

Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale Roscoe*) Berpengaruh Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi

Idola Perdana Sulistyoning Suharto¹, Arif Nurma Etika²

^{1,2}Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kadiri

e-mail : idolaperdana@gmail.com

ABSTRACT

*Wound is a condition of damage to the anatomical structure of the skin causing skin disorders (Moenadjat, 2003). There are three phases in the wound healing process. These phases are the inflammatory, proliferative and maturation phases. Ginger has several active substances. The several active substances contained in ginger, namely triterpenoids, flavonoids and saponins. Flavonoid compounds has a role in activating macrophages. Saponins are able to activate TGF- β signals. The aim of this research was to analyze the effect of ginger extract to the density of collagen fibers in rats (*Rattus norvegicus*) with incision wounds. This study was an experimental research laboratory, with a post-test only control group design. Rats were divided into two major groups: control group (KK) who were given only the solvent CMC 1% and the treatment group (KP) were given orally at a dose of ginger extract 1 g / kg. Rat tissue will be observed on days 1, 5 and 10. Data were analyzed by one-way ANOVA test with p value 0.125. The conclusion of this study is there was no significant difference in collagen density between the control and treatment groups. Based on the results of this study it can be concluded that the giving of ginger (*Zingiber officinale roscoe*) can increase the density of incisional collagen even though it has insignificant differences.*

Keywords: collagen density; ginger extract; incisional wound

ABSTRAK

Luka merupakan kondisi rusaknya susunan anatomi kulit sehingga menyebabkan kerusakan integritas kulit. Penyembuhan luka berlangsung melalui tiga fase. Fase tersebut adalah fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Jahe merupakan salah satu tanaman yang memiliki beberapa zat aktif. Zat aktif tersebut ada beberapa yaitu triterpenoid, flavonoid dan saponin. Senyawa flavonoid berperan mengaktifkan makrofag. Saponin mampu mengaktifkan sinyal TGF- β . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak jahe terhadap kepadatan serabut kolagen pada tikus (*Rattus norvegicus*) dengan luka insisi. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris, desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah *post test only control group design*. Tikus dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu kelompok kontrol (KK) yang hanya diberi pelarut CMC 1% dan kelompok perlakuan (KP) yang diberi ekstrak jahe oral dengan dosis 1 g/kg BB. Jaringan tikus akan diamati pada hari ke 1, 5, dan 10. Data dianalisis menggunakan uji statistik *Annova one way* dengan nilai p value 0,125. Tidak ada perbedaan signifikan kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dan perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian jahe

(*Zingiber officinale Roscoe*) dapat meningkatkan kepadatan serabut kolagen luka insisi meskipun memiliki perbedaan yang tidak signifikan.

Kata kunci :ekstrak jahe; kepadatan serabut kolagen; luka insisi

PENDAHULUAN

Luka merupakan kondisi rusaknya susunan anatomi kulit sehingga menyebabkan kerusakan integritas kulit (Moenadjat, 2003). Luka insisi adalah luka yang dibuat dengan potongan bersih menggunakan instrumen tajam (Smeltzer & Bare, 2010). Luka insisi atau luka bedah operasi seringkali menimbulkan komplikasi infeksi dengan prosentase 14%-16% (Suharto, 2015). Penyembuhan luka berlangsung melalui tiga tahap. Fase tersebut adalah fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Mackay & Miller, 2016). Waktu untuk setiap fase penyembuhan luka tersebut berbeda. Perawatan luka yang tepat dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Penggunaan obat herbal dari tanaman saat ini semakin diminati oleh khalayak umum sebagai terapi alternatif yang juga sama pentingnya bila dibandingkan dengan terapi medis. Terapi alternatif memiliki efek samping yang ringan. Kandungan pada tanaman herbal biasanya bersifat seimbang dan saling menetralkan (Widjhati, 2009).

Jahe (*Zingiber officinale Roscoe*) merupakan salah satu jenis tanaman obat yang ada di Indonesia yang sering digunakan sebagai obat herbal. Zat aktif yang terkandung dalam jahe antara lain gingerol, shogaol, triterpenoid, flavonoid dan saponin (Etika, Nurrahayu, & Suharto, 2017). Flavonoid merupakan antioksidan yang kuat yang mampu melindungi tubuh dari ROS (Keller, Kümin, Braun, & Werner, 2006). Senyawa flavonoid juga berperan dalam mengaktifkan makrofag (Aurelia, 2006). Saponin merupakan zat aktif yang juga memiliki manfaat yang tinggi. Saponin mampu mengaktifkan sinyal TGF- β (Charles HM Thorne MD, Geoffrey C. Gurtner MD, Kevin Chung, Arun Gosain, Babak Mehrara, Peter Rubin, 2016). Naiknya kadar TGF- β akan meningkatkan proses proliferasi fibroblas yang nantinya akan meningkatkan fibroblas. Fibroblas berfungsi untuk membentuk kolagen dan matriks ekstraseluler lainnya. Peningkatan fibroblas akan meningkatkan sintesis kolagen matriks ekstraseluler lainnya sehingga luka lebih cepat sembuh

Jahe memiliki potensi yang tinggi, sehingga akan sangat bermanfaat bagi masyarakat jika dilakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale Roscoe*) terhadap kepadatan serabut kolagen luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penelitian bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak jahe (*Zingiber officinale Roscoe*) terhadap kepadatan serabut kolagen luka insisi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

METODE PENELITIAN

Hewan coba

Tikus putih strain wistar (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan yang dibeli pada laboratorium biokimia FK Unair. Tikus yang digunakan berumur 2 bulan dengan berat badan 200 gram ± 10 %. Tikus putih diaklimatisasi selama seminggu, dipelihara pada kandang ukuran 40 x 30 cm yang ditutup kawat kasa dan dilengkapi dengan tempat makan dan minum serta beralaskan sekam, satu kandang ditempati satu tikus.

Makanan tikus putih menggunakan makanan standar dan minum air minum kemasan. Makanan diberikan dengan *adlibitum*. Untuk menjaga kebersihan kandang, sekam diganti setiap 2 hari sekali

Bahan dan alat penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah bahan pembuatan luka mencakup alkohol 70%, aquades, dan obat anestesi lokal (Lidokain), bahan perawatan luka yaitu larutan fisiologis, bahan pemeriksaan mencakup jaringan kulit tikus putih, bahan untuk pembuatan preparat histologis metode paraffin yang terdiri dari larutan Bouin untuk fiksasi (dibuat dari asam pikrat jenuh 1,22 % sebanyak 750mL, Formaldehid 37-40% sebanyak 250 mL, asam asetat glacial sebanyak 50 mL, alkohol 70%, 80%, 90%, 95% dan absolut untuk dehidrasi, larutan Xylol atau Xylene untuk clearing, Paraffin cair untuk blok jaringan, albumin Meyyer dibuat dari putih telur dan gliserin 1:1, dan enthelan untuk mounting), bahan untuk pewarnaan *mallery-azan* yang terdiri dari larutan aniline, ethanol 95%, aquades, larutan azocarmine, larutan alkohol asetat, larutan asam phosphomolybdic, larutan mallory, absolute etanol, xylene. Untuk ekstrak jahe diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat untuk pemeliharaan tikus mencakup kandang tempat pemeliharaan, botol untuk tempat minum, tempat makanan, alat pembuatan luka insisi mencakup pisau cukur dan gagangnya,

skalpel, penggaris dan spidol, kapas, kasa steril, perlak, sarung tangan bersih, plester, gunting, spuit 3 ml, dan bengkok, alat perawatan luka mencakup set perawatan luka steril, sarung tangan steril, wound dressing, bengkok, perlak, plester, kapas, gunting, dan kom, alat untuk pemberian ekstrak peroral yaitu sonde, alat untuk pembiusan dan pengambilan jaringan kulit mencakup alat suntik 1 ml, alat fiksasi dan deseksi hewan coba, botol kecil dengan tutup untuk fiksasi jaringan, dan seperangkat alat bedah minor, alat untuk pembuatan sediaan histologis mencakup mikrotom, object glass dan cover glass, cetakan dari logam yang berbentuk L untuk embedding, water bath, staining jar, mikroskop cahaya, dan alat pengukur mikrometer.

Rancangan percobaan dan variabel

Penelitian ini merupakan penelitian *true experiment*. Variabel *independent* dalam penelitian ini adalah ekstrak jahe sedangkan variabel dependen dalam penelitian ini adalah kepadatan serabut kolagen

Prosedur Penelitian

Tikus dirandomisasi menjadi kelompok kontrol dan perlakuan. kelompok kontrol diberi pelarut CMC 1% dan kelompok perlakuan diberi ekstrak jahe 1gr/Kg BB.

Kelompok kontrol dan perlakuan masing-masing dibagi lagi menjadi kelompok kontrol 1 dan perlakuan 1 (jaringan diambil hari pertama), kelompok kontrol 5 dan perlakuan 5 (jaringan diambil hari kelima), kelompok kontrol 10 dan perlakuan 10 (jaringan diambil hari kesepuluh).

Pada saat dilakukan eksisi luka, jaringan disekitar luka juga ikut diangkat kurang lebih 0,5 cm. Sampel jaringan luka setelah dieksisi diletakkan dan dibungkus dengan menggunakan kertas saring yang diberi lubang kemudian di fiksasi dengan cara dimasukkan ke dalam formalin 10 % selama 4-5 hari, setelah itu dibuat sediaan histologis. Selanjutnya dilakukan pengamatan sediaan histologi jaringan luka yang sudah dijadikan *slide* dibawah mikroskop cahaya.

Kepadatan serabut kolagen dihitung dengan cara melakukan *cropping* (pembatasan area) menggunakan mikroskop OLYMPUS seri CX 31 yang dilengkapi dengan kamera digital DP-70 dan memakai software OLYSIA dengan pembesaran 400 kali. Tiap sediaan diperiksa pada 4 lapang pandang. Setelah sediaan diletakkan di mikroskop, dipilih lapang pandang. Pada monitor komputer yang dilengkapi software OLYSIA tampak beberapa menu pilihan. Untuk

menilai tampilan kolagen dipilih menu *measure*. Dari menu ini dipilih *option area*, selanjutnya dengan menggunakan *mouse* komputer dilakukan *cropping* pada daerah yang berwarna biru sesuai dengan gambaran kolagen pada pewarnaan *mallory-azan*. Jika tampilan kolagen sudah *dicropping*, maka akan keluar dalam layar komputer nilai tampilan luas kolagen yang dinyatakan dalam satuan *pixel*². Selain kolagen, luas *area* juga *dicropping* untuk menentukan nilainya dalam satuan *pixel*². Selanjutnya nilai luas kolagen dibagi dengan nilai luas *area* hasilnya dikalikan 100% sehingga didapatkan prosentase kepadatan serabut kolagen. Data gambar dan hasil pembacaan kemudian disimpan dalam file.

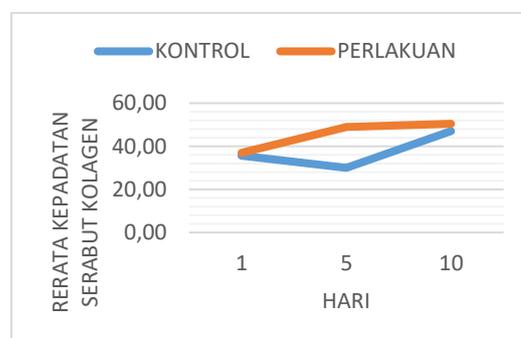
Analisis Data

Data dianalisis normalitasnya dengan uji *Saphiro Wilk* dan dianalisis homogenitasnya dengan uji *Levene Test*. Data berdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan uji *One- way Analysis of Variance (ANOVA)*.

HASIL

Sesuai dengan yang ditunjukkan pada gambar 1 dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol prosentase rerata kepadatan serabut kolagen pada hari pertama 35,56 %, hari kelima 29,92 %, dan

pada hari kesepuluh adalah 47,05 %. Pada kelompok perlakuan, prosentase rerata kepadatan serabut kolagen pada hari pertama 36,92 %, hari kelima 48,88 %, dan pada hari kesepuluh adalah 50,44 %. Pada gambar 1 juga dapat dilihat bahwa rerata kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan lebih tinggi bila dibandingkan dengan normal.



Gambar 1. Grafik rerata kepadatan serabut kolagen

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa variabel kepadatan serabut kolagen berdistribusi normal yaitu dengan nilai $p = 0,215$ dan hasil uji homogenitas pada variabel kepadatan serabut kolagen menunjukkan bahwa data homogen dengan nilai $p = 0,288$. Selanjutnya dari hasil uji *One Way Annova* didapatkan hasil bahwa p value lebih besar dari α (p value $0,125$) sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan signifikan kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dan perlakuan. Berdasarkan hasil uji *post hoc* didapatkan hasil bahwa pada hari pertama kelompok

kontrol dan perlakuan memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p = 0,875$), pada hari kelima kelompok kontrol dan perlakuan memiliki perbedaan signifikan ($p = 0,036$), pada hari kesepuluh kelompok kontrol dan perlakuan memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p = 0,695$).

PEMBAHASAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian *true experiment* karena memenuhi kriteria adanya kelompok kontrol, kelompok perlakuan, variabel kendali, dan randomisasi sampel. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *randomized post test only control group design*.

Berdasarkan Gambar 1 dapat diketahui bahwa prosentase rerata kepadatan serabut kolagen pada hari pertama pada kelompok kontrol adalah 35,56 % dan pada kelompok perlakuan adalah 36,92 %. Kelompok perlakuan memiliki prosentase yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Meskipun memiliki nilai yang lebih tinggi, perbedaan prosentase antara kelompok kontrol dan perlakuan tidaklah signifikan dengan nilai $p = 0,875$. Pada hari pertama, prosentase kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol dan perlakuan masih rendah karena proses penyembuhan luka masih

berada pada fase inflamasi. Kolagen pertama kali terdeteksi pada hari ketiga setelah luka atau pada akhir fase inflamasi (Novriansyah, 2008).

Luka insisi merupakan luka yang disebabkan karena instrumen yang berujung tajam (Mani & Teot, 2011). Saat terjadi luka, maka kulit akan mengalami kerusakan. Kerusakan pada membran sel pada akhirnya akan menstimulus terjadinya metabolisme asam arachidonat. Metabolisme asam arachidonat pada jalur siklooksigenase ini menyebabkan pengeluaran mediator inflamasi yaitu prostaglandin. Dengan dikeluarkannya prostaglandin maka proses inflamasi terjadi.

Proses inflamasi merupakan salah satu fase penyembuhan luka yang ditandai dengan adanya aktifitas neutrofil dan makrofag (Mackay & Miller, 2016). Neutrofil dan makrofag akan menghasilkan suatu radikal bebas yang bernama *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS merupakan bagian dari sistem imun yang berfungsi untuk membersihkan luka dari bakteri. Selain itu, ROS dapat menjadi sinyal untuk memodulasi berbagai jalur sinyal untuk meregulasi koagulasi darah, trombosis, migrasi, proliferasi, fibrosis dan angiogenesis pada setiap

fase penyembuhan luka. Molekul ROS muncul jika kadar hidrogen peroksida dalam keadaan rendah. Namun, dalam kadar yang tinggi, ROS dapat merusak jaringan secara berat. Sehingga, keberadaan ROS di dalam tubuh dalam jangka waktu yang lama dapat menghambat proses penyembuhan luka (Kurahashi & Fujii, 2015). Ekstrak jahe memiliki zat aktif yang mampu mendetoksifikasi ROS yaitu flavonoid. Flavonoid merupakan antioksidan yang kuat yang mampu melindungi tubuh dari ROS sehingga proses penyembuhan luka berjalan dengan baik (Keller 2006).

Pada hari kelima kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan meningkat drastis dengan nilai 48,88 % dan pada kelompok kontrol nilainya 29,92%. Kedua kelompok ini memiliki perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,036$. Pada tahap ini, luka berada pada fase proliferasi yang ditandai dengan meningkatnya jumlah fibroblas. Fibroblas memproduksi kolagen dalam jumlah yang besar (Novriansyah, 2008). Tingginya jumlah fibroblas ini dipengaruhi oleh tingginya jumlah makrofag. Seperti yang disebutkan diatas bahwa ekstrak jahe mengandung flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa yang juga berperan mengaktifkan makrofag (Aurelia, 2006).

Saat makrofag meningkat maka akan meningkatkan juga sekresi TGF- β hal ini disebabkan karena TGF- β diproduksi oleh hampir semua sel yang ada di dalam tubuh, terutama platelet, neutrofil, dan makrofag (monosit). TGF- β berfungsi untuk memicu proliferasi fibroblas berproliferasi, bermigrasi, penyimpanan matriks ekstraseluler, dan stimulus sel endothel yang berfungsi membentuk pembuluh darah baru. Matriks ekstraseluler tersebut merupakan jenis kolagen tipe 3 yang nantinya akan diganti dengan kolagen tipe 1 saat fase remodeling (Charles HM Thorne MD, Geoffrey C. Gurtner MD, Kevin Chung, Arun Gosain, Babak Mehrara, Peter Rubin, 2016). Oleh karena itu bila TGF- β meningkat maka akan di terjadi peningkatan proliferasi fibroblast yang pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan fibroblas.

Ekstrak jahe juga memiliki zat aktif lain yaitu saponin. Saponin mampu mengaktifkan sinyal TGF- β dengan cara meningkatkan kemampuan reseptor TGF- β saat berikatan dengan TGF- β sehingga akan semakin banyak TGF- β yang teraktivasi (Charles HM Thorne MD, Geoffrey C. Gurtner MD, Kevin Chung, Arun Gosain, Babak Mehrara, Peter Rubin, 2016). Semakin banyaknya TGF- β

yang teraktivasi ini, jumlah fibroblas yang berpindah ke celah luka akan semakin banyak. Setelah berpindah ke celah luka, fibroblas akan diinduksi lagi oleh TGF- β untuk berproliferasi.

Saponin juga memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka yaitu untuk menstimulus sintesis fibronectin oleh fibroblas dan merubah ekspresi dari reseptor TGF- β (Kanzaki, Morisaki, Shiina, & Saito, 1998). Fibronectin merupakan glikoprotein besar yang memiliki area yang berikatan dengan beberapa makromolekul seperti kolagen, proteoglikan, fibrin dan heparin. Fibronectin juga bisa berikatan dengan sel dengan melalui reseptor integrin. Fibronectin ditemukan di awal fase penyembuhan luka serta mampu menginduksi migrasi fibroblas. Bila fibronectin terstimulus oleh fibroblas, maka migrasi fibroblas oleh fibronectin menjadi cepat juga. Fibroblas akan dipakai untuk fase penyembuhan luka selanjutnya untuk menghasilkan kolagen. Semakin banyak fibroblas yang berpindah ke celah luka, maka kolagen yang disintesis oleh fibroblas akan semakin banyak. Semakin banyak jumlah fibroblas maka akan dihasilkan kolagen yang semakin banyak juga. Kolagen akan disimpan didalam matriks ekstraseluler.

Seperti yang diketahui bahwa matriks ekstraseluler merupakan tumpukan banyak kolagen, dengan adanya kolagen baru yang dihasilkan oleh fibroblas, kolagen lama dan baru saling bertumpuk dan menyebabkan kolagen didalam matriks ekstraseluler menjadi lebih tebal sehingga menyebabkan luka menjadi lebih cepat sembuh.

Zat aktif pada jahe, yaitu flavonoid dan saponin, inilah yang menyebabkan prosentase kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan menjadi lebih tinggi bila dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini akan mempercepat proses penyembuhan luka.

Pada hari ke sepuluh kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan naik dengan prosentase 47,05 % pada kelompok kontrol dan 50,44 % pada kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan memiliki prosentase yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, akan tetapi perbedaannya tidak signifikan dengan nilai $p = 0,695$.

Kenaikan kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol dan perlakuan di hari kesepuluh ini tidak sebesar pada hari kelima karena pada tahap ini proses penyembuhan luka berada pada fase

remodeling (maturasi). Pada fase ini terjadi sintesis dan degradasi kolagen secara simultan, sehingga jumlah kolagen yang terlihat tidak sebanyak fase sebelumnya (Rachmawati, 2006).

Sesuai dengan hasil uji *one way annova* didapatkan nilai *p value* 0,125 sehingga diartikan rerata kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dan perlakuan dalam penelitian ini memiliki perbedaan yang tidak signifikan. Hal ini bisa disebabkan pada penelitian ini hanya digunakan dosis tunggal sehingga ke depan perlu dilakukan penelitian dengan dosis bertingkat.

KESIMPULAN

1. Rerata kepadatan serabut kolagen pada kelompok kontrol adalah pada hari pertama 35,56 %, hari kelima 29,92 %, dan pada hari kesepuluh adalah 47,05 %
2. Rerata kepadatan serabut kolagen pada kelompok perlakuan adalah pada hari pertama 36,92 %, hari kelima 48,88 %, dan pada hari kesepuluh adalah 50,44 %.
3. Tidak ada perbedaan signifikan kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dan perlakuan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada penulisan penelitian ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kemenristek Dikti selaku pemberi hibah Penelitian Dosen Pemula
2. Ir Djoko Rahardjo.,MP selaku rektor Universitas Kadiri
3. Drs Budi Heryanto.,MM selaku direktur LP3M
4. Ibu Sri Haryuni S.Kep.,Ns.,M.Kep selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
5. Rekan dosen Fakultas Ilmu Kesehatan

REFERENSI

- Aurelia. (2006). *Pengaruh Pemberian Rebusan Daging Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag pada Mencit Balb/c yang Diinfeksi Salmonella typhimurium*. Universitas Diponegoro Semarang.
- Charles HM Thorne MD, Geoffrey C. Gurtner MD, Kevin Chung, Arun Gosain, Babak Mehrara, Peter Rubin, S. L. S. M. F. (2016). *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott.
- Etika, A. N., Nurrahayu, K. I., & Suharto, I. P. S. (2017). Pengaruh Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Tikus(*Rattus Norvegicus*). *Journal of Nursing Care & Biomolecular*, 2(1), 10–14.
- Kanzaki, T., Morisaki, N., Shiina, R., & Saito, Y. (1998). Role of transforming growth factor- b pathway in the mechanism of wound healing by saponin from Ginseng

- Radix rubra. *British Journal of Pharmacology*, 125, 255–262.
- Keller, U. auf dem, Kümin, A., Braun, S., & Werner, S. (2006). Reactive Oxygen Species and Their Detoxification in Healing Skin Wounds. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 11, 106–111.
<https://doi.org/10.1038/sj.jidsymp.5650001>
- Kurahashi, T., & Fujii, J. (2015). Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing. *Journal of Developmental Biology*, 3, 57–70.
<https://doi.org/10.3390/jdb3020057>
- Mackay, D., & Miller, A. L. (2016). Nutritional_support_for_wound_PDF. *Wound Healing*, 8(December 2003), 359–377.
- Mani, R., & Teot, L. (2011). *The Basic Needs to Achieve Wound Healing*. New delhi: Jaypee Brothers Medical.
- Moenadjat, Y. (2003). *Luka Bakar Pengetahuan Klinis dan Praktis*. Jakarta: FKUI.
- Novriansyah, R. (2008). *Perbedaan Kepadatan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Knvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari*. Diponegoro.
- Rachmawati, N. dkk. (2006). *Re-Epitelisasi, Kepadatan Fibroblast Dan Serabut Kolagen Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva Labial Tikus Sprague danley Setelah Pemberian Topikal Ekstrak Buah Adas (Foeniculum vulgare Mill.) 50%*.
- Smeltzer, suzanne c., & Bare, brenda g. (2010). *Keperawatan Medikal Bedah*. Jakarta: EGC.
- Suharto, I. P. S. (2015). Efek Pemberian Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) terhadap Jumlah Sel Neutrofil Luka Insisi pada Tikus Putih (Rattus norvegicus). *Care*, 3(3), 19–29.
- Widjhati, R. (2009). Efek Samping Obat Herbal. Retrieved February 2, 2014, from <http://www.indospiritual.com>