meningkat drastis pada kedua kelompok. Kedua kelompok mengalami peningkatan epitelisasi namun pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan yang lebih tinggi.

Berdasarkan hasil uji *Kruskal Wallis* pun didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai  $p = 0,000$ . Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian bahwa ekstrak daging buah mahkota dewa dapat meningkatkan epitelisasi pada tikus (*Rattus norvegicus*) dengan luka insisi.

Peningkatan TGF- $\beta$  karena peningkatan aktivasi makrofag melalui pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa akan meningkatkan proliferasi sel fibroblast. Peningkatan sel fibroblas akan meningkatkan stimulasi proliferasi keratinosit yang berperan penting pada proses reepitelisasi. Berdasarkan gambar 1 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan epitelisasi pada hari ke 5 di kedua kelompok dengan kelompok perlakuan memiliki rerata epitelisasi yang lebih tinggi.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Saroja (2012) dengan judul *Wound Healing Activity of Flavonoid Fraction of Cynodon Dactylon in Swiss Albino Mice*, didapatkan kesimpulan bahwa penyembuhan luka dengan *Cynodon dactylon* yang mengandung flavonoid memberikan efek mempercepat

penyembuhan luka. Flavonoid diketahui dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena adanya aktivitas antimikroba dan *astringent* yang bertanggungjawab pada proses kontraksi luka dan epitelisasi luka.

Proses epitelisasi ini baru berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka (Sjamsuhidajat dan Jong, 2010). Pada hari ke-10 terjadi penurunan epitelisasi. Penurunan tersebut terjadi pada kedua kelompok karena adanya proses *remodeling* yang dibutuhkan untuk respons *downregulation* dan pengembalian ke kondisi yang mendekati seperti sebelum luka. Mekanisme apoptosis dan aktivitas enzimatis *Matrix-degrading Metallo Proteinases* (MMP) serta protein lain bekerja untuk mendapatkan keseimbangan pada reepitelisasi luka baru (Falanga, 2003).

### Kesimpulan

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat meningkatkan epitelisasi (pada fase proliferasi) luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) dapat mempercepat penyembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Disarankan agar peneliti selanjutnya melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap *Transforming Growth Factor* – $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

### Daftar Pustaka

Ahkam, M Subroto. 2008. *Obat Alternatif: Sarang Semut Penakluk Penyakit*

*Maut*.<http://www.sarangsemut.50w.ebs.com/obat%20alternatif.htm>. Diakses Tanggal 28 Februari 2014. Pukul 10.37.

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.

Bernstein EF, et al. *Wound healing. Dalam: Lask GP, Moy RL, editor. Principles and techniques of cutaneous surgery*. New York: Graw-Hill, 1996; 1-22.

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.

Falanga, V. 2003. *Mechanisms of cutaneous wound repair*. Dalam: Freedberg IM, Wolff K, Eisen AZ, et al, editor. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. Edisi ke-6. New York: Graw-Hill.

- 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.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. 2000. *Kuby Immunology*, 4th Ed., New York: W.H. Freeman.
- Guyton. 2012. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta : EGC.
- Harmanto, Ning. 2005. *Mengusir Kolesterol bersama Mahkota Dewa*. Agromedia Pustaka: Jakarta.
- Hernawati.2008. *Jaringan Ikat*. file.upi.edu/Direktori/FPMIPA/JUR.\_PEND.../FILE\_22.pdf. diakses tanggal 13 february 2014 pukul 8.00.
- Kusumawati D, 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*, Gadjah Mada University Press.
- 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 Obat*. <http://www.anneahira.com/obat-herbal-17668.htm>. Diakses tanggal 25 jam 09.40.
- 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](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.
- Syamhudi, Budi, dr. 2005. *Peranan interleukin-1 Pada proses implantasi*.digilip.unsri.ac.id. diakses tanggal 12 february 2014 jam 23.57.
- Sudewo, Bambang. 2007. *Tanaman Obat Populer Penggempur Aneka Penyakit*. Agromedia Pustaka : Jakarta.
- Taqwim, Ali. 2011. *Peran Fibroblas pada Penyembuhan* .<http://www.scribd.com/doc/130922637/Peran-Fibroblas-Pada-Proses-Penyembuhan>. Diakses tanggal 13 Februari 2014 jam 8.18.
- 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](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.

Winarto,W.P. 2003. *Mahkota dewa: budi  
daya & pemanfaatan untuk obat*.  
Penebar Swadaya: Jakarta.

Zainuddin, M. 2011. *Metodologi  
Penelitian Kefarmasian dan  
Kesehatan*. Surabaya : Airlangga  
university press.