HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024
Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: June, 12, 2026
Revised: August, 26, 2026
Available online: August, 27, 2026
at: https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

Efektivitas pemberian topikal gel ekstrak nanas (*Ananas Comosus*) terhadap kolagen pada tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan luka bakar grade 2 studi pada penyembuhan luka epidermis, kadar IL-1, dan biomarker kolagen

Arya Bintang Zhafari[1,2]*, Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi
Korespondensi penulis: Arya Bintang Zhafari. *Email: surgeonarya@gmail.com

Abstract

Background: Grade II burn injury is a tissue injury involving the epidermis and part of the dermis, requiring an optimal healing process. Pineapple (*Ananas comosus*) contains the enzyme bromelain, which has anti-inflammatory effects and the potential to accelerate wound healing by reducing pro-inflammatory cytokine levels and increasing collagen synthesis.
Purpose: To analyze the effectiveness of the topical application of pineapple extract (*Ananas comosus*) gel on grade II burn wound healing in Wistar rats (*Rattus norvegicus*), based on wound diameter, Interleukin-1 levels, and collagen deposition parameters.
Method: An experimental study with a post-test-only control group design using 30 male Wistar rats (Rattus norvegicus). Sampels were divided into six groups: normal control group (KN), negative control group (K-), positive control group (K+), and treatment groups with pineapple extract gel at concentrations of P1 (15%), P2 (20%), and P3 (25%). Grade II burns injuries were induced on the rats' backs, and topical therapy was administered twice daily for 14 days. Parameters observed included wound diameter, IL-1 levels, and collagen. Data were analyzed using the Kruskal Wallis test and One-Way ANOVA.
Results: There were significant differences in wound diameter ($p = 0.004$), IL-1 levels ($p < 0.001$), and collagen ($p < 0.001$) among the groups. Group P2 (20%) showed the smallest wound diameter, whereas Group P3 (25%) showed the lowest IL-1 levels and the highest collagen levels.
Conclusion: Topical application of pineapple extract gel is effective in accelerating grade II burn wound healing through mechanisms of inflammation reduction and increased collagen formation. A concentration of 20% is optimal for clinical wound healing, while 25% is optimal for improving tissue quality histologically.
Suggestion: Further studies are needed to examine the specific molecular mechanisms of pineapple extract gel, evaluate long term toxicity tests, and conduct human clinical trials to assess its efficacy and safety as a topical therapy for grade II burns.

Keywords: Epidermal Wound Healing; Grade II Burn; Interleukin-1 (IL-1); Pineapple Extract (*Ananas Comosus*).

PENDAHULUAN

Luka bakar merupakan salah satu bentuk cedera jaringan yang terjadi akibat paparan energi termal, kimia, listrik, radiasi, maupun gesekan yang menyebabkan kerusakan pada struktur kulit dengan derajat keparahan yang bervariasi. Berdasarkan kedalamannya, luka bakar diklasifikasikan menjadi beberapa derajat, di mana luka bakar derajat dua (*partial thickness burn*) melibatkan kerusakan pada lapisan epidermis dan sebagian atau seluruh dermis. Kondisi ini ditandai dengan eritema, nyeri, serta

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550

terbentuknya bula, dan berpotensi menimbulkan komplikasi berupa infeksi, gangguan penyembuhan, hingga terbentuknya jaringan parut, apabila tidak ditangani secara optimal (Żwierełło et al., 2023; Jeschke et al., 2020). Oleh karena itu, luka bakar derajat dua memerlukan penatalaksanaan yang tepat untuk mempercepat proses penyembuhan serta meminimalkan kerusakan jaringan lebih lanjut.

Secara global, luka bakar masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, terutama di negara berkembang. Di Indonesia, tingginya angka kejadian luka bakar, disertai dengan risiko komplikasi yang dapat ditimbulkan, menegaskan pentingnya pengembangan terapi yang efektif, aman, dan terjangkau dalam mendukung proses penyembuhan luka. Menurut *Centers for Disease Control* (CDC), pada tahun 2021 dilaporkan kasus luka bakar adalah sekitar 398,000 kasus (berhubungan dengan kebakaran) dan 252,000 kasus (berhubungan dengan benda atau zat panas). Data dari Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan tahun 2018, menunjukkan bahwa prevalensi luka bakar menduduki peringkat keenam sebagai penyebab luka bakar tidak disengaja di Indonesia, yaitu sebesar 0.7%. Penelitian retrospektif di Yogyakarta pada tahun 2018-2019, melaporkan kasus luka bakar derajat derajat 2A (28%), derajat 2B (49%), dan derajat 3 (15%) (Ivanko et al., 2024; Waladani et al., 2021; Ramli et al., 2021).

Proses penyembuhan luka bakar berlangsung melalui tahapan fisiologis yang kompleks dan terkoordinasi, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Fase inflamasi merupakan respon awal yang terjadi segera setelah cedera, ditandai dengan pelepasan berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1). IL-1 berperan dalam menginisiasi respon imun dan inflamasi, namun peningkatan kadar IL-1 yang berlebihan dapat memperpanjang fase inflamasi dan menghambat proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, modulasi respon inflamasi menjadi salah satu faktor kunci dalam keberhasilan penyembuhan luka bakar (Lestari et al., 2023; Korkmaz et al., 2023).

Selanjutnya, fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, serta proliferasi fibroblas yang berperan dalam sintesis matriks ekstraseluler. Pada fase ini, kolagen mulai diproduksi, terutama kolagen tipe III sebagai bentuk awal yang kemudian akan mengalami maturasi menjadi kolagen tipe I pada fase remodeling. Kolagen merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang berfungsi memberikan kekuatan struktural dan integritas jaringan kulit. Proses deposisi, organisasi, dan maturasi kolagen menjadi indikator penting dalam keberhasilan penyembuhan luka, karena berhubungan langsung dengan kualitas jaringan yang terbentuk serta kekuatan jaringan pasca penyembuhan.

Penatalaksanaan luka bakar derajat dua umumnya dilakukan melalui terapi topikal yang bertujuan untuk mengontrol infeksi, mengurangi inflamasi, serta mempercepat regenerasi jaringan. Penggunaan agen topikal berbahan kimia, seperti *silver-based dressing*, telah banyak digunakan dalam praktik klinis. Namun, penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti iritasi kulit, reaksi alergi, serta potensi toksisitas. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi berbasis bahan alami yang memiliki efektivitas tinggi dengan risiko efek samping yang lebih minimal (Schaefer & Szymanski, 2023; Kang et al., 2019).

Salah satu bahan alami yang berpotensi dikembangkan sebagai terapi luka bakar adalah nanas (*Ananas comosus*), yang mengandung enzim aktif bromelain. Bromelain merupakan enzim proteolitik yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk efek antiinflamasi, debridement enzimatik, serta kemampuan dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Secara mekanistik, bromelain dapat menekan produksi sitokin proinflamasi, termasuk IL-1, sehingga membantu mengendalikan respon inflamasi pada fase awal penyembuhan luka. Selain itu, bromelain juga dilaporkan mampu meningkatkan aktivitas fibroblas dan merangsang sintesis kolagen, yang berperan penting dalam fase proliferasi dan remodeling.

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekstrak nanas, khususnya yang mengandung bromelain, memiliki potensi dalam mempercepat penyembuhan luka melalui pengurangan edema, peningkatan reepitelisasi, serta pengangkatan jaringan nekrotik secara selektif (Badriyya et al., 2020). Namun demikian, sebagian besar penelitian masih berfokus pada efek antiinflamasi dan percepatan penyembuhan luka

Arya Bintang Zhafari[1,2*], Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550

secara umum, tanpa mengkaji secara spesifik keterkaitan antara modulasi inflamasi dan pembentukan kolagen sebagai indikator utama keberhasilan penyembuhan luka.

Penggunaan model hewan, seperti tikus Wistar (*Rattus norvegicus*), banyak digunakan dalam penelitian luka bakar karena memiliki karakteristik penyembuhan luka yang relatif cepat dan memungkinkan observasi yang terkontrol terhadap proses inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Model ini memberikan kemudahan dalam mengevaluasi efektivitas suatu intervensi terhadap parameter penyembuhan luka, termasuk perubahan diameter luka, kadar mediator inflamasi, serta deposisi kolagen (Masbagusdanta et al., 2020; Abdullahi et al., (2014).

Meskipun berbagai penelitian telah mengkaji potensi bromelain dalam penyembuhan luka, masih terdapat keterbatasan penelitian yang secara komprehensif mengevaluasi efektivitas ekstrak nanas dalam bentuk sediaan gel topikal terhadap parameter penyembuhan luka bakar derajat dua. Secara khusus, belum banyak penelitian yang mengkaji pengaruh ekstrak daging nanas terhadap diameter luka sebagai indikator klinis, kadar IL-1 sebagai indikator fase inflamasi, serta deposisi kolagen sebagai indikator fase proliferasi dan remodeling dalam satu kerangka penelitian yang terintegrasi.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas pemberian topikal gel ekstrak nanas (*Ananas comosus*) terhadap penyembuhan luka bakar derajat dua pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*), yang dinilai melalui perubahan diameter luka, kadar IL-1, serta deposisi kolagen. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alami yang efektif dan aman, serta memperkaya kajian di bidang dermatologi terkait mekanisme penyembuhan luka bakar.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni (*true experimental*) *post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah 30 ekor tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan berusia 8 minggu dengan berat badan 150–200 gram. Seluruh hewan coba diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan dengan pemberian pakan dan minum *ad libitum*. Hewan coba dibagi secara acak menjadi enam kelompok (n=5 per kelompok), yaitu: kontrol normal (KN), kontrol negatif (K−), kontrol positif (K+), serta tiga kelompok perlakuan yang diberikan gel ekstrak nanas dengan konsentrasi 15% (KP1), 20% (KP2), dan 25% (KP3).

Luka bakar derajat II diinduksi pada punggung tikus yang telah dicukur dan didesinfeksi menggunakan alkohol 70%. Anestesi dilakukan dengan injeksi ketamin intramuskular dosis 60 mg/kgBB. Luka dibuat menggunakan solder listrik yang telah dipanaskan selama 5 menit dan ditempelkan selama 5 detik hingga terbentuk bula dan eritema. Setelah induksi, masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan topikal dua kali sehari selama 14 hari: K−: tanpa terapi; K+: hidrogel perak alginate; dan KP1–KP3: gel ekstrak nanas konsentrasi 15%, 20%, dan 25%.

Ekstrak nanas (*Ananas comosus*) diperoleh melalui metode maserasi dan fraksinasi menggunakan amonium sulfat untuk memperoleh enzim bromelain. Ekstrak kemudian diformulasikan menjadi sediaan gel menggunakan karbopol sebagai basis gel, triethanolamine sebagai penstabil, serta gliserin dan metilparaben sebagai bahan tambahan hingga diperoleh sediaan homogen.

Diameter luka epidermis diukur pada hari ke-1, 3, 6, 9, 12, dan 14 menggunakan dokumentasi digital yang dianalisis dengan perangkat lunak ImageJ. Hasil dinyatakan dalam mm² sebagai indikator penyembuhan luka secara makroskopis. Penilaian kadar kolagen dilakukan menggunakan metode histopatologi terhadap jaringan kulit tikus yang diambil pada hari ke-15 setelah terminasi. Jaringan luka dieksisi, kemudian difiksasi dalam larutan formalin 10%, diproses dengan teknik parafin, dan dipotong setebal 4–5 µm menggunakan mikrotom. Preparat kemudian diwarnai menggunakan pewarnaan khusus, seperti *Masson's Trichrome*, untuk mengidentifikasi deposisi serabut kolagen pada jaringan. Kolagen akan tampak berwarna biru atau hijau tergantung metode pewarnaan yang digunakan. Evaluasi dilakukan secara semi-kuantitatif berdasarkan kepadatan, distribusi, dan organisasi serabut kolagen di area luka menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran tertentu. Skoring histopatologi dilakukan oleh pengamat yang telah terlatih untuk mengurangi bias subjektivitas.

Data dianalisis secara statistik menggunakan Uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan *Levene's test*. Data yang berdistribusi normal dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* dilanjutkan uji *post-hoc Bonferroni*, sedangkan data tidak berdistribusi normal dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dilanjutkan *Mann-Whitney*. Nilai $p < 0.05$ dianggap bermakna secara statistik.

Arya Bintang Zhafari[1,2*], Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550

HASIL

Tabel 1. Perbedaan Diameter Luka

Variabel	Median (min–maks)	p-*value*
KN	33.30	0.004*
K(–)	32.14 (31.60 – 32.14)	
K(+)	32.14	
P1	32.14 (31.60 – 32.14)	
P2	31.60 (31.60 – 32.14)	
P3	32.14 (31.60 – 32.14)	

Berdasarkan Tabel 1. uji *Kruskal-Wallis*, diperoleh nilai p = 0.004 (p < 0.05), menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada diameter luka antar kelompok perlakuan. Uji pembanding Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok P2 (20%) memiliki ukuran diameter luka terkecil dibandingkan kelompok lainnya.

Tabel 2. Perbedaan Interleukin-1 (IL-1)

Variabel	Mean ± SD	p-v*alue*
KN	12.45 ± 1.75	<0.001*
K(–)	38.09 ± 2.46	
K(+)	22.27 ± 1.44	
P1	28.09 ± 1.88	
P2	23.18 ± 1.44	
P3	19.55 ± 1.43	

Berdasarkan Tabel 2. hasil uji beda IL-1 dengan menggunakan uji *One Way Anova*, menujukkan perbedaan yang sangat signifikan pada kadar IL-1 antar kelompok didapatkan nilai p = <0.001 (p < 0.05). Hasil uji *Post-Hoc* mengkonfirmasi bahwa kelompok P3 (25%) menghasilkan penurunan kadar IL-1 secara signifikan hingga mendekati KN diikuti kelompok K+ dan P2.

Tabel 3. Perbedaan Kolagen

Variabel	Mean ± SD	p-*value*
KN	12.59 ± 0.10	<0.001*
K(–)	1.94 ± 0.18	
K(+)	10.38 ± 0.07	
P1	8.83 ± 0.22	
P2	9.94 ± 0.19	
P3	11.92 ± 0.16	

Berdasarkan Tabel 3. hasil uji beda collagen dengan menggunakan uji *One Way Anova,* menujukkan perbedaan yang signifikan pada kadar kolagen anatar kelompok perlakuan didapatkan nilai p = <0.001 (p < 0.05). berdasarkan uji *Post-Hoc*, kelompok P3 (25%) menujukkan kadar kolagen tertinggi di antara seluruh kelompok perlakuan topikal bahkan mendekati KN.

Arya Bintang Zhafari[1,2*], Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550

PEMBAHASAN

Pengaruh terhadap Penyembuhan Luka

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak nanas memberikan pengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka bakar derajat II yang ditunjukkan melalui penurunan diameter luka. Kelompok perlakuan P2 (20%) menunjukkan diameter luka terkecil dibandingkan kelompok lainnya, yang menandakan percepatan proses kontraksi luka. Secara fisiologis, penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Penurunan diameter luka mencerminkan keberhasilan fase proliferasi, khususnya kontraksi luka yang dimediasi oleh miofibroblas. Kandungan bromelain dalam nanas diduga berperan dalam mempercepat proses ini melalui kemampuannya dalam menghilangkan jaringan nekrotik (debridement) dan meningkatkan regenerasi jaringan (Bhattacharyya, 2008; Maurer, 2001).

Selain itu, bromelain juga diketahui dapat meningkatkan permeabilitas jaringan dan mempercepat penetrasi zat aktif ke dalam luka, sehingga mempercepat proses epitelisasi. Namun, pada konsentrasi yang lebih tinggi (P3), efek terhadap diameter luka tidak lebih baik dari P2, yang menunjukkan adanya konsentrasi optimal dalam mempercepat penyembuhan luka secara makroskopis (Pavan et al., 2012).

Pengaruh terhadap IL-1

IL-1 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting pada fase awal penyembuhan luka. Kadar IL-1 yang tinggi, seperti yang terlihat pada kelompok kontrol negatif, menunjukkan inflamasi yang berkepanjangan yang dapat menghambat proses penyembuhan. Pada penelitian ini, kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar IL-1 secara signifikan, terutama pada kelompok P3. Hal ini menunjukkan ekstrak nanas memiliki efek antiinflamasi yang kuat. Mekanisme ini diduga melalui aktivitas bromelain yang mampu menghambat produksi mediator inflamasi, termasuk sitokin proinflamasi seperti IL-1. Penurunan IL-1 mempercepat transisi fase inflamasi ke fase proliferasi, sehingga mempercepat penyembuhan luka secara keseluruhan (Tan et al., 2021; Weinheimer-Haus et al., 2015). Dengan demikian, semakin rendah kadar IL-1, maka semakin cepat proses penyembuhan luka.

Pengaruh terhadap Kolagen

Kolagen merupakan komponen utama dalam proses penyembuhan luka, khususnya pada fase proliferasi dan remodeling. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar kolagen yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol negatif, dengan nilai tertinggi pada kelompok P3. Secara histopatologi, peningkatan kolagen ditandai dengan serabut kolagen yang lebih padat, tebal, dan tersusun teratur pada jaringan dermis (Atiyeh et al., 2005). Pada kelompok kontrol negatif, serabut kolagen tampak jarang, tipis, dan tidak terorganisir, yang menunjukkan proses penyembuhan yang belum optimal (Rodrigues et al., 2018). Selain itu, pada kelompok perlakuan terlihat peningkatan jumlah fibroblas yang berperan dalam sintesis kolagen, serta susunan jaringan yang lebih homogen, yang mencerminkan proses remodeling yang lebih baik (Fathi et al., 2022). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak nanas tidak hanya mempercepat penyembuhan luka secara makroskopis, tetapi juga meningkatkan kualitas penyembuhan jaringan secara mikroskopis.

Hubungan IL-1, Kolagen, dan Penyembuhan Luka

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang erat antara penurunan inflamasi, peningkatan kolagen, dan penyembuhan luka. Penurunan kadar IL-1 pada kelompok perlakuan menunjukkan berkurangnya respon inflamasi, sehingga memungkinkan proses penyembuhan berlanjut ke fase proliferasi. Pada fase ini, fibroblas akan aktif menghasilkan kolagen sebagai komponen utama pembentukan jaringan baru. Kelompok P3 menunjukkan hasil terbaik dalam menurunkan IL-1 dan meningkatkan kolagen, sedangkan P2 menunjukkan hasil terbaik dalam penurunan diameter luka (Christanto et al., 2025; Beserra et al., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa efek ekstrak nanas bersifat dose-dependent, dengan efek yang berbeda pada setiap fase penyembuhan luka.

SIMPULAN

Pemberian topikal gel ekstrak nanas berpengaruh terhadap penyembuhan luka bakar derajat II yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan bermakna diameter luka antar kelompok perlakuan ($p < 0.05$). Kelompok dengan konsentrasi 20% (P2) menunjukkan diameter luka terkecil, sehingga paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka

Arya Bintang Zhafari[1,2*], Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550

secara klinis. Pemberian gel ekstrak nanas berpengaruh terhadap kadar IL-1 sebagai biomarker inflamasi, dengan hasil uji menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0.05$). Kelompok konsentrasi 25% (P3) menunjukkan kadar IL-1 terendah, mengindikasikan efek antiinflamasi terbaik. Pemberian gel ekstrak nanas berpengaruh terhadap peningkatan kadar kolagen sebagai indikator penyembuhan jaringan, dengan hasil uji menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0.05$). Kelompok konsentrasi 25% (P3) menunjukkan kadar kolagen tertinggi, yang mencerminkan perbaikan jaringan yang optimal.

SARAN

Penelitian selanjutnya dapat mengkaji mekanisme kerja ekstrak nanas (*Ananas comosus*) secara lebih mendalam pada tingkat molekuler, termasuk biomarker lain dalam penyembuhan luka. Selain itu, perlu dilakukan variasi konsentrasi, durasi pengamatan yang lebih panjang, serta uji klinis pada manusia untuk memastikan efektivitas dan keamanannya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa, gel ekstrak nanas berpotensi sebagai terapi topikal alternatif dalam mempercepat penyembuhan luka bakar derajat II melalui efek antiinflamasi dan peningkatan kolagen.

Temuan ini juga mendukung pemanfaatan bahan alami yang lebih terjangkau serta berkontribusi pada pengembangan ilmu farmakologi dan regenerasi jaringan. Penelitian ini terbatas pada penggunaan hewan coba, sehingga belum dapat digeneralisasikan pada manusia. Parameter yang digunakan masih terbatas, dan durasi penelitian relatif singkat, sehingga belum menggambarkan proses penyembuhan jangka panjang. Selain itu, aspek keamanan dan toksisitas jangka panjang belum dievaluasi.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullahi, A., Amini-Nik, S., & Jeschke, M. G. (2014). Animal models in burn research. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(17), 3241-3255.

Atiyeh, B. S., Hayek, S. N., & Gunn, S. W. (2005). New technologies for burn wound closure and healing review of the literature. *Burns*, 31(8), 944–956.

Badriyya, E., Pratiwi, A. R., Dillasamola, D., Aldi, Y., & Husni, E. (2020). Topical anti-inflammatory activity of bromelain. *Pharmacogn*. J, 12, 1586.

Beserra, F. P., Gushiken, L. F. S., Vieira, A. J., Bérgamo, D. A., Bérgamo, P. L., Souza, M. O. D., & Pellizzon, C. H. (2020). From inflammation to cutaneous repair: topical application of lupeol improves skin wound healing in rats by modulating the cytokine levels, nf-κb, ki-67, growth factor expression, and distribution of collagen fibers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4952.

Bhattacharyya, B. K. (2008). Bromelain: an overview. *Natural Product Radiance*, 7(4), 359–363.

Christanto, A., Cilmiaty, R., Setiamika, M., Yudhani, R. D., Dirgahayu, P., Pamungkasari, E. P., & Nurwati, I. (2025). The role of interleukin 1β, fibroblast growth factor, fibroblasts, keratinocytes, granulation tissue and collagen density in the wound healing phase (study of wound healing in the inflammation, proliferation, and remodeling phases). *Biocaster: Jurnal Kajian Biologi*, 5(3), 108-118.

Fathi, A. N., Babaei, S., Babaei, S., Baazm, M., Sakhaie, H., & Babaei, S. (2022). Effect of bromelain on mast cell numbers and degranulation in diabetic rat wound healing. *Journal of Wound Care*, 31(Sup8), S4-S11.

Ivanko, A., Garbuzov, A. E., Schoen, J. E., Kearns, R., Phillips, B., Murata, E., & Carter, J. E. (2024). The burden of burns: an analysis of public health measures. *Journal of Burn Care & Research*, 45(5), 1095-1097.

Arya Bintang Zhafari[1,2*], Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550

Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 11.

Kang, S., Amagai, M., & Bruckner, A. L. (2019). *Fitzpatrick's dermatology 9 th edition*. New York: Mc Graw Hill Education. p. 1679–1690.

Katz, S. I., Gilchrest, B. A., Paller, A. S., & Leffell, D. J. (2008). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* (pp. 690-703). K. Wolff, & L. A. Goldsmith (Eds.). New York: McGraw-Hill.

Korkmaz, H. I., Flokstra, G., Waasdorp, M., Pijpe, A., Papendorp, S. G., de Jong, E., & van Zuijlen, P. P. M. (2023). The complexity of the post-burn immune response: an overview of the associated local and systemic complications. *Cells*, 12(3), 345.

Lestari, T., Syukur, S., Revilla, G., Sukma Rita, R., & Rustini, R. (2023). The burn wound healing process: a review. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 40(1), 77-88.

Masbagusdanta, K., Setiasih, S., Handayani, S., & Hudiyono, S. (2020). Partial purification and evaluation of bromelain from pineapple stem (ananas comosus) in cream based preparation and its in vitro anti-inflammatory activity. *AIP Conference Proceedings* 2243 (1, p. 030012).

Maurer, H. R. (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58, 1234–1245.

Pavan, R., Jain, S., Shraddha, & Kumar, A. (2012). Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnology Research International*, 2012(1), 976203.

Purmawanti, S. (2024). *Pengaruh krim ekstrak daun pegagan (centella asiatica) terhadap inhibisi mmp-1 dan peningkatan kolagen (studi eksperimental pada mencit yang dipapar sinar uvb akut)* (Master's thesis, Universitas Islam Sultan Agung (Indonesia).

Ramli, R. N., Prawoto, A., Riasa, N. P., Saputro, I. D., & Mas' Ud, A. F. (2021). Epidemiology and knowledge of first aid treatment related to burn injury in the rural region of kulon progo, indonesia. *Open Access Macedonian Journal Medical Sciences,* 9 (E): 101-108.

Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2018). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665–706.

Schaefer, T. J., & Szymanski, K. D. (2017). Burn evaluation and management.

Tan, J. L., Lash, B., Karami, R., Nayer, B., Lu, Y. Z., Piotto, C., & Martino, M. M. (2021). Restoration of the healing microenvironment in diabetic wounds with matrix-binding il-1 receptor antagonist. *Communications biology*, 4(1), 422.

Waladani, B., Ernawati, E., & Suwaryo, P. A. W. (2021). Peningkatan pengetahuan dan keterampilan kader kesehatan masyarakat dalam pertolongan pertama dengan kasus luka bakar. *Jurnal Peduli Masyarakat*, 3(2), 185-192.

Weinheimer-Haus, E. M., Mirza, R. E., & Koh, T. J. (2015). Nod-like receptor protein-3 inflammasome plays an important role during early stages of wound healing. *PLoS One*, 10(3), e0119106.

Żwierełło, W., Piorun, K., Majewicz, M. S., Maruszewska, A., Antoniewski, J., & Gutowska, I. (2023). Burns: classification, pathophysiology, and treatment: a review. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(4), 3749.

Arya Bintang Zhafari[1,2*], Eriawan Agung Nugroho[1,3], Najatullah[1,3], Kharmi Juni Yanti[1,3]

[1]Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
[2]Staf Fakultas Kedokteran, Universitas Bengkulu
[3]RSUP Dr Kariadi

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v20i6.3550