

PENGARUH PEMBERIAN GEL *CHITOSAN* TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INCISI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

*The Effect of Gel Chitosan on Healing Incision in White Rats (*Rattus norvegicus*)*

Ari Akhdan Ruska Putra¹, Syafruddin², Razali Daud², M. Nur Salim³, Rinidar⁴, Erwin², Fadli A Gani

¹Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

²Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

³Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

⁴Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

Email: ariakhdan_ruskaputra@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian gel *chitosan* terhadap kesembuhan luka incisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini menggunakan 10 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dibuat luka incisi yang sebelumnya diberi anastesi lokal, dibagi dalam II kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan I dioleskan dengan gentamisin dan kelompok perlakuan II dioleskan gel *chitosan* dua kali sehari selama tujuh hari berturut-turut. Parameter yang diamati adalah lamanya proses kesembuhan luka dengan memperhatikan tingkat kemerahan pada luka, kebengkakan, cairan radang, dan pertautan tepi luka. Pengamatan dilakukan setiap hari dan data hasil pengamatan dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat kemerahan pada luka, kebengkakan, cairan radang, dan pertautan tepi luka lebih cepat terjadi pada pemberian gel *chitosan* 5% dari pada pemberian gentamisin. Pemberian gel *chitosan* 5% dapat menyembuhkan luka incisi lebih cepat.

Kata Kunci: *chitosan*, luka incisi, gentamisin, tikus putih.

ABSTRACT

*This research is aimed to know the effect of giving chitosan gel to incision wound healing in male rats (*Rattus norvegicus*). This study used as many as 10 white rats (*Rattus norvegicus*) made wound incision, divided into two treatment groups. The treatment group 1 was applied with gentamicin and the second treatment group was applied gel chitosan twice daily for 7 days in a row. The parameters observed were the duration of wound healing process with respect to the degree of redness in wound, swelling, inflammatory fluid, and wound edges. Observations were made daily and observational data were analyzed descriptively. The results showed that the incisi wound that was given chitosan gel healed faster that is 4-5 days compared to the incised wound given gentamicin that is on day 6-7. Chitosan gel can be an alternative to wound healing incisi.*

Keyword: chitosan, healing incision, gentamicin, Rats.

PENDAHULUAN

Luka adalah rusaknya struktur dan fungsi anatomis kulit normal akibat proses patalogis yang berasal dari internal, eksternal dan mengenai organ tertentu (Sinaga, 2012). Menurut Lostapa dkk. (2016), luka adalah rusaknya kesatuan jaringan, dimana secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang. Luka secara umum terdiri dari luka yang disengaja dan luka yang tidak disengaja. Luka yang sengaja bertujuan sebagai terapi, misalkan pada prosedur operasi atau fungsi vena, sedangkan luka yang tidak disengaja terjadi secara *accidental*.

Luka incisi adalah luka superfisial yang dibuat dengan cara menginsisi kulit menggunakan instrumen tajam seperti *blade* atau pisau (Sharma dkk., 2011). Luka akan menimbulkan masalah jika penanganannya kurang baik sehingga menyebabkan luka kronis akibat tidak tercapainya proses penutupan luka yang sempurna (Shabirin dkk., 2013).

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks dan saling berhubungan dengan tujuan untuk mengembalikan fungsi jaringan yang rusak kembali seperti normal atau mendekati normal. Kesembuhan luka melibatkan proses seluler, fisiologis, biokimia dan molekuler yang menghasilkan pembentukan jaringan parut dan perbaikan dari jaringan ikat (Cockbill, 2002). Penyembuhan luka adalah suatu bentuk proses usaha untuk memperbaiki kerusakan jaringan yang terjadi secara fisiologi. Proses tersebut akan mengalami fase inflamasi, proliferasi dan maturasi (Putri, 2012).

Chitosan adalah suatu turunan dari *chitin* yang diolah dari kulit kepiting, udang atau kerang dengan proses demineralisasi, deproteinisasi, dan deasetilisasi. *Chitosan* yang merupakan konstituen organik penting pada skeleton adalah suatu kopolimer molekuler tinggi dengan acetilglukosamin dan glukosamin pada rantainya. Pada bidang kesehatan *chitosan* digunakan sebagai agen antiobesitas, antikanker, antibakteria, antifungi, antiperdarahan dan penyembuh luka. *Chitosan* telah diteliti mampu memacu proliferasi sel, meningkatkan kolagenisasi dan mengakselerasi regenerasi sel (reepitelisasi) pada kulit yang terluka (Wardono dkk., 2012).

Dari penelitian yang dilakukan oleh Putri (2012), tentang efektifitas salep *chitosan* terhadap penyembuhan luka bakar kimia pada tikus putih ternyata pemberian *chitosan* 2,5% dapat mempercepat waktu penyembuhan dan meningkatkan presentase penyembuhan. Penelitian tentang pengaruh pemberian gel *chitosan* terhadap penyembuhan luka *incisi* belum pernah dilakukan, maka perlu dilakukan penelitian dengan membuat sediaan gel *chitosan*.

MATERIAL DAN METODE

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium FMIPA Universitas Syiah Kuala Banda Aceh, pada bulan Desember 2017 sampai Januari 2018.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan adalah timbangan digital, kandang tikus, tempat minum, kawat, pinset, *scapel*, gunting, *gloves*, masker, oven, kertas saring, corong, *magnetic stirrer*, jangka sorong, kamera digital, *syringe* dan sarung tangan.

Bahan-bahan yang digunakan adalah 10 ekor tikus, serbuk *chitosan*, alkohol 70%, gliserol, nipagin, asam laktat, emla 5%, gentamisin, pakan, dan akuades 100 ml.

Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan 10 ekor tikus betina dengan umur 2 bulan dan berat badan \pm 165 gr dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Unsyiah.

Metode Penelitian

Hewan coba yaitu tikus sebanyak 10 ekor dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 ulangan. Perlakuan I (kontrol positif) luka *incisi* dioleskan dengan gentamisin, perlakuan II luka *insisi* dioleskan dengan gel *chitosan* 2 kali sehari yaitu pada pukul 08.00 WIB dan sore hari pada pukul 17.00 WIB selama tujuh hari berturut-turut. Pengamatan dilakukan setiap hari selama tujuh hari sampai luka sembuh. Data diperoleh dari hasil pengamatan terhadap kesembuhan luka berdasarkan adanya kemerahan pada luka kebengkakan, cairan radang, dan pertautan tepi luka. Kriteria pengamatan berdasarkan metode (Santosa, 1992)

Prosedur Penelitian

Proses pembuatan gel *chitosan*

Serbuk *chitosan* pada penelitian diperoleh dari Prof. Dr. Adlim, M.Sc. Sediaan gel *chitosan* dibuat dengan melarutkan hasil serbuk *chitosan* dalam akuades, asam asetat, dan gliserol 2,5 gram serbuk *chitosan* dilarutkan dalam asam asetat 1% yang ditambahkan akuades, lalu ditambahkan gliserol 2,5 gram untuk mendapatkan konsistensi gel yang baik, selanjutnya ditambahkan *nipagin* 0,05 gram sebagai bahan pengawet dan terbentuklah gel *chitosan* dengan konsentrasi 5%.

Penyayatan luka pada tikus

Penyayatan luka dilakukan setelah tikus diadaptasi selama satu minggu. Rambut di bagian dorsal atau punggung tikus dicukur, dibersihkan dengan alkohol 70%, kemudian diolesi anastesi lokal (emla 5%). Setelah 1-2 menit paska anastesi dilakukan penyayatan luka dengan *scalpel* yang steril pada bagian tengah yang dicukur sepanjang 2 cm. Luka tersebut langsung diolesi gel sesuai kelompok perlakuan.

Parameter Penelitian

Parameter penelitian ini adalah penilaian *scoring* berdasarkan metode Agus Budi Santosa (1992). Terhadap tingkat kemerahan pada luka, kebengkakan, cairan radang, dan pertautan tepi luka.

Kemerahan pada luka

- +4 = kemerahan berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = kemerahan berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = kemerahan berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = kemerahan berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = luka tidak mengalami kemerahan

Kebengkakan pada luka

- +4 = kebengkakan berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = kebengkakan berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = kebengkakan berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = kebengkakan berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = luka tidak mengalami kebengkakan

Cairan radang pada luka

- +4 = cairan radang berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = cairan radang berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = cairan radang berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = cairan radang berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = luka tidak mengalami cairan radang

Pertautan tepi luka

- +4 = luka membuka berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = luka membuka berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = luka membuka berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = luka membuka berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = seluruh luka menutup

Analisis Data

Data dari hasil penelitian ini dianalisis secara deskriptif yaitu berdasarkan kemerahan pada luka, pembengkakan, cairan radang, dan pertautan tepi luka.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pengamatan yang dilakukan selama 7 hari, maka diketahui adanya perbedaan kesembuhan luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian gel *chitosan* dan pemberian gentamisin. Berikut ini adalah data mengenai kesembuhan luka berdasarkan tingkat kemerahan pada luka, kebengkakan, cairan radang dan pertautan tepi luka.

Tabel 1. Data *scoring* pengamatan penyembuhan luka *incisi* berdasarkan adanya kemerahan pada luka.

Hari	Pemberian gentamisin					Pemberian gel <i>chitosan</i> 5%				
	P0u1	P0u2	P0u3	P0u4	P0u5	P1u1	P1u2	P1u3	P1u4	p1u5
1	+2	+3	+2	+2	+2	+4	+4	+4	+4	+4
2	+3	+3	+3	+2	+3	+4	+4	+3	+3	+4
3	+4	+3	+3	+4	+3	+2	+3	+2	+1	+2
4	+4	+4	+4	+4	+4	+1	+1	0	0	+1
5	+3	+2	+2	+3	+2	0	0	0	0	0
6	+2	+1	+1	+2	+1	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keterangan :

- +4 = kemerahan berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = kemerahan berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = kemerahan berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = kemerahan berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = luka tidak mengalami kemerahan

Kemerahan pada luka terjadi akibat pertumbuhan kapiler-kapiler baru di daerah luka. Pembentukan pembuluh darah baru akan membantu mempercepat proses regenerasi sel dan normalisasi jaringan. Pembentukan neokapiler adalah akibat aktivitas mitosis sel-sel endotel pembuluh darah yang sudah diikuti oleh migrasi ke daerah luka. Pembentukan neokapiler berfungsi untuk menyuplai vitamin, mineral, glukosa, dan asam amino ke fibroblast untuk memaksimalkan pembentukan kolagen serta membebaskan jaringan dari nekrosis, benda asing, dan infeksi sehingga mempercepat penyembuhan luka (Pavletic, 1992 diacu dalam Hapsari, 2006).

Berdasarkan hasil pengamatan yang diperoleh Tabel 1, kemerahan pada luka lebih terlihat pada kelompok pemberian gel *chitosan*. Hal ini disebabkan gel *chitosan* merangsang pembentukan kapiler-kapiler baru. Pernyataan ini sesuai dengan pendapat Djamaluddin (2009), yang menyatakan bahwa proses pembentukan kapiler baru terjadi lebih cepat pada kelompok *chitosan* bila dibandingkan dengan gentamisin. Pembentukan kapiler-kapiler baru yang lebih cepat tentunya akan mempercepat penyembuhan luka karena dapat meningkatkan penyaluran suplai darah. Suplai darah diperlukan dalam metabolisme aktif sel sehingga mempercepat terjadinya regenerasi jaringan. Kapiler-kapiler pada jaringan parut muda sangat diperlukan karena proliferasi sel memerlukan banyak energi dan bahan yang berasal dari darah.

Tabel 2. Data *scoring* pengamatan penyembuhan luka *incisi* berdasarkan kebengkakan pada luka

Hari	Pemberian gentamisin					Pemberian gel <i>chitosan</i> 5%				
	P0u1	P0u2	P0u3	P0u4	P0u5	P1u1	P1u2	P1u3	P1u4	p1u5
1	+3	+4	+4	+4	+4	+2	+3	+4	+4	+3
2	+2	+3	+4	+3	+4	+1	+2	+2	+2	+1
3	+2	+2	+3	+3	+3	0	+1	+2	+1	0
4	+1	+2	+2	+2	+3	0	0	+1	0	0
5	+1	+1	+2	+1	+2	0	0	0	0	0
6	0	0	+1	0	+2	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0

Keterangan :

- +4 = kebengkakan berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = kebengkakan berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = kebengkakan berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = kebengkakan berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = luka tidak mengalami kebengkakan

Data pada Tabel 2, menunjukkan bahwa pada hari ke-1 terjadi kebengkakan pada semua sampel kemudian terjadi penurunan kebengkakan pada hari ke-2 dan hari ke-3, pada hari ke-4 kebengkakan berkurang dan sudah dapat dikatakan tidak ada lagi. Proses penurunan kebengkakan lebih cepat terjadi pada luka yang diberikan gel *chitosan*. Sedangkan pada pemberian gentamisin kebengkakan terjadi lebih lama. Hal ini disebabkan cairan tidak dapat keluar akibat penutupan luka yang rapat oleh keropeng. Qomariah (2014), menyatakan pembengkakan terjadi akibat banyaknya darah yang mengalir ke tempat radang dan cairan yang menumpuk.

Hasil pengamatan cairan radang dapat dilihat pada Tabel 3, penyembuhan luka berdasarkan cairan radang pada luka, menunjukkan bahwa cairan radang pada ke-2 kelompok perlakuan terlihat pada semua sampel hewan coba. Tetapi, pada pemberian gel *chitosan* hanya terdapat pada hari ke-1 dan ke-2. Kelompok perlakuan yang diberi gentamisin, cairan radang mulai dari hari 1-4 masih terlihat.

Hasil ini sesuai dengan pernyataan Yusup (2003), yang menyatakan cairan radang terbentuk pada fase pembentukan fibrin. Segera setelah luka yang menyebabkan hilangnya jaringan, cairan radang baik transudat maupun eksudat mengalir memenuhi celah luka. Eksudasi adalah proses dari mengalirnya sel-sel dan cairan ke dalam area yang terluka. Sel-sel tersebut adalah leukosit dan eritrosit, sedangkan cairan tersebut adalah plasma darah yang berisi pertahanan humoral (Martini, 1992). Dalam waktu 24 jam cairan eksudat dari peradangan akut terlihat membasahi luka. Cairan tersebut kemudian berkoagulasi dengan produknya yaitu fibrin dan serum (Russel 1984).

Aktivitas dari pertumbuhan sel fibroblast yang tinggi akan membuat proses reepitelisasi pada daerah luka menjadi lebih cepat. Dengan kata lain, kondisi yang ditunjukkan pada kelompok *chitosan* menunjukkan bahwa penyembuhan luka berjalan lebih cepat dibandingkan dengan perlakuan yang diberi gentamisin. Kemampuan *chitosan* dalam membantu penyembuhan luka semakin terbukti dengan proses inisiasi sel fibroblast di area luka yang lebih cepat dan banyak bila dibandingkan kelompok lainnya.

Tabel 3. Data *scoring* pengamatan penyembuhan luka *incisi* berdasarkan cairan radang pada luka

Hari Ke	Pemberian gentamisin					Pemberian gel <i>chitosan</i> 5%				
	P0u1	P0u2	P0u3	P0u4	P0u5	P1u1	P1u2	P1u3	P1u4	p1u5
1	+2	+3	+3	+2	+3	+1	+2	+2	+3	+2
2	+1	+2	+2	+2	+2	+1	+1	+1	+2	+1
3	+1	+1	+1	+1	+2	0	0	+1	+1	0
4	+1	+1	+1	0	+1	0	0	0	0	0
5	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keterangan :

- +4 = cairan radang berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = cairan radang berkisar 75% sepanjang luka

- +2 = cairan radang berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = cairan radang berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = luka tidak mengalami cairan radang

Data-data yang diperoleh dari pengamatan pertautan tepi luka selama 7 hari pada Tabel 4, menunjukkan bahwa pertautan tepi luka pada kelompok yang diberikan gel *chitosan* lebih cepat dari pada kelompok perlakuan yang diberikan gentamisin. Ini dikarenakan *chitosan* memiliki beberapa sifat dan fungsi yang khas, diantaranya sebagai koagulan. Larutan *chitosan* pun akan menjadi suatu membran yang akan menutup daerah luka selama penyembuhan berjalan. Diduga, *chitosan* ini bekerja sebagai katalis pembekuan darah atau sebagai pengganti peranan dari trombosit dalam pembekuan darah. Dugaan ini diperkuat dengan kondisi luka pada kelompok *chitosan* yang cenderung lebih halus karena sedikitnya jaringan parut yang terbentuk (Djamaludin, 2009).

Makrofag adalah salah satu jenis sel fagosit utama yang memiliki daya hidup yang lebih panjang bila dibandingkan dengan neutrofil. (Martini dkk., 1992) menyatakan bahwa adanya perlukaan jaringan merangsang sel makrofag mengeluarkan zat-zat kimia yang akan merangsang sel monosit dan fagosit lainnya untuk bermigrasi ke dalam jaringan yang rusak. Selain itu, makrofag pun dapat menarik sel fibroblast untuk bermigrasi ke dalam jaringan yang rusak untuk membentuk jaringan parut yang akan menutup luka.

Tabel 4. Data *scoring* pengamatan penyembuhan luka *incisi* berdasarkan pertautan luka

Hari Ke	Pemberian gentamisin					Pemberian gel <i>chitosan</i> 5%				
	P0u1	P0u2	P0u3	P0u4	P0u5	P1u1	P1u2	P1u3	P1u4	plu5
1	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4	+4
2	+4	+3	+3	+4	+3	+2	+2	+2	+3	+3
3	+3	+2	+3	+3	+2	+1	+2	+1	+1	+1
4	+2	+1	+1	+3	+2	0	+1	0	+1	0
5	+2	+1	+1	+2	+1	0	0	0	0	0
6	+1	0	0	+1	+1	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keterangan :

- +4 = luka membuka berkisar 100% sepanjang luka
- +3 = luka membuka berkisar 75% sepanjang luka
- +2 = luka membuka berkisar 50% sepanjang luka
- +1 = luka membuka berkisar 25% sepanjang luka
- 0 = seluruh luka menutup

Data-data yang diperoleh dari pengamatan pertautan tepi luka selama 7 hari pada Tabel 4, menunjukkan bahwa pertautan tepi luka pada kelompok yang diberikan gel *chitosan* lebih cepat dari pada kelompok perlakuan yang diberikan gentamisin. Ini dikarenakan *chitosan* memiliki beberapa sifat dan fungsi yang khas, diantaranya sebagai koagulan. Larutan *chitosan* pun akan menjadi suatu membran yang akan menutup daerah luka selama penyembuhan berjalan. Diduga, *chitosan* ini bekerja sebagai katalis pembekuan darah atau sebagai pengganti peranan dari trombosit dalam pembekuan darah. Dugaan ini diperkuat dengan kondisi luka pada kelompok *chitosan* yang cenderung lebih halus karena sedikitnya jaringan parut yang terbentuk (Djamaludin, 2009).

Makrofag adalah salah satu jenis sel fagosit utama yang memiliki daya hidup yang lebih panjang bila dibandingkan dengan neutrofil. (Martini dkk., 1992) menyatakan bahwa adanya perlukaan jaringan merangsang sel makrofag mengeluarkan zat-zat kimia yang akan

merangsang sel monosit dan fagosit lainnya untuk bermigrasi ke dalam jaringan yang rusak. Selain itu, makrofag pun dapat menarik sel fibroblast untuk bermigrasi ke dalam jaringan yang rusak untuk membentuk jaringan parut yang akan menutup luka.

Berdasarkan data-data pengamatan terhadap semua tingkat kesembuhan luka yang diamati yaitu kemerahan luka, kebengkakan, cairan radang dan pertautan tepi luka maka diketahui bahwa pemberian gel *chitosan* lebih mempercepat kesembuhan luka yaitu pada hari ke-4 dan 5, sedangkan dengan pemberian gentamisin kesembuhan luka lebih lama sekitar 2 hari yaitu pada hari ke-6 dan 7. Hal ini disebabkan *chitosan* memiliki beberapa sifat dan fungsi yang khas, diantaranya sebagai koagulan. Larutan *chitosan* pun akan menjadi suatu membran yang akan menutup daerah luka selama penyembuhan berjalan. Diduga, *chitosan* ini bekerja sebagai katalis pembekuan darah atau sebagai pengganti peranan dari trombosit dalam pembekuan darah. Dugaan ini diperkuat dengan kondisi luka pada kelompok *chitosan* yang cenderung lebih halus karena sedikitnya jaringan parut yang terbentuk. Suatu luka dapat dikatakan sembuh apabila daerah luka tersebut telah mengalami epitelisasi secara menyeluruh dan tidak lagi membutuhkan perawatan (Schimdt dan Greenspoon, 1991 diacu dalam Handayani, 2006).

PENUTUP

Kesimpulan

Penyembuhan luka dengan pemberian gel *chitosan* 5% dapat menyembuhkan luka lebih cepat.

Saran

Perlu dilakukan penelitian secara mikroskopis tentang pengaruh pemberian gel *chitosan* terhadap penyembuhan luka insisi sehingga dapat diperoleh suatu kesimpulan yang lebih sempurna.

DAFTAR PUSTAKA

- Cockbill, S. 2002. *Wounds The Healing Process*. The Welsh School of Pharmacy. University College, Cardiff.
- Djamaluddin, A. M. 2009. Pemanfaatan Khitosan dari Limbah Krustasea untuk Penyembuhan Luka pada Mencit (*Mus musculus albinus*) . *Skripsi*. FMIPA. Institut Pertanian Bogor.
- Hapsari, N.M. 2006. Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Singkong (*Manihot esculenta crantz*) dalam Proses Persembuhan Luka pada Mencit (*Mus musculus albinus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor
- Lastopa, I.W.F.W., A.A.G.J. Whardita, I.G.A.G.P. Pemayun, dan L.M. Sudimarini. 2016. Kecepatan kesembuhan luka insisi yang diberi amoksisilin dan asam mefenamat pada tikus putih. *Buletin Veteriner Udayana*. 8(2):172-173.
- Martini, F. 1992. *Fundamental of Anatomy Physiology*. 2nd Ed. New Jersey: Prentice Hall.
- Putri, R.F. dan S. Tasminatun. 2012. Efektivitas salep kitosan terhadap penyembuhan luka bakar kimia pada *Rattus norvegicus*. *Mutiara Medika*. 12(1): 25.
- Qomariah, S. 2014. Efektifitas Salep Ekstrak Batang Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli*) pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Semarang.
- Russel, A.D. 1984. *The Revival of Inflammation Microbes*. New York: Academica Pr.
- Sabirin, I.P.R., A.M. Maskoen, dan B. S. Hernowo. 2013. Peran ekstrak etanol topikal daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) pada penyembuhan luka ditinjau dari imunoekspresi CD34 dan kolagen pada tikus galur wistar. *MKB*. 45(4):226
- Santosa, A.B. 1992 Efek Getah Pisang terhadap Kesembuhan Luka Iris pada Domba. *Laporan Penelitian*. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.

- Sharma , M., B.S. Khajja, S. Jha, G.K.Mathur, dan V.N. Mathur. 2011. Forensic interpretation of injuries wounds found on the human body. *J Punjad Acad Forensic Med Toxicol.* 11(2):107-109.
- Sinaga , M. dan R. Tarigan. 2012. Penggunaan bahan pada perawatan luka. *Salemba Medica.* 4(3): 108.
- Wardono, A.P., B.H. Pramono, R.A.J. Husein, dan S. Tasminatun. 2012. Pengaruh kitosan secara topikal terhadap penyembuhan luka bakar kimiawi pada kulit *Rattus norvegicus*. *Mutiara Medika.* 12(3): 178.
- Yusup, M. 2003. Gambaran Persembuhan Luka Jahitan Kulit Pasca Laparotomi Medianus pada Kucing Lokal (*Felis dominica*) dengan Berbagai Macam Jahitan. *Skripsi.* Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor.