

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/323545266>

# PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NAGA MERAH (EBNM) TOPIKAL PADA LUKA AKUT TERHADAP PERUBAHAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DAN DIAMETER LUKA : AN ANIMAL MODEL STUDY

Article · February 2018

CITATION

1

READS

561

5 authors, including:



**Alfian Mas Ud**

Akper Batari Toja Watampone

3 PUBLICATIONS 3 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Andi Wardihan Sinrang**

Universitas Hasanuddin

22 PUBLICATIONS 18 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Kadek Ayu Ayu Erika**

Universitas Hasanuddin

30 PUBLICATIONS 31 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Takdir Tahir**

Universitas Hasanuddin

45 PUBLICATIONS 38 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Infection Wound [View project](#)



Breastfeeding and Depression [View project](#)

**ORIGINAL ARTICLE**

**How to cite:**

Mas'ud Alfian, et.al. Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (ebnm) topikal pada luka akut terhadap perubahan kadar matrix metalloproteinase-9 (mmp-9) dan diameter luka : an animal model study, jurnal luka indonesia. 2018, 4(1): 11-23

**Conflict of interest:**

Nothing

**Funding resources:**

Nothing

**Corresponding authors:**

alfian.masud@yahoo.co.id

**Note:**

# **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NAGA MERAH (EBNM) TOPIKAL PADA LUKA AKUT TERHADAP PERUBAHAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DAN DIAMETER LUKA : AN ANIMAL MODEL STUDY**

**Alfian Mas'ud<sup>1,3</sup>, Wardihan Sinrang<sup>2</sup>, Kadek Ayu Erika<sup>3</sup>, Takdir Tahir<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Keperawatan Medikal Bedah, Akademi Keperawatan Batari Toja Watampone

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

<sup>3</sup>Program Studi Magister Ilmu Keperawatan, Fakultas Keperawatan, Universitas Hasanuddin

## **ABSTRACT**

The wound healing process is complex and is influenced by multifactor, one of which is MMP-9. Dragon fruit became popular because its flavonoid content is very good for wound healing. However, related research is still limited. This study aims to prove the effect of topical EBNM on changes in MMP-9 levels on acute wistar wound model. Experimental research design with post-test with control group design. The animal experiments were male wistar (n = 59) with acute wound model using 5 mm punch biopsy, divided into 3 groups (negative control, positive control and topical EBNM 7.5%). Measurement of MMP-9 levels with ELISA techniques using wound tissue. Data were analyzed using SPSS 22 with One Way ANOVA Test. MMP-9 levels in the topical EBNM group had the lowest levels on day 3 (negative control:  $1.64 \pm 0.82$  with p value = 0.345), (positive control:  $1.05 \pm 1.09$  with p = 0.922) and (topical EBNM:  $0.99 \pm 0.95$  with a value of p = 0.486). After 7 days of treatment MMP-9 levels evaluated (positive control group:  $1.28 \pm 0.61$  with p = 0.438 and topical EBNM group:  $1.57 \pm 0.72$  with p value = 0.968), but negative control group had higher levels of  $2.23 \pm 0.57$  with p value = 0.744. After 14 days experienced a decrease in the negative control group and topical EBNM group (negative control group:  $1.92 \pm 0.71$  p value = 0.801 and topical EBNM group:  $1.45 \pm 0.85$  value p = 0.631) while in the positive control group increased MMP-9 levels  $2.03 \pm 1.27$  with a value of p = 0.258. Topical EBNM may decrease MMP-9 levels in all phases of wound healing and decrease in wound diameter in the topical EBNM group.

Keywords: Red Dragon Fruit, MMP-9

## LATAR BELAKANG

Angka kejadian luka setiap tahun semakin meningkat, baik luka akut maupun luka kronis. Berdasarkan Riskesdas, 2013 prevalensi cedera di Indonesia yaitu 8.2%. Penyebab cedera terbanyak yaitu jatuh (40.9%) dan kecelakaan sepeda motor (40.6%), selanjutnya penyebab cedera karena terkena benda tajam/tumpul (7.3%), transportasi darat lain (7.1%) dan terjatuh (2.5%). Penyembuhan luka merupakan proses kompleks dan dinamis dalam proses perbaikan jaringan secara anatomi dan fungsinya serta dipengaruhi oleh multifaktor.

Proses penyembuhan luka melibatkan beberapa jenis sel termasuk *keratinocyte*, *fibroblast*, sel endotel, makrofag dan trombosit. (Lewis & Bucher, 2014). Untuk penyembuhan luka. Pola ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) dalam penyembuhan luka yang normal adalah kompleks MMP berubah sesuai dengan konsentrasi dalam berbagai fase penyembuhan. Terlepas dari peran mereka dalam renovasi ECM, MMP memiliki fungsi penting lainnya, termasuk regulasi pertumbuhan sel dan diferensiasi. Khususnya berkaitan dengan penyembuhan luka, mereka dapat mengubah motilitas sel, mempengaruhi interaksi-sel sel dan pelepasan faktor pertumbuhan serta sitokin mempengaruhi proliferasi dan pertumbuhan sel. Ini merupakan salah satu dari banyak fungsi MMP, sehingga lebih memperkuat konsep bahwa mereka adalah pemain kunci dalam perbaikan luka (McLennan, Min, & Yue, 2008).

Diantara 28 tipe MMP, terdapat 4 tipe yang berperan paling penting dalam penyembuhan luka yaitu MMP-1, MMP-2, MMP-8 dan MMP-9 (Gibson, Cullen, Legerstee, Harding, & Schulz, 2009). *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) diproduksi oleh sejumlah jenis sel yang berbeda, yaitu sel-sel inflamasi, neutrofil, makrofag, monosit dan *keratinocyte* (Rayment, Upton, & Shooter, 2008). MMP-9 diperlukan untuk keratinosit pada fase proliferasi yang ditandai dengan re-epitelisasi, pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis yang melibatkan keratinosit, fibroblast, dan sel endotel (Caley, Martins, & Toole, 2015).

MMP-9 adalah kolagenase tipe IV yang diekspresikan sementara dalam proses penyembuhan luka normal namun telah ditemukan pada tingkat tinggi pada luka kronis. Korelasi ini telah terjadi dan diamati oleh sejumlah peneliti dalam beragam jenis luka yang perlahan atau tidak sembuh. Sintesis, aktivasi dan aktivitas MMP-9, sebagian diatur oleh TNF- $\alpha$  (Yuan, Ping, Yan, & Warren, 2008). Pelepasan berkelanjutan dari kelebihan TNF- $\alpha$  menyediakan mekanisme seketika untuk dan dilanjutkan dengan produksi MMP-9. Hipotesis ini mengemukakan sebuah mekanisme dimana kehadiran dari MMP-9 pada tingkat tinggi ini menunda proses penyembuhan luka normal (Reiss et al., 2011).

Dalam penyembuhan luka, obat-obatan herbal terus menduduki tempat sentral dan penting dalam banyak tradisi penyembuhan dunia. Ini termasuk penggunaan herbal tunggal dalam banyak tradisi barat dan kombinasi multi-ramuan dalam sistem medis tradisional Asia (Lindquist, Snyder, & Tracy, 2014). Fakta ini menunjukkan pentingnya mengoptimalkan pendekatan bahan alam dalam perawatan luka dengan pertimbangan efisiensi biaya dan mudah didapatkan.

Buah Naga Merah merupakan salah satu buah yang belakangan ini menjadi populer karena efek penyembuhannya terhadap luka. Kandungan

## METODE PENELITIAN

flavonoid dalam buah naga merah juga dilaporkan dapat memperbaiki proses penyembuhan luka karena fungsinya sebagai antioksidan dan anti inflamasi (Khalili et al., 2006; Le, Vaillant, & Imbert, 2006; Mahattanatawee et al., 2006).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa zat aktif buah naga merah yang paling dominan adalah flavonoid, polyphenol dan antioksidan (Rebecca, Boyce, & Chandran, 2010). Kandungan flavonoid pada daging buah naga merah sebanyak  $7.21 \pm 0.02$  mg CE/100 gram (Cohen, Fait, & Tel-Zur, 2013). Flavonoid yang terkandung dalam buah naga meliputi *quertecin*, *kaempferol* dan *isorhamnetin* (Gregoris, 2013). Kandungan flavonoid dalam buah naga diyakini berperan dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid merupakan senyawa steroid yang bekerja dengan menghambat proses inflamasi dan memodulasi sel-sel yang terlibat dalam proses peradangan (Davies & Yanez, 2013; Jaganath & Crozier, 2011; Sangeetha, Umamaheswari, Reddy, & Kalkura, 2016).

Sampai saat ini tampak bahwa MMP-9 yang berasal dari neutrofil dan makrofag adalah salah satu protease utama yang bertanggung jawab untuk degradasi ECM pada luka yang tidak sembuh dan tingkatnya berkorelasi dengan tingkat keparahan luka. Kemampuan MMP-9 untuk menurunkan kolagen lebih efektif daripada MMP lainnya mungkin jadi penyebab tingginya dampak MMP-9 pada hasil penyembuhan (Rayment et al., 2008; Röhl, Rz, & Murray, 2013). Sehingga peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh anti inflamasi pada flavonoid dalam ekstrak buah naga merah *topikal* khususnya pada luka akut terhadap perubahan kadar *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) pada wistar.

### 1. Lokasi dan Rancangan penelitian

Penelitian dilakukan di 3 laboratorium yaitu laboratorium Biofarmaka Pusat Kegiatan Penelitian (PKP) Universitas Hasanuddin untuk pembuatan Ekstrak Buah Naga Merah (EBNM), Laboratorium Animal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk pemeliharaan dan perlakuan wistar dan Laboratorium penelitian Rumah Sakit (RS) Universitas Hasanuddin untuk menilai kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dengan tehnik ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay) jaringan luka. Peneliti menggunakan desain penelitian eksperimental dengan rancangan *post test with kontrol group design* (Grove, Burns, & Gray, 2013) yang bertujuan untuk melihat adanya pengaruh EBNM *topikal* terhadap perubahan kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9).

### 2. Sampel dan Metode pengumpulan data

Sampel dalam penelitian ini adalah wistar putih jantan dengan berat badan kurang lebih 250-350 gram. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok masing – masing terdiri dari 18 wistar. **Kelompok I** (kontrol negatif) luka wistar dirawat dengan menggunakan *Basis Cream*. **Kelompok II** (kontrol positif) luka wistar dirawat dengan menggunakan *Salf Povidone Iodine 10%*. **Kelompok III** (EBNM *Topikal*) luka wistar dirawat dengan menggunakan Ekstrak Buah Naga Merah (EBNM) *topikal*. Kelompok I, II dan III dibagi dan diberikan perlakuan selama 3 hari (6 wistar), 7 hari (6 wistar) dan 14 hari (6 wistar). Ditambah 1 kelompok *baseline* sebanyak 5 ekor wistar untuk melihat kadar MMP-9 pada wistar tanpa perlakuan, sehingga jumlah wistar yang

## HASIL PENELITIAN

digunakan sebanyak 59 ekor. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan *simple random sampling*.

### 3. Analisis data

Pengaruh pemberian Ekstrak Buah Naga Merah *topikal* terhadap perubahan Kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dianalisis menggunakan SPSS 22 dengan analisis statistik One Way ANOVA. Rekomendasi Persetujuan Etik Nomor: 400/H4.8.4.31/PP36-KOMETIK/2017 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

#### 1. Kadar MMP-9 pada Wistar dengan Model Perlukaan Akut Menurut Kelompok Perlakuan dan Lama Perlakuan

Kadar MMP-9 setelah 3 hari perlakuan relatif sama untuk semua kelompok (kontrol negatif:  $1.64 \pm 0.82$  dengan nilai  $p = 0.345$ ), (kontrol positif:  $1.05 \pm 1.09$  dengan nilai  $p = 0.922$ ) dan (EBNM *topikal*:  $0.99 \pm 0.95$  dengan nilai  $p = 0.486$ ). Setelah 7 hari perlakuan kadar MMP-9 mengalami peningkatan pada semua kelompok. Kadar MMP-9 pada kelompok kontrol positif dan kelompok EBNM *topikal* memiliki kadar yang hampir sama (kelompok kontrol positif:  $1.28 \pm 0.61$  dengan nilai  $p = 0.438$  dan kelompok EBNM *topikal*:  $1.57 \pm 0.72$  dengan nilai  $p = 0.968$ ), namun kelompok kontrol negatif memiliki kadar yang lebih tinggi yaitu  $2.23 \pm 0.57$  dengan nilai  $p = 0.744$ . Kadar MMP-9 setelah 14 hari mengalami penurunan pada kelompok kontrol negatif dan kelompok EBNM *topikal* (kelompok kontrol negatif:  $1.92 \pm 0.71$  nilai  $p = 0.801$  dan kelompok EBNM *topikal*:  $1.45 \pm 0.85$  nilai  $p = 0.631$ ) sedangkan pada kelompok kontrol positif mengalami peningkatan kadar MMP-9 yaitu  $2.03 \pm 1.27$  dengan nilai  $p = 0.258$  (Tabel 1).

Tabel. 1. Kadar MMP-9 Pada Wistar Dengan Model Perlukaan Akut Menurut Kelompok dan Lama Perlakuan

Kelompok	3 Hari		7 Hari		14 Hari	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
EBNM	6	0.99(0.95)	6	1.57(0.72)	6	1.45(0.85)
Establish	6	1.05(1.09)	6	1.28(0.61)	6	2.03(1.27)
Kontrol	6	1.64(0.82)	6	2.23(0.57)	5	1.92(0.71)

#### 2. Perbedaan Kadar MMP-9 Pada Wistar Dengan Model Perlukaan Akut Antara Kelompok berdasarkan lama perlakuan

Perbedaan kadar MMP-9 setelah 3 hari antara kelompok kontrol negatif dan kelompok EBNM ( $-0.64$  dengan nilai  $p = 0.493$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif hampir sama yaitu ( $-0.59$  dengan nilai  $p = 0.994$ ). Setelah 7 hari, perbedaan kadar MMP-9 antara kelompok kontrol negatif dan kelompok EBNM *topikal* yaitu ( $-0.66$  dengan nilai  $p = 0.201$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif: ( $-0.95$  dengan nilai  $p = 0.05$ ). Sedangkan setelah 14 hari, perbedaan kadar MMP-9 antara kelompok kontrol negatif dan kelompok EBNM ( $-0.46$  dengan nilai  $p = 0.722$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol

negatif dan kelompok kontrol positif yaitu (0.11 dengan nilai  $p= 0.981$ ) (Tabel 2).

Tabel. 2. Perbedaan Kadar MMP-9 Pada tikus Dengan Model Perlukaan Akut Antara Kelompok berdasarkan lama perlakuan

Lama Perlakuan	Kelompok	Mean Difference	95% CI		p*
			Lower	Upper	
3 Hari	EBNM-Placebo	-0.64	-2.09	0.79	0.493
	Establish-Placebo	-0.59	-2.03	0.85	0,552
	EBNM-Establish	-0.05	-1.50	1.38	0,994
7 Hari	EBNM-Placebo	-0.66	-1.62	0.29	0.201
	Establish-Placebo	-0.95	-1.91	0.00	0.050
	EBNM-Establish	0.29	-0.66	1.24	0.716
14 Hari	EBNM-Placebo	-0.46	-2.03	1.10	0.722
	Establish-Placebo	0.11	-1.45	1.67	0.981
	EBNM-Establish	-0.57	-2.07	0.91	0.581

\* *Post Hoc One Way Anova*

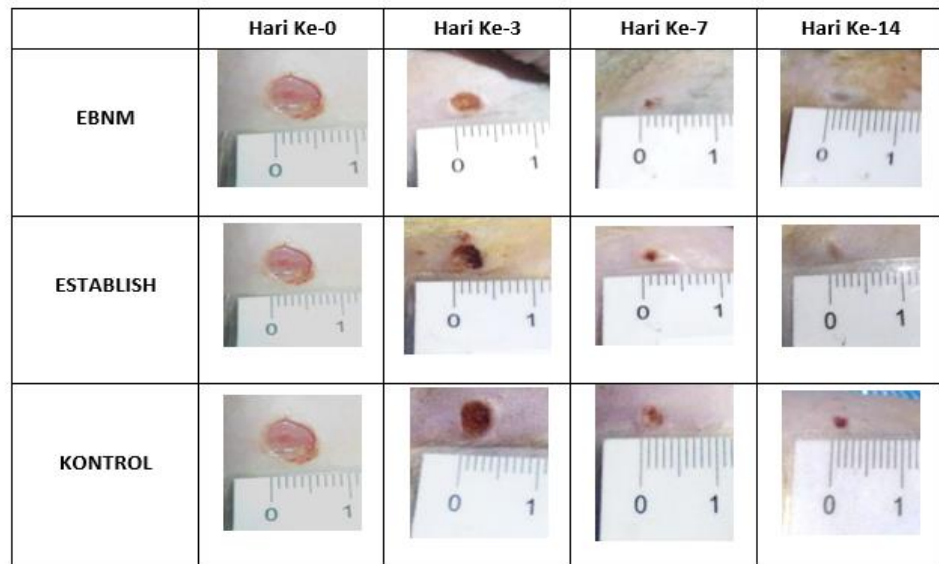
### 3. Diameter Luka pada wistar dengan model perlukaan akut menurut Kelompok dan Lama Perlakuan

Diameter luka pada awal perlakuan (H-0) semua memiliki ukuran luka 5 mm. Diameter luka setelah 3 hari perlakuan mengalami penurunan pada semua kelompok (kelompok kontrol negatif  $4.34 \text{ mm} \pm 0.51$ , kelompok kontrol positif  $3.83 \text{ mm} \pm 0.40$  dan kelompok EBNM topikal  $4.00 \text{ mm} \pm 0.63$ ). Setelah 7 hari perlakuan diameter luka paling kecil terdapat pada kelompok EBNM yaitu  $2.67 \text{ mm} \pm 1.50$ , kemudian kelompok kontrol positif  $3.16 \text{ mm} \pm 1.17$  dan kelompok kontrol negatif cenderung tidak mengalami penurunan diameter luka yaitu  $4.3 \text{ mm} \pm 0.81$ . Pada hari ke 14 setelah perlakuan, diameter luka paling kecil terdapat pada kelompok EBNM  $1.25 \text{ mm} \pm 0.61$  kemudian kelompok kontrol positif  $1.67 \pm 0.51$  dan  $2.50 \text{ mm} \pm 1.37$  pada kelompok kontrol negatif. Jadi setelah 14 hari, diameter luka lebih kecil pada kelompok EBNM dibandingkan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif (Tabel 3).

Tabel. 3. Diameter Luka (mm) pada wistar dengan model perlukaan akut Menurut Kelompok dan Lama Perlakuan

Kelompok	3 Hari		7 Hari		14 Hari	
	n	Mean $\pm$ SD	n	Mean $\pm$ SD	n	Mean $\pm$ SD
Kontrol	6	$4.34 \pm 0.51$	6	$4.33 \pm 0.81$	5	$2.50 \pm 1.37$
Establish	6	$3.83 \pm 0.40$	6	$3.16 \pm 1.17$	6	$1.67 \pm 0.51$
EBNM	6	$4.00 \pm 0.63$	6	$2.67 \pm 1.50$	6	$1.25 \pm 0.61$

Gambar. 1. Gambaran Makroskopis pada wistar dengan model perlukaan akut Menurut Kelompok dan Lama Perlakuan



Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) pada kelompok yang diberikan Ekstrak Buah Naga Merah *Topikal* 7.5% pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif yang diberikan *Basis Cream* dan kelompok kontrol positif yang diberikan *Povidone Iodine Salf* 10%. Hal ini menunjukkan bahwa MMP-9 memfasilitasi reepithelialization dengan merendahkan membran dasar, sehingga memungkinkan migrasi *keratinocyte* ke dalam luka, dan penutupan luka. Dalam situasi dimana peradangan berlanjut, TNF dan selanjutnya MMP-9 bertahan, mencegah *keratinocyte* yang bermigrasi membentuk ikatan baru dengan disintesis membran dasar. Hipotesis ini mengemukakan sebuah mekanisme dimana kehadiran dari MMP-9 pada tingkat tinggi ini menunda proses penyembuhan luka normal (Reiss et al., 2011).

Kandungan flavonoid (quarcetin) yang terdapat dalam EBNM mampu menurunkan kadar MMP-9 sehingga fase inflamasi tidak memanjang dan fase proliferasi dapat berjalan dengan normal sehingga luka akut dapat sembuh sesuai dengan waktu normal. MMP-9 memodulasi pengorganisasian matriks kolagen sehingga disimpulkan bahwa MMP-9 diperlukan untuk penyembuhan dan regenerasi luka akut (Lebert et al., 2015).

Penelitian tentang efek buah naga terhadap penyembuhan luka telah diteliti oleh (Perez, Vargas, & Ortiz, 2005), hasil penelitian ini mengemukakan bahwa buah naga daging putih dapat mempercepat fase inflamasi penyembuhan luka. Penelitian yang dilakukan oleh Djamaluddin, 2016 tentang EBNM *topikal* terhadap Perubahan Fibroblast Growth Factor (FGF) dan diameter luka pada wistar diperoleh hasil kadar FGF meningkat secara signifikan pada kelompok EBNM pada hari ke-7 dan hari ke-14 sedangkan pada kelompok kontrol kadar FGF pada hari ke-7 menurun dan meningkat secara signifikan pada hari ke-14. Melalui uji *Pearson Correlation* diperoleh ada korelasi antara kadar FGF pada kelompok perlakuan dengan diameter luka ( $p=0.02$ ) sedangkan pada kelompok kontrol tidak ada korelasi antara kadar FGF dengan diameter luka ( $p=0.42$ ). Sehingga disimpulkan bahwa EBNM

*topikal* mempercepat proses penyembuhan luka dan memperkecil diameter luka.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh (Tahir, Bakri, Patellongi, Aman, & Upik, 2017) bahwa EBNM *topikal* mempercepat penyembuhan luka yang dibuktikan dengan percepatan penipisan granulasi dan penutupan epitelisasi jaringan yang sama baiknya dengan obat establish, penyembuhan luka dengan pemberian EBNM *topikal* terjadi melalui mekanisme peningkatan kadar TGF- $\beta$ 1.

Keterbatasan dalam penelitian ini, masing – masing kelompok dibuat secara terpisah dan tidak dilakukan secara *times series* pada hewan coba yang sama sehingga tidak dapat dievaluasi perubahan kadar MMP-9 pada masing – masing kelompok dari hari ke hari karena setiap tahapan waktu dilakukan *sacrifice* pada wistar.

Ekstrak Buah Naga *Topikal* direkomendasikan untuk diberikan pada luka khususnya pada fase inflamasi dan proliferasi dan sangat potensial untuk dikembangkan menjadi salah satu alternatif untuk penyembuhan luka akut, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari EBNM *topikal* tersebut.

Ekstrak Buah Naga Merah (EBNM) *topikal* dapat menurunkan kadar MMP-9 pada semua fase penyembuhan luka dan tidak lebih inferior dibandingkan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Kadar MMP-9 pada kelompok yang diberikan EBNM *Topikal* berkorelasi positif secara klinis terhadap penyembuhan luka dimana diameter luka pada kelompok EBNM lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif.

Anderson, E. F. (2001). *The Cactus Family*. Portland, Oregon: Timber Press.

Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (4th ed.). Jakarta: UIP.

Azis, A., Jamilah, B., Chin, P., Russly, R., Roselina, K., & Chia. (2009). Essential fatty acids of pitaya (dragon fruit) seed oil. *Food Chem*, 114, 561–564.

Bergers, G. (2000). Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol*, 2, 737–744.

Berton, A., Godeau, G., Emonard, H., Baba, K., Bellon, P., & Hornebeck, W. (2000). Analysis of the ex vivo specificity of human gelatinases A and B towards skin collagen and elastic fibers by computerized morphometry. *Matrix Biol*, 19, 139–148.

Bioassay Technology Laboratory. (2017). Mouse Matrix Metalloproteinase 9 ELISA Kit. In *User Instruction* (pp. 1–8). Shanghai, China: BT Laboratory.

Black, J. M., & Hawks, J. H. (2014). *Keperawatan Medikal Bedah*. (S. Akliya, F. Ganiajri, P. P. Lestari, & R. W. Arumsari, Eds.) (8th ed.). Singapura: Elsevier.

Caley, M. P., Martins, V. L. C., & Toole, E. A. O. (2015). Metalloproteinases and

- Wound Healing, *Adv Wound Care* (New Rochelle).4(4), 225–234. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0581>
- Campagnola, P. J., Millard, A. C., Terasaki, M., Hoppe, P. E., Malone, C. J., & Mohler, W. A. (2002). Three-dimensional high-resolution second-harmonic generation imaging of endogenous structural proteins in biological tissues. *Biophys J.* 81(January), 493–508.
- Cheng, C., Kuo, C., Lin, C., & Hsieh, H. (2010). IL-1 b induces expression of matrix metalloproteinase-9 and cell migration via a c-Src-dependent , growth factor receptor transactivation in A549 cells, 1595–1610. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00858.x>
- Cohen, H., Fait, A., & Tel-Zur, N. (2013). Morphological, cytological and metabolic consequences of autopolyploidization in *Hylocerus* (Cactaceae) species. *BMC Plant Biology*, 13(1), 173. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3831760&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>[Accessed March 27, 2017%7D
- Dahlan, M. S. (2014). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* (6th ed.). Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Dahlen, B., Shute, J., & Howarth, P. (1999). Immunohistochemical localisation of the matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-9 within the airways in asthma. *Thorax* 54: *Thorax*, 590–596.
- Davies, N. M., & Yanez, J. A. (2013). *Flavanoid Pharmacokinetics*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.,Publication.
- Dealey, C. (2012). *The Care of wounds* (4th ed.). Hoboken, New Jersey, USA.
- Delorme, S. L., Lungu, I. M., & Vickaryous, M. K. (2012). Scar-Free Wound Healing and Regeneration Following Tail Loss in the Leopard Gecko , *Eublepharis macularius*, 1595(August), 1575–1595. <https://doi.org/10.1002/ar.22490>
- Djamaluddin, N. (2016). *Efek Pemberian Topikal Ekstrak Buah Naga Merah (Hylocereus Polyrhizus) terhadap perubahan Fibroblast Growth Factor (FGF) dan Diameter Ukuran Luka Pada Wistar*. Hasanuddin University.
- Dorsett-Martin, W. A. (2004). Rat models of skin wound healing : A review. *Wound Repair Regeneration The International Journal of Tissue Repair and Regeneration*, 12(6), 591–599. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12601>.
- Esquivel, P., Stintzing, F. ., & Carle, R. (2007). Phenolic compound profiles and their corresponding antioxidant Capacity of purple pitaya (*Hylocereus* sp.) genotypes. *Z Naturforsch C*, 9–10(62), 636–44.
- Ganesan, S., Faris, A. N., Comstock, A. T., Chatteraj, S. S., Chatteraj, A., Burgess, J. R., ... Sajjan, U. S. (2010). Quercetin prevents progression of disease in elastase / LPS-exposed mice by negatively regulating MMP expression. *Respiratory Research*, 131(13), 1–15.
- Gibson, D., Cullen, B., Legerstee, R., Harding, K. S., & Schulz, G. (2009). MMPs

- made easy. *Wounds International*, 1(1), 1–6.
- Gough, P., Gomez, I., Wille, P., & Raines, E. (2006). Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*, 116, 59–69.
- Gregoris, E. (2013). Antioxidant properties of Brazilian tropical fruit by correlation between different assays. *Biomed Research International*, 132–759.
- Grove, S. K., Burns, N., & Gray, J. R. (2013). *Practice of Nursing Research* (7th ed.). St. Louis, Missouri 63043: Elsevier Saunders.
- Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing, (Mc 859), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Han, S. K. (2015). *Innovations and advances in wound healing - Basics of Wound Healing. Innovations and Advances in Wound Healing*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46587-5>
- Han, Y., Yan, C., & Garner, W. . (2008). Proteolytic Activation of Matrix Metalloproteinase-9 in Skin Wound Healing Is Inhibited by alpha-1-Antichymotrypsin. *Journal Invest Dermatol*.
- Haryanto. (2017). Memulai Riset Bahan Alam Terkait Perawatan Luka. *Jurnal Luka Indonesia*, 2 No.2, 95.
- Haryanto, Urai, T., Nukai, K., Suriadi, Sugama, J., & Nakatani, T. (2012). Effectiveness of Indonesian Honey toward Acceleration of Cutaneous Wound Healing : an Experimental Study in Mice. *Kanazawa University for Academic Resources*, 4(24), 110–119. Retrieved from <http://hdl.handle.net/2297/31354> Right
- Hattori, N., Mochizuki, S., Kishi, K., Nakajima, T., & Takaishi, H. (2009). MMP-13 Plays a Role in Keratinocyte Migration , Angiogenesis , and Contraction in Mouse Skin Wound Healing, 175(2), 533–546. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.081080>
- Jaafar, R., Rahman, A., Mahmud, N., & Vasudevan, R. (2009). Proximate analysis of dragon fruit (*Hylocereus polyhizus*). 6(7): *Am J Appl Sci*, 7(6), 1341–1346.
- Khalili, R., Norhayati, A., Rokiah, M., Asmah, R., Mohd, N. M., & Muskinah, S. M. (2006). Proximate composition and selected mineral determination in organically grown red pitaya (*Hylocereus* sp.). *J Trop Agri Food Sci* 34(2);, 269–276.
- Kristanto, D. (2008). *Buah Naga*. Surabaya: Penebar Swadaya.
- Lagente, V., & Boichot, E. (2008). *Matrix Metalloproteinases in Tissue Remodelling and Inflammation. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015* (Vol. 1). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Le, B. F., Vaillant, F., & Imbert, E. (2006). Pitahaya (Hylocereus spp.): a new fruit crop, a market with a future. *Fruits*, 4(61), 237–250.
- Lebert, D. C., Squirrell, J. M., Rindy, J., Broadbridge, E., Lui, Y., Zakrzewska, A., ... Huttenlocher, A. (2015). Matrix metalloproteinase 9 modulates collagen matrices and wound repair, 1, 2136–2146. <https://doi.org/10.1242/dev.121160>
- Lewis, S. L., & Bucher, L. (2014). *Medical-Surgical Nursing. Solutions* (9th ed.). St. Louis, Missouri 63043: Elsevier Mosby.
- Lim. (2012). *Edible medicinal and non-medicinal plants. Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 1, Fruits). Netherlands: Springer. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Lim, H., Chin, P., Roselina, K. R., Azis, A., Ariffin, A., & Jamilah, B. J. (2010). Chemical composition and DSC thermal properties of two species of Hylocereus cacti seed oil: Hylocereus undatus and Hylocereus polyrhizus. *Food Chem*, 119(4), 1326–1331.
- Lindquist, R., Snyder, M., & Tracy, M. F. (2014). *Complementary & Alternative Therapies in Nursing* (7th ed.). New York: Springer Publishing Company, LLC.
- Mahattanatawee, K., Manthey, J., Luzio, G., ST, T., Goodner, K., & Baldwin, E. (2006). Total antioxidant activity and fiber content of select Florida-grown tropical fruits. *J Agric Food Chem*, 54, 7355–7363.
- Masoko, P., Picard, J., & Eloff. (2010). The use of the rat model to evaluate the in vivo toxicity and wound healing activity of selected combretum and terminalia(combretaceae) species extracts. *Onderstepoort Journal of Verterinary*, 77(1), 1–7.
- Matot, I., & Sprung, C. L. (2001). Definition of sepsis. *Intensive Care Med*, 27, 3–9.
- McLennan, S., Min, D., & Yue, D. (2008). Matrix metalloproteinases and their roles in poor wound healing in diabetes. *Wound Practice & Research*, 16(3), 116–121. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=18376304&AN=34374632&h=CSOE/ARDjP3Bf7F3DnPtRGMv8/CTtYVJ3WEa6gvACNGgGJ9c/V/Gi3Lj37GaEB81+4KTBSxFInE9Z4cZXLEn/A==&crl=c>
- Nijveldt, R. ., van Nood, E., van Hoorn, D. ., Boelens, P. ., van Norren, K., & van Leeuwen, P. . (2001). Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. 2001. *Am. J Clin. Nutr*, 74, 418–425.
- Nurliyana, R., Zahir, S., Sulaiman, M., Aisyah, M. ., & Rahim, K. (2010). Antioxidant study of pulps and peels of dragon fruits : a comparative study. *International Food Research Journal*, 17, 367–375. Retrieved from [www.ifrj.upm.edu](http://www.ifrj.upm.edu)
- Perez, G. R., Vargas, S. ., & Ortiz, H. Y. (2005). Wound healing properties of

*Hylocereus undatus* on diabetic rats. *Phytoterapy Research*, 19(8), 665–8. <https://doi.org/10.1002/ptr.1724>

Prasetyono, T. (2016). *Clinical Guide for Wound Care*. Jakarta: EGC.

Prestes, & Manoel, A. (2012). Wound healing using ionic silver dressing and nanocrystalline silver dressing in rats 1 cicatrizao de feridas em ratos utilizando curativos com prata ionica e nanocristalina 1, 27(11), 761–767.

Quettier-Deleu, C., Gressier, B., Vasseur, J., Dine, T., Brunet, C., Luyckx, M., & Cazin, M. (2000). Phenolic compounds and antioxidant activities of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. *Journal of Ethnopharmacology*, 1–2(72), 35–42.

Ramli, N. S., Ismail, P., & Rahmat, A. (2014). Influence of Conventional and Ultrasonic-Assisted Extraction on Phenolic Contents , Betacyanin Contents , and Antioxidant Capacity of Red Dragon Fruit ( *Hylocereus polyrhizus* ). <https://doi.org/10.1155/2014/964731>

Rayment, E. A., Upton, Z., & Shooter, G. K. (2008). Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *British Journal of Dermatology*, 158(5), 951–961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08462.x>

Rebecca, O., Boyce, A., & Chandran, S. (2010). Pigment identification and antioxidant properties of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). *Afr J Biotechnol*, 10(9), 1450–1454.

Reinhardt, R., Lee, H. ., Schmid, M., Payne, J. ., & Golub, L. (2005). Relationship between gelatinases and bone turnover in the healing bone defect. 63(10):. [PubMed: ]. *J Oral Maxillofac Surg*, 10(63), 1455–60. <https://doi.org/16182913>

Reiss, M. ., Han, Y. ., Garcia, E., Goldberg, M., Hong, Y. ., Garner, W. . M., & Model, W. (2011). Matrix Metalloproteinase-9 Delays Wound Healing in a Murine Wound Model. *NIH Public Acces*, 147(2), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.016.Matrix>

Reyes, C. T.(2016). Health-promoting bioactivities of betalains from red dragon fruit ( *Hylocereus polyrhizus* ( Weber ) Britton and Rose ) peels as affected by carbohydrate encapsulation Evelyn B Rodriguez , a \* Mark Louis P Vidallon , a David Joram R Mendoza a, (February). <https://doi.org/10.1002/jsfa.7681>

Ridwan, E. (2013). Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam penelitian Kesehatan. *J Indo Med Assoc*, 63(3). Retrieved from [indonesia.digitaljournals.org/index.php/idnmed/article/viewFile/1237/1210](http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/idnmed/article/viewFile/1237/1210)

Riskesdas. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta.

Röhl, J., Rz, M., & Murray, R. Z. (2013). Matrix metalloproteinases during wound healing – a double edged sword. *Wound Practice and Research*,

21(1), 174–181.

- Shi, H., Yang, G., Zheng, T., Wang, J., Li, L., Liang, Y., ... Pan, S. (2015). A preliminary study of ALPPS procedure in a rat model. *Nature Publishing Group*, 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep17567>
- Smeltzer, S. C. O., & Bare, B. G. (2013). *Medical-Surgical Nursing 10th edition* (10th ed.). Walnut Street, Philadelphia, PA 19106: lippincott williams & wilkins.
- Soobrattee, M. ., Neergheen, V. ., Luximon-Ramma, A., Aruoma, O. ., & Bahorun, T. (2005). Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. *Mutat. Res.*, 579, 200–213.
- Starnes, T. ., & Huttenlocher, A. (2012). Neutrophil Reverse Migration Becomes Transferrable with Zebrafish. *Adv. Hematol.*
- Swanson, H. (2016). *Flavonoids, Inflammation and Cancer*. New Jersey: World Scientific.
- Tahir, T. (2017). *The effect of topical cream of red dragon fruit extract (Hylocereus Polyrhizus) application towards the dynamics of Transforming Growth Factor-Beta 1 level, granulatin, and epithelization tissue in the healing process of acute wounds in mouse model*. Hasanuddin University.
- Tahir, T., Bakri, S., Patellongi, I., Aman, M., Miskad, U. A., Maryunis, & Suryani, A. I. (2017). Efek Ekstrak Buah Naga Merah (Hylocereus Polyrhizus) terhadap Penyembuhan Luka Akut DM dan Non DM pada Wistar. *Jurnal Luka Indonesia*, 2 No.2, 105.
- Tahir, T., Bakri, S., Patellongi, I., Aman, M., & Upik, A. (2017). Evaluation of Topikal Red Dragon Fruit Extract Effect ( Hylocereus Polyrhizus ) on Tissue Granulation and Epithelialization in Diabetes Mellitus ( DM ) and Non-DM Wistar Rats : Pre Eliminary Study. *International Journal of Science : Basic and Applied Research*, 4531, 309–320.
- Trengove, N., Stacey, M., MacAuley, S., Bennett, N., Gibson, J., & Burslem, F. (1999). Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen. Wound Repair Regen*, 6(7), 442–52. <https://doi.org/10633003>
- Vafadari, B., Salamian, A., & Kaczmarek, L. (2016). The molecule , its targets , and endogenous inhibitors. *Journal of Neurochemistry*, 139, 91–114. <https://doi.org/10.1111/jnc.13415>
- Vaillant, F., Perez, A., Davila, I., Dornier, M., & Reynes, M. (2005). Colorant and antioxidant properties of red pitahaya (Hylocereus sp.). *Fruits* 60, 1–7.
- Vargova, V., Pytliak, M., & Mechirova, V. (2012). *Matrix metalloproteinase inhibitors: Specificity of Binding and Structure-Activity relationships*. <https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0364-9>
- Veer, B. (2014). *Dasar - dasar Biostatistik*. (S. Hartati & K. Achmad, Eds.). Tangerang: Karisma Publishing Group.

- Vehmeyer-Heeman, 'M., Kerckhove, E. Van den, Gorissen, K., & Boeckx, W. (2005). Povidone–iodine ointment: no effect of split skin graft healing time. *Journal Burn*, 31(4), 89–494. Retrieved from doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2004.11.018>
- Volkman, H. ., Pozos, T. ., Zheng, J., Davis, J. ., Rawis, J. ., & Ramakrishnan. (2010). Tuberculous Granuloma Induction Via Interaction Of a Bacterial Secreted Protein with Host Epithelium. *Science*, 327, 466–469.
- Walker, E. H., Pacold, M. E., Perisic, O., Stephens, L., Hawkins, P. T., Wymann, M. P., & Williams, R. L. (2000). Structural Determinants of Phosphoinositide 3-Kinase Inhibition by Wortmannin , LY294002 , Quercetin , Myricetin , and Staurosporine. *Moleculer Cell*, 6, 909–919.
- Wu, F., Zhang, R., Shen, X., & Lao, L. (2014). Preliminary Study on Pain Reduction of Monosodium Iodoacetate-Induced Knee Osteoarthritis in Rats by Carbon Dioxide Laser Moxibustion. *Evid Based Complement Altemat Med*, 2014(1), 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/754304>
- Wu, X., Beecher, G. ., Holden, J. ., Haytowitz, D. ., Gebhardt, S. ., & Prior, R. . (2006). Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem*, 52, 4026–4037.
- Wulandari, L. R., Suyuti, H., Artha, N., & Refa, S. (2002). Efek pemberian Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) RNA Interference terhadap ekspresi MMP-9 pada kultur sel endotel vaskular. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 9, 50–57.
- Xue, M., & Jackson, C. (2008). Autocrine actions of matrix metalloproteinase (MMP)-2 counter the effects of MMP-9 to promote survival and prevent terminal differentiation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 128, 2676–2685.
- Yuan, Ping, H., Yan, & Warren, L. G. (2008). NIH Public Access Author Manuscript J Invest Dermatol. Author manuscript; available in PMC 2008 October 7. Published in final edited form as: J Invest Dermatol. 2008 September ; 128(9): 2334–2342. doi:10.1038/jid.2008.77. Proteolytic Activation of Matrix . *J Invest Dermatol*, 128(9), 2334–2342. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.77>. Proteolytic