

## Formulasi Hidrogel dengan Metode Beku-Leleh Mengandung Serbuk Enzim Papain Getah Buah Pepaya Muda (*Carica Papaya L.*) sebagai Pembalut Luka

<sup>1</sup>Fatty Ratna Sari, <sup>2</sup>Dina Mulyanti, <sup>3</sup>Amila Gadri

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

E-mail: <sup>1</sup>[fattyratnasari05@gmail.com](mailto:fattyratnasari05@gmail.com), <sup>2</sup>[dina.sukma83@gmail.com](mailto:dina.sukma83@gmail.com),

<sup>3</sup>[amilagadriapt@gmail.com](mailto:amilagadriapt@gmail.com)

**Abstrak** Getah buah pepaya muda (*Carica papaya L.*) diketahui dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena adanya enzim papain di dalam getah tersebut yang memiliki sifat sebagai enzim proteolitik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan formula hidrogel mengandung serbuk enzim papain getah buah pepaya muda. Pembalut luka hidrogel dibuat dengan metode beku-leleh (*freezing and thawing method*) dengan menggunakan polimer PVA dan natrium alginat yang kemudian ditambahkan serbuk getah buah pepaya muda sebanyak 1%. Pembentukan hidrogel ini dilakukan dalam 3 siklus beku-leleh. Hidrogel PVA (polivinil alkohol) menunjukkan peningkatan kekuatan mekanik pada hidrogel karena adanya kristalin yang terbentuk mampu mendistribusikan beban mekanik yang diberikan secara lebih baik. Hidrogel yang terbentuk kemudian dievaluasi meliputi evaluasi fraksi gel, evaluasi rasio swelling dan evaluasi tegangan tarik (*tensile strength*). Hasil evaluasi pembalut luka hidrogel yang mengandung serbuk getah buah pepaya muda dengan 3 siklus beku-leleh memiliki daya elastisitas yang tinggi dan mampu diperpanjang hingga lima atau enam kali dari panjang asalnya.

**Kata kunci:** hidrogel, luka, papain, beku-leleh.

### A. Pendahuluan

#### Latar Belakang

Penyembuhan luka terkait dengan regenerasi sel sampai fungsi organ tubuh kembali pulih, ditunjukkan dengan tanda-tanda dan respon yang berurutan dimana sel secara bersama-sama berinteraksi, melakukan tugas dan berfungsi secara normal (Tarigan dan Pemila, 2007: 3).

Telah dilakukan juga penelitian mengenai pengaruh papain terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar tikus percobaan oleh Meishinta Fitria dkk. (2014), hasil yang didapatkan menyatakan bahwa adanya pembentukan pembuluh darah dan fibroblas pada kelompok tikus yang diberikan papain.

Pengembangan hidrogel dewasa ini merupakan subyek komersial yang penting karena pemanfaatannya sebagai pembalut luka dengan cakupan yang relatif luas. Cakupan tersebut antara lain untuk penyembuhan luka, luka bakar, dan luka berat (trauma) umumnya digunakan sebagai pembalut basah (*wet dressing*) untuk menjaga lingkungan luka tetap lembab dalam jangka waktu yang relatif lama atau menutupi luka untuk sementara waktu (Lin, *et al.*, 2010: 1-5).

Telah dilakukan percobaan pembuatan hidrogel dengan metode beku-leleh (*freezing and thawing method*) menggunakan kombinasi ikatan silang antara Polivinil Alkohol (PVA) dan Natrium Alginat dengan beberapa variasi konsentrasi dalam beberapa siklus (Erizal dan Abidin, 2011: 22).

#### Perumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan di atas, dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini apakah formula hidrogel yang dihasilkan memiliki karakteristik sifat fisik dan stabilitas yang baik dan bagaimana formulasi pembalut luka hidrogel getah buah

pepaya muda (*Carica papaya* L.) dengan polivinil alkohol (PVA) dan natrium alginat sebagai bahan pembentuk hidrogel.

### **Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan dari penelitian yang dilakukan adalah untuk mendapatkan formula sediaan pembalut luka hidrogel serbuk getah pepaya muda yang memiliki karakteristik sifat fisik dan stabilitas yang kuat. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan alternatif bentuk sediaan dalam penyembuhan luka sehingga dapat diaplikasikan kepada masyarakat sebagai salah satu alternatif sediaan dalam penyembuhan luka.

## **B. Landasan Teori**

### **Papain**

Papain adalah suatu zat (enzim) yang dapat diperoleh dari getah tanaman pepaya dan buah pepaya muda. Getah pepaya tersebut terdapat hampir di semua bagian tanaman pepaya, kecuali bagian akar dan biji (Winarno, 1986).

Dalam getah pepaya terkandung enzim-enzim protease yaitu papain dan kimopapain. Kadar papain dan kimopapain dalam buah pepaya muda berturut-turut 10% dan 45%. Lebih dari 50 asam amino terkandung dalam getah pepaya kering (Muchtadi, 1992).

### **Luka**

Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Faktor tersebut seperti trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan (Pusponegoro, 2005: 66-88).

### **Hidrogel**

Hidrogel adalah jaringan polimer hidrofilik terikat silang yang memiliki kapasitas mengembang (*swelling*) dengan menyerap air atau cairan biologis namun tidak larut karena adanya ikatan silang (Hassan *and* Peppas, 2000: 2472). Beberapa bahan, jika diletakkan bersama air dalam jumlah berlebih, mampu memelar (*to swell*) secara cepat dan mempertahankan air dalam jumlah cukup besar dalam struktur pemelaran. Bahan tidak larut dalam air dan mempertahankan struktur jaringan 3 dimensi (Agoes, 2008: 41).

### **Beku-Leleh (*Freeze-Thaw*)**

Proses beku-leleh lebih aman dibandingkan metode lainnya karena tidak dibutuhkan katalisator (Stasko, *et al.*, 2009: 63-66). Hal utama yang harus diperhatikan adalah kekuatan mekanik akan meningkat karena adanya kristal yang berfungsi sebagai ikatan silang secara fisik. Siklus pembekuan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  dan pencairan pada suhu  $25^{\circ}\text{C}$  yang terjadi secara berulang akan mengakibatkan pembentukan kristal yang tetap setelah kontak dengan air atau cairan biologis pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Hidrogel PVA (polivinil alkohol) menunjukkan peningkatan kekuatan mekanik pada hidrogel karena adanya kristalin yang terbentuk mampu mendistribusikan beban mekanik yang diberikan secara lebih baik (Hassan *and* Peppas, 1999: 2076).

### C. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap yaitu pembuatan serbuk getah pepaya muda, orientasi formula basis hidrogel, evaluasi karakteristik fisik dan stabilitas basis hidrogel, pembuatan hidrogel serbuk getah pepaya muda, dan evaluasi sediaan hidrogel serbuk getah pepaya muda. Sebelumnya serbuk getah pepaya muda dilakukan pemeriksaan secara organoleptik, uji identifikasi enzim papain dan uji kelembaban. Sediaan hidrogel serbuk getah pepaya muda dibuat dengan menambahkan serbuk getah pepaya muda sebanyak 1% ke dalam basis hidrogel. Evaluasi formula sediaan hidrogel serbuk getah pepaya muda meliputi evaluasi fraksi gel, rasio *swelling* dan uji tegangan tarik (*tensile strength*).

### D. Hasil Penelitian Dan Pembahasan

#### Pembuatan Serbuk Getah Pepaya Muda (*Carica papaya* L.)

##### a. Penyadapan Getah Buah Pepaya Muda

Bahan yang digunakan adalah buah pepaya muda (*Carica papaya* L.) yang berumur 2,5 hingga 3 bulan dengan kondisi yang baik atau tidak mengalami kerusakan secara fisik. Buah pepaya muda (*Carica papaya* L.) tersebut dilakukan penyadapan untuk menghasilkan getah. Penyadapan dilakukan pada pagi hari antara pukul 05.00-08.00 pada buah yang masih melekat pada pohonnya. Sebelum dilakukan penyadapan, tetesan embun atau air hujan harus dikeringkan terlebih dahulu pada buah. Gunakan pisau yang tidak berkarat untuk menyadap buah. Penyadapan dilakukan dengan cara menoreh buah dimulai dari pangkal atas hingga ke ujung bawah buah, setiap buah dilakukan penyadapan sebanyak 5 sadapan sedalam 1 hingga 2 mm.

Getah yang keluar dari buah segera ditampung dalam wadah plastik. Getah yang membeku pada buah dikerok secara hati-hati dengan menggunakan pisau, pengerokan dimulai dari pangkal atas ke ujung bawah, getah yang membeku dikumpulkan menjadi satu dengan getah lainnya. Selama 7 kali penyadapan, setiap buah yang disadap mampu menghasilkan 19 gram getah segar. Bila dikeringkan, getah ini akan menghasilkan 3,8 gram papain kasar (Kalie, 1992: 45). Hasil dari penelitian ini menunjukkan banyaknya jumlah getah yang dihasilkan dari 8 buah pepaya muda adalah 158 gram.

##### b. Pembuatan Serbuk Getah Buah Pepaya Muda (*Carica papaya* L.)

Getah pepaya muda tersebut kemudian ditambahkan larutan pengaktif yaitu natrium klorida dan natrium bisulfit, lalu dikeringkan dengan menggunakan oven dan serbuk getah kering yang dihasilkan sebanyak 28,351 gram. Menurut Hasanah (2005), natrium bisulfit memiliki peran sebagai antioksidan sehingga mencegah terjadinya inaktivasi enzim akibat adanya oksidator seperti oksigen dan suhu yang tinggi. Adanya natrium klorida berfungsi untuk mengaktifkan gugus disulfida pada papain sehingga aktivitas dari papain akan meningkat. Menurut Silaban dan Panggabean (2012), enzim papain yang dicampurkan dengan larutan pengaktif dan dikeringkan menghasilkan daya simpan yang lebih lama yaitu 2 bulan pada suhu 27°C, sedangkan enzim papain langsung dari getah pepaya tanpa penambahan larutan pengaktif dan pengeringan hanya mampu bertahan selama 1 hari pada suhu 27°C.

#### Pemeriksaan Serbuk Getah Buah Pepaya Muda (*Carica papaya* L.)

Pemeriksaan serbuk getah buah pepaya muda ini dilakukan untuk menjamin kualitas serbuk getah buah pepaya muda yang masih layak untuk digunakan meliputi pemeriksaan secara organoleptik (bentuk, warna, bau), kelarutan dan kelembaban. Hasil pemeriksaan serbuk getah buah pepaya muda dapat dilihat pada **Tabel 1** di bawah ini:

**Tabel 1** Hasil pemeriksaan serbuk getah buah pepaya muda

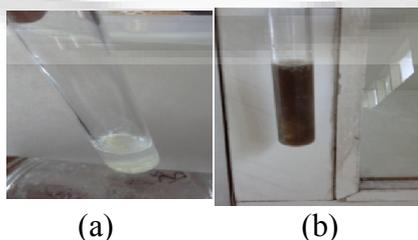
Karakteristik	Hasil
Bentuk	Serbuk, amorf
Warna	Putih kekuningan hingga kecokelatan
Bau	Bau getah pepaya muda
Kelarutan	Larut dalam air ( 1 : 6 )
Kelembaban	2,77%

Kelembaban dari serbuk getah pepaya muda yang dihasilkan adalah 2,77%, sesuai dengan syarat kadar air pada serbuk simplisia tidak lebih dari 10%. Kadar air serbuk simplisia harus kurang dari 10% karena jika lebih dari 10% dapat menyebabkan pertumbuhan mikroba pada serbuk getah pepaya muda. Menurut Ismaya (2013), kadar kelembaban atau kadar air dari serbuk getah buah pepaya harus kurang dari 8%.

#### Uji Identifikasi Terhadap Serbuk Getah Buah Pepaya Muda (*Carica papaya L.*)

Uji identifikasi ini dilakukan untuk mengetahui adanya kandungan enzim papain di dalam getah buah pepaya muda yang berfungsi sebagai zat aktif dalam penyembuhan luka. Menurut Silaban dkk. (2014), uji identifikasi dilakukan melalui uji belerang (PbS), dimana hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya endapan hitam pada larutan. Dengan cara sebanyak 0,1 gram serbuk enzim papain dilarutkan dalam 2 ml *aquadest* hingga terbentuk suspensi papain, kemudian ditambahkan 5 ml natrium hidroksida (NaOH) 10% lalu dipanaskan selama 5 menit. Selanjutnya ditambahkan 2 tetes larutan Pb-asetat 5%. Pemanasan dilanjutkan hingga terjadi perubahan warna pada larutan. Hasil dari uji identifikasi ini menunjukkan bahwa serbuk getah buah pepaya muda yang dihasilkan mengandung enzim papain. Hal ini ditunjukkan karena adanya perubahan warna larutan yang semula berwarna putih seperti susu, berubah menjadi warna hitam kecokelatan setelah penambahan larutan Pb-asetat.

Terjadinya perubahan warna hitam ini disebabkan karena enzim papain yang terdapat di dalam getah pepaya memiliki gugus sulfhidril yang termasuk ke dalam kelompok enzim yang paling mudah dihambat daya kerjanya, salah satunya oleh logam berat timbal (Pb) sehingga gugus sulfhidril yang ada di dalam enzim papain akan dengan mudah berikatan dengan logam berat (Palar, 1994). Perubahan warna larutan dapat dilihat pada **Gambar 1**



**Gambar 1** Hasil uji identifikasi serbuk getah buah pepaya muda  
(a) suspensi serbuk getah  
(b) suspensi serbuk getah + NaOH 10% + Pb-asetat 5%

## Formulasi Sediaan Hidrogel

Formulasi sediaan hidrogel dibuat dengan menggunakan kombinasi PVA dengan natrium alginat. Sebanyak 15% PVA (Polivinil Alkohol) dikembangkan di dalam 50 ml *aquadest* dengan suhu 90°C selama 6 jam di atas plat pemanas. Pemanasan selama 6 jam ini untuk menghasilkan larutan PVA yang bening dan transparan. Lalu ditambahkan 0,5% natrium alginat. Campuran diaduk hingga homogen dengan menggunakan batang pengaduk. Kemudian ditambahkan serbuk getah buah pepaya muda sebanyak 1%. Lalu diaduk lagi hingga homogen. Selanjutnya campuran tersebut dimasukkan ke dalam cetakan ukuran 20 cm x 20 cm kemudian dibekukan pada suhu 18°C selama 18 jam dan dilelehkan pada suhu ruang selama 6 jam. Proses beku-leleh dilakukan hingga 3 siklus kemudian hidrogel dilakukan evaluasi meliputi evaluasi fraksi gel, rasio *swelling* dan tegangan tarik (*tensile strength*).

## Evaluasi Fraksi Gel

Fraksi gel merupakan pengukuran derajat silang dari suatu hidrogel yang menunjukkan jumlah ikatan silang antar polimer yang dinyatakan dalam persen (Erizal dan Abidin, 2011: 3).

Adapun prosedur evaluasi fraksi gel, awalnya hidrogel dipotong seberat 3 gram, lalu hidrogel dikeringkan pada suhu 50°C ± 4 jam dan ditimbang (W<sub>0</sub>). Selanjutnya, hidrogel kering dibungkus dengan kain kasa dan direndam dalam *aquadest* sampai terendam sempurna selama 24 jam. Hidrogel yang tersisa di kain kasa dikeringkan kembali di dalam oven. Setelah itu, hidrogel ditimbang kembali sebagai bobot kering akhir (W<sub>1</sub>). Lalu dilakukan perhitungan persentase fraksi gel menggunakan rumus berikut (Atikah dkk., 2013: 3):

$$\% \text{ Fraksi gel} = \frac{W_1}{W_0} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Hasil dari evaluasi fraksi gel hidrogel serbuk getah buah pepaya muda dapat dilihat pada **Tabel 2**. Evaluasi dilakukan secara triplo

**Tabel 2** Hasil Evaluasi Fraksi Gel

Fraksi gel (%)	Rata-rata fraksi gel
3,27	
6,54	4.37 ± 1,54
3,29	

Hasil dari penelitian menunjukkan adanya penambahan serbuk getah pepaya muda pada formula tidak dapat membantu natrium alginat dan PVA dalam membentuk ikatan silang pada hidrogel. Natrium alginat ditinjau dari struktur kimianya yang terdiri atas senyawa-senyawa derivat glukosa yang umumnya didominasi oleh gugus-gugus hidroksi (OH) sangat mudah membentuk jembatan ikatan hidrogen (Erizal, dkk, 2004: 3). Sehingga kelarutan di dalam air saat perendaman tinggi.

Menurut Stasko dkk. (2009), fraksi gel dari hidrogel PVA dipengaruhi oleh berat molekulnya. Meningkatnya berat molekul PVA dan jumlah proses siklus beku-leleh

akan meningkatkan fraksi gel yang diperoleh berkisar 68,8% hingga 87,7% dengan variasi berat molekul PVA 88.000 hingga 145.000 (Stasko dkk., 2009: 63-66). Tidak terbentuknya ikatan silang pada hidrogel ini dapat disebabkan karena sifat dari PVA dan natrium alginat yang memiliki gugus hidroksi serta serbuk getah buah pepaya yang merupakan enzim hidrolase yang sangat berpengaruh terhadap terjadinya reaksi hidrolisis pada saat perendaman di dalam air, dan tidak adanya polimer hidrofobik yang dapat membantu terbentuknya ikatan silang (Marrs dan Titoria, 2004: 189-200).

### Evaluasi Rasio *Swelling*

Rasio *swelling* hidrogel merupakan salah satu evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengembang dari hidrogel untuk dapat menyerap air. Peningkatan massa hidrogel menunjukkan jumlah air yang terserap. Semakin banyak air yang terserap maka semakin baik daya mengembangnya (Atikah, dkk, 2013: 9).

Adapun prosedur evaluasi rasio *swelling*, awalnya hidrogel dipotong seberat 3 gram, lalu hidrogel dikeringkan pada suhu  $50^{\circ}\text{C} \pm 4$  jam dan ditimbang ( $W_d$ ). Selanjutnya hidrogel yang telah kering direndam dalam *aquadest* 100 ml pada suhu ruang. Pada saat 1 jam pertama, 2 jam, 24 jam hidrogel ditimbang untuk mengetahui kemampuan *swelling* ( $W_s$ ) sampai 48 jam perendaman. Lalu, dilakukan perhitungan rasio *swelling* dengan rumus berikut (Atikah dkk., 2013: 5):

$$\text{Rasio swelling} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \dots\dots\dots(2)$$

Hasil dari evaluasi rasio *swelling* hidrogel serbuk getah buah pepaya muda dapat dilihat pada **Tabel 3**. Evaluasi dilakukan secara triplo.

**Tabel 3** Hasil Evaluasi Rasio *Swelling*

Rasio <i>swelling</i>	Rata-rata Rasio <i>swelling</i>
2,08	
1,41	1.43 ± 0,52
0,8	

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa nilai rasio *swelling* untuk hidrogel yang mengandung serbuk getah buah pepaya muda sangat rendah. PVA memiliki sifat hidrofilik sehingga selektif terhadap air, sifat hidrofilik ini disebabkan karena adanya gugus -OH yang berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen, akibatnya membran PVA memiliki sifat mudah mengembang (*swelling*) bila terdapat air (Marrs dan Titoria, 2004: 189-200). Adanya getah pepaya muda tidak mampu meningkatkan penyerapan air pada sediaan hidrogel. Hal ini dikarenakan papain yang terdapat di dalam getah buah pepaya muda termasuk ke dalam enzim hidrolase yang mengkatalisis reaksi hidrolisis suatu substrat dengan pertolongan molekul air (Budiman, 2003). Sehingga adanya getah buah pepaya muda tersebut membantu terjadinya proses hidrolisis.

Perkiraan nilai rasio *swelling* yang layak bagi hidrogel untuk dapat dipakai sebagai pembalut luka basah yaitu dengan nilai rasio *swelling* sekitar 30 gram/gram

berat keringnya untuk sekali pakai selama 24 jam (Soeren, dkk., dalam Erizal dan Abidin, 2011: 5).

### Evaluasi Tegangan Tarik (*Tensile Strength*)

Tegangan tarik adalah salah satu parameter yang penting dari hidrogel yang mewakili sifat kelenturannya. Pengujiannya dilakukan dengan menggunakan alat *Instron tester*, dengan kecepatan 10 mm/menit pada suhu 25°C. Hidrogel dipotong dengan ketebalan berkisar 0,2 cm dan lebar 0.3 cm, panjang 3 cm. Selanjutnya hidrogel tersebut pada kedua ujungnya dijepit dengan alat penjepit khusus dan mesin dinyalakan pada posisi *on* sehingga akan terjadi proses penarikan pada salah satu posisi penjepit.

Ukuran tegangan putus pada hidrogel dari mesin diukur pada saat hidrogel putus pada posisi tengahnya. Tegangan tarik hidrogel dihitung berdasarkan persamaan berikut:

Tegangan tarik =  $F/A$

F = Beban dari alat hingga

bahan putus (kg)

A = Luas penampang bahan (cm<sup>2</sup>)

(Erizal, 2008: 272-273)

Tabel 4 Hasil Evaluasi Tegangan Tarik (*Tensile Strength*)

Kekuatan Tarik (Kg/cm <sup>2</sup> )	Elongasi (%)
0,908 ± 0,2	559.72 ± 57,39

Pengukuran tegangan putus dari hidrogel dilakukan untuk mengetahui besarnya gaya yang dicapai untuk mencapai tarikan maksimum pada setiap satuan luas area untuk meregang atau memanjang. Hidrogel harus tahan terhadap kerusakan dan harus fleksibel sehingga tidak mudah sobek apabila terjadi deformasi pada saat penggunaan (Purwanti, 2010: 3).

Menurut Erizal (2011) dalam penelitiannya, dengan meningkatnya konsentrasi natrium alginat menyebabkan perpanjangan putus hidrogel menjadi menurun hingga mencapai kondisi minimum pada konsentrasi natrium alginat 1,5%. Adanya kandungan getah buah pepaya muda mampu meningkatkan pemanjangan dan tingkat fleksibilitas dari sediaan, hal ini kemungkinan dikarenakan adanya pembentukan ikatan silang dengan adanya protein yang terdapat di dalam getah pepaya muda yaitu enzim papain.

### DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin. (2008). *Pengembangan Sediaan Farmasi (Serial Farmasi Industri-1) Edisi Revisi Dan Perluasan*, ITB, Bandung. hal. 41.
- Atikah, dkk.. (2013). Pembuatan Hidrogel Poly-N-Vinylpyrrolidone (PVP) Menggunakan Metode Freezing And Thawing Cycle, Universitas Brawijaya, Malang. hal: 3, 5, 9.
- Budiman, A. (2003). *Kajian Terhadap Pengaruh Etanol Sebagai Bahan Pengendap Dan Pengaruh Air, Buffer Fosfat Serta Etanol Pada Ekstraksi Papain*, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Erizal, dkk. (2004). *Pengaruh Iradiasi Gmma Pada Sifat Fisiko Kimia Natrium Alginat*, Puslitbang Teknologi Isotop Dan Radiasi BATAN, Jakarta. Hal: 3.

- Erizal. (2008). *The Effect Of Hydrogel Dressing Copolymer Poli(vinylpirolidone) (PVP)- Carragenan Prepared By Radiation And Healing Times On The Radius Reductions Burn Injured Of Wistar White Rat*, Centre For The Application Technology Of Isotopes And Irradiation, National Nuclear Energy Agency, Jakarta. hal: 272-273.
- Erizal. Abidin, Zainal. (2011). Sintesis Hidrogel Campuran Poli (Vinil Alkohol) (PVA)-Natrium Alginat Dengan Kombinasi Beku-Leleh Dan Radiasi Gamma Untuk Bahan Pembalut Luka, *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop Dan Radiasi Volume 7*, Pusat aplikasi Teknologi Isotop Dan Radiasi, BATAN, Jakarta. hal: 22.
- Fitria, Meishinta. Saputra, Deddy. Revilla, Gusti. (2014). Pengaruh Papain Getah Pepaya Terhadap Pembentukan Jaringan Granulasi Pada Penyembuhan Luka Bakar Tikus Percobaan, *Artikel Penelitian*, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Universitas Andalas, Padang. hal: 76.
- Hassan, C.M. Peppas, N.A. (1999). *Cellular PVA Hydrogels Produced By Freezing/Thawing*, School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, Indiana. hal: 2076.
- Hassan, C.M. Peppas, N.A. (2000). *Structure and Morphology of Freeze/Thawed PVA Hydrogels*, *Macromolecules*, School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, Indiana. No. 33. hal: 2472.
- Hasanah, E. (2005). *Pengaruh Penambahan Antioksidan Dan Pengkelat Logam Terhadap Aktivitas Proteolitik Enzim Papain*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Ismaya, Devina. (2013). *Proses Pemisahan Enzim Papain Dari Buah Pepaya Dengan Ekstraksi Padat-Cair* [Skripsi], Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik Universitas Indonesia, Jakarta. hal: 7.
- Kalie, M. B. (1992). *Bertanam Pepaya*, Penebar Swadaya, Jakarta. hal: 45.
- Lin TS. Azian AL. Srijit D. (2010). Use Of Traditional Herbal Extracts In Treatment Of Burn Wound, *Journal Of Clinical Dermatology*. hal: 1-5.
- Marrs, W. M. Titoria, P. (2004). *Third Generation Gels In Gums and Stabilisers for The Food Industry 12*. Edited by P. A. Williams and G. O. Philips. The Royal Society of Chemistry, United Kingdom. page: 189-200.
- Muchtadi, D. (1992). *Fisiologi Pasca Panen Sayuran Dan Buah-Buahan*, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Palar, H. (1994). *Pencemaran Dan Toksikologi Logam Berat*, Rineke Cipta, Jakarta.
- Purwanti, A. (2010). Analisis Kuat Tarik dan Elongasi Plastik Kiosan Terplastisasi Sorbitol, *Jurnal Teknologi*, Volume 3 Nomor 2. hal: 3.
- Pusponegoro A.D. (2005). *Luka dalam Sjamsuhidajat R, De Jong W, Penyunting. Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi ke-2*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. hal: 66-88.
- Silaban, Ramlan. Panggabean, Fredy. T. M. (2012). *Kajian Pemanfaatan Enzim Papain Getah Buah Pepaya Untuk Melunakkan Daging*, Universitas Negeri Medan, Medan. hal: 23.

- Silaban, Ramlan. Hutapea, Vivi. Manullang, Riza. Alexander, Irving Josafat. (2014). *Pembuatan Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil, VCO) Melalui Kombinasi Teknik Fermentasi Dan Enzimatik Menggunakan Getah Pepaya*, Laporan Penelitian, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan, Medan. hal: 2.
- Soerens, D. A. Malik, S. Patent 6967261 (United States Of America) dalam Erizal. Abidin, Zainal. (2011). Sintesis Hidrogel Campuran Poli (Vinil Alkohol) (PVA)-Natrium Alginat Dengan Kombinasi Beku-Leleh Dan Radiasi Gamma Untuk Bahan Pembalut Luka, *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop Dan Radiasi Volume 7*, Pusat aplikasi Teknologi Isotop Dan Radiasi, BATAN, Jakarta. hal: 5.
- Stasko, J. Kalnins, M. Dzene, A. Tupureina, V. (2009). *Poly(vinylalcohol) Hydrogels*, Proceedings Of The Estonian Academy Of Sciences. hal: 63-66.
- Winarno, F.G. (1986). *Enzim Pangan*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

