



EFEKTIFITAS SEDIAAN BIOSPRAY REVOLUTIK MENURUNKAN JUMLAH MAKROFAG DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA

Naomi Malaha^{1*}, Dewi Sartika², Rahmat Pannyiwi³, Zaenal⁴, Via Zakiah⁵

^{1,2,3,4,5}PT Star Billionaires Klub

Article Information

Article history:

Received February 28, 2023

Approved April 21, 2023

Keywords:

Wound, Biospray,
Macrophages

Kata Kunci:

Luka, Biospray, Makrofag

ABSTRACT

Wound is a physical trauma that results in breaking the skin discontinuity. Wound healing is very important for the restoration of broken tissue, in this case the skin, both anatomically and functionally. Damaged tissue will start the wound healing process by replacing damaged tissues (necrotic tissue) with new and healthy tissue. Macrophages carry out phagocytosis and digest pathological organisms and residual tissue. Macrophages also release growth factors and cytokines that initiate and accelerate the formation of granulation tissue (Novriansyah, 2008). Based on this, the researchers were interested in researching the role of Biospray by Nutric topically on the number of macrophages in accelerating the wound healing process at the Animal Laboratory of the Faculty of Medicine, Unhas Laboratory of Medical Anatomy and Physiology, Unhas. Unhas RSP Research Laboratory. This study used a Randomized Post Test Control Group research design using Wistar rats as research subjects which were divided into 3 groups with different conditions and then each rat was given an acute wound model which was injured with a punch biopsy with a diameter of 0.8 cm and then Biospray was administered. Revolutic topically on rat wounds. From the research conducted, it is proven that there is a relationship between wound healing using Biospray Revolutic preparation compared to 0.9% Nacl solution and Biospray Revolutic Plus preparation which can provide significant results in reducing the number of macrophages at the stage of wound healing.

ABSTRAK

Luka adalah suatu trauma fisik yang mengakibatkan terputusnya diskontinuitas kulit. Penyembuhan luka yang sangat penting untuk restorasi dari terputusnya jaringan, dalam hal ini kulit, baik secara anatomi maupun secara fungsional. Jaringan yang rusak akan memulai proses penyembuhan luka yaitu dengan penggantian jaringan-jaringan yang telah rusak (jaringan nekrosis) dengan jaringan yang baru dan sehat, Makrofag melakukan fagositosis dan mencerna organisme – organisme patologis dan jaringan sisa. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengawali dan mempercepat formasi jaringan granulasi (Novriansyah, 2008). Berdasarkan hal ini, maka peneliti tertarik meneliti peranan Biospray by Nutric secara topikal terhadap jumlah

Makrofag dalam mempercepat proses penyembuhan luka pada Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Unhas Laboratorium Anatomi dan Fisiologi Kedokteran Unhas. Laboratorium Penelitian RSP Unhas. Penelitian ini menggunakan desain penelitian Randomized Post Test Control Group dengan menggunakan tikus wistar sebagai subjek penelitian yang dibagi dalam 3 kelompok dengan kondisi yang berbeda lalu masing-masing tikus diberi model perlukaan akut yang dilukai dengan punch biopsy diameter 0,8 cm dan kemudian dilakukan pemberian Biospray Revolutic secara topikal pada luka tikus. Dari penelitian yang dilakukan terbukti bahwa hubungan antara penyembuhan luka dengan menggunakan sediaan Biospray Revolutic dibandingkan dengan larutan Nacl 0,9 % dan sediaan Biospray Revolutic Plus yang dapat memberikan hasil yang bermakna penurunan jumlah Makrofag pada tahapan penyembuhan luka.

© 2022 SAINTEKES

**Corresponding author email: naomi685941@mail.com*

PENDAHULUAN

Luka adalah suatu trauma fisik yang mengakibatkan terputusnya diskontinuitas kulit. Penyembuhan luka yang sangat penting untuk restorasi dari terputusnya jaringan, dalam hal ini kulit, baik secara anatomi maupun secara fungsional (Begum,2000). Kulit mempunyai fungsi utama melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan, jika terluka akan mengganggu aktivitas, menimbulkan nyeri, memudahkan terjadinya infeksi dan jika luka ini luas dan dalam, akan sukar sembuh.

Jaringan yang rusak akan memulai proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka itu merupakan proses terjadinya penggantian jaringan-jaringan yang telah rusak atau jaringan nekrosis dengan jaringan yang baru dan sehat (Rodhiyah & Sulistiyawati, 2011). Pada proses terjadinya penyembuhan luka fase yang berperan penting antara lain fase koagulasi, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi atau remodeling (Atik Nur & Iwan Januarsih,

2009 ; Hapsariani, 2014). Proses vasokonstriksi, hemostasis, dan juga infiltrasi sel radang terjadi pada fase inflamasi yang dimulai dalam beberapa menit setelah luka dan berlangsung sampai beberapa hari (Puti et al, 2011). Fase ini, juga terjadi reaksi vaskuler pada tempat terjadinya luka ditandai dengan banyaknya sel radang yang terikat dalam luka dan aktif melakukan pergerakan dengan lekosit seperti leukosit polimorfonuklear (PMN L) atau neutrophil (Hapsariani, 2014).

Makrofag merupakan komponen imun seluler yang muncul pada tahap selanjutnya. Makrofag muncul pertama 48 – 96 jam setelah terjadinya luka dan mencapai puncak pada hari ke -3. Dibandingkan dengan leukosit PMN makrofag berumur lebih panjang dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan luka berjalan sempurna. Setelah makrofag akan muncul limfosit T dengan jumlah bermakna pada hari ke -5 dan mencapai puncaknya pada

hari ke -7. Berbeda dengan sel PMN, makrofag dan limfosit T penting keberadaannya pada penyembuhan luka normal. Sama halnya dengan netrofil, makrofag melakukan fagositosis dan mencerna organisme – organisme patologis dan jaringan sisa. Makrofag juga melepaskan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengawali dan mempercepat formasi jaringan granulasi (Novriansyah, 2008).

Pada fase ini terjadi dua kegiatan utama, yaitu respons vascular dan respons inflamasi. Apabila tidak ada infeksi dan kontaminasi pada fase inflamasi, maka akan cepat terjadi fase proliferasi. Pada fase ini terjadi mulai hari ke -2 sampai hari ke -24, ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi dalam luka. Fase ini makrofag dan lymphocytes masih ikut berpesan, tipe sel dominan mengalami proliferasi dan migrasi termasuk sel epitelial, fibroblast, dan sel endothelial. Proses ini tergantung pada metabolic, konsentrasi oksigen dan faktor pertumbuhan (Suriadi, 2004).

Tanda-tanda inflamasi mereda seperti rubor, calor, tumor, dolor dan function laesa (Wijaya Y.A et al, 2015). Selanjutnya terjadi fase proliferasi dapat diperhatikan dengan adanya epitelisasi, angiogenesis, dan proliferasi fibroblast dimulai pada hari ketiga setelah luka dan berlangsung selama sekitar 2 minggu setelahnya. Fase ini merupakan pembentukan jaringan granulasi dalam luka itu sendiri maka macrophage dan lymphocyte masih ikut berperan (Rodhiyah & Sulistiyawati, 2007 ; Velnaret al, 2009). Tahap proliferasi, epitelisasi merupakan komponen penting yang digunakan

sebagai parameter untuk menentukan keberhasilan penyembuhan luka. Jika pada luka tidak ada re-epitelisasi, maka luka tidak dapat dianggap sembuh. Re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Permulaan kulit re-epitelisasi akan terjadi melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi jaringan bebas menuju jaringan rusak. Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh re-epitelisasi, karena semakin cepat proses reepitelisasi maka semakin cepat pula luka tertutup sehingga semakin cepat penyembuhan luka. Kecepatan dari penyembuhan luka dapat dipengaruhi dari zat-zat yang terdapat dalam obat yang diberikan, jika obat tersebut mempunyai kemampuan untuk meningkatkan penyembuhan dengan cara merangsang lebih cepat pertumbuhan sel-sel baru pada kulit (Isrofah, 2013).

Biospray by Nutric adalah herbal yang terbuat dari Colostrum susu sapi dan sari kedelai yang terdiri atas 2 (dua) jenis yaitu Revolutic Biospray yang mengandung L-Arginine L-Ornithine, L-Glutamine dan L-Lysine dan Biospray Revolutic Plus yang mengandung Growth Factor (IGF-1, IGF-2 dan IGF- β) Immune Factor (IgG, IgA dan IgM) Amino Acid (L-Glutamin, L-Lysine, L-Arginine dan L-Ornithine) Vitamin (vitamin A, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D dan vitamin E), Mineral (Calcium, Chromium, Iron,

Magnesium, Sodium, Phosporous, Selenium, Potasium, Zinc, Copper).

Biospray Revolutic sebagai produk yang mengandung Arginine Ornithine, Lysin akan bekerja sebagai Reactive Oxygen Species (ROS) yang sangat kuat di mitochondria juga bisa mempercepat penyembuhan berbagai macam penyakit. Kandungan Glutamine, Ornithine, Arginine pada akhirnya juga berguna untuk meningkatkan proliferasi dan meningkatkan fungsi dari sel makrofag.

Penelitian yang dilakukan Daslina¹, Eryati Darwin², A.Aziz Djamal (2015) bahwa Glutamin adalah asam amino yang terdapat dalam tubuh yang salah satu fungsinya dapat memodulasi imunitas tubuh terlihat bahwa angka persentase fagositosis terhadap *p.aeruginosa* lebih kecil karena adanya kemampuan bakteri untuk menghadapi makrofag dibandingkan latex.

Penelitian yang dilakukan Ary Andini, 2020 menjelaskan Asam amino glisin berperan dalam sintesis kolagen yang berperan penting pada jaringan ikat, glutamine berperan selama fase inflamasi dan proliferasi penyembuhan luka sekaligus berperan sebagai sumber energi, sedangkan Arginin berperan dalam fungsi imun dan merangsang fungsi sel endotel. Gabungan dari ketiga asam amino tersebut mampu meningkatkan kesembuhan dari luka pasien. Uraian sebelumnya telah menjelaskan peran penting dari PMN leukosit (neutrofil) pada fase inflamasi dan epitelisasi pada fase proliferasi dalam proses penyembuhan luka.



PT Star Billionaires Klub berbentuk Badan hukum yang menjadi Agent Tunggal Suplayer Biospray by Nutric di Indonesia dengan Visi Mensejahterahkan seluruh rakyat Indonesia dan Mengemban Misi Meningkatkan kesehatan rakyat Indonesia dan Meningkatkan perekonomian rakyat Indonesia menjadi pihak sponsor untuk penelitian ini.

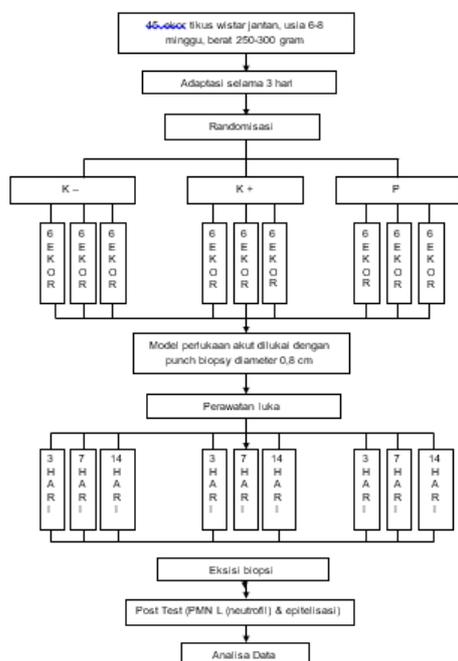
Berdasarkan hal ini, maka peneliti tertarik meneliti peranan Biospray Revolutic secara topikal terhadap jumlah makrofag dalam mempercepat proses penyembuhan luka pada kelompok Biospray Rvolutic Kelompok Biospray Plus dengan kelompok Nacl 0.9 %.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Randomized Post Test Control Group* dengan menggunakan tikus wistar sebagai subjek penelitian. Di mana tikus wistar dibagi dalam 3 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol dan Biospray Revolutic yang mana masing-masing kelompok tersebut dibagi 3 yakni hari ke -3, hari -7, dan hari ke -14.

Perlakuan yang diberikan berupa pemberian Biospray Revolutic secara topikal pada luka tikus model perlukaan akut setiap hari sampai hari ke-14, dengan hasil berupa jumlah PMN L (neutrofil), makrofag, fibroblast, epitelisasi dan TGF – β . Setelah dilakukan eksisi kemudian dilakukan perawatan luka dengan Laruta NACL, Biospray Revolutic , Biospray Revolutic Plus.

Prosedur Penelitian yang dilakukan yaitu prosedur pembuatan model perlukaan akut dan perawatan luka. Tikus dibedah dengan prosedur yang ada sehingga didapatkan luka berbentuk lingkaran (Rodhiyah, 2011).



Gambar 1. Skema Rancangan Penelitian

Perawatan luka pada wistar dilakukan setiap hari dengan menyemprotkan Biospray Revolitic dan Biospray Revolitic Plus dan Larutan NaCl 0.9 % pada luka pada masing - masing kelompok tikus. Lalu dilakukan prosedur pengumpulan data yaitu pengumpulan data dilakukan pada saat setelah mendapatkan ijin penelitian dan Ethical Clearance, prosedur eksisi biopsy lalu prosedur pembuatan preparat histopatologi dengan tahapan fiksasi organ, pencucian dan dehidrasi, embedding/pemendam, pemotongan, pemotongan blok jaringan, pewarnaan dengan metode HE (Hematoksilin – eosin), dan terakhir pemeriksaan histopatologi PMN L (neutrofil) dan epitelisasi.

Setelah data yang didapatkan, akan di analisis menggunakan program komputer SPSS dengan derajat kepercayaan 95% dan nilai $\alpha \leq 0.05$. Analisa univariat dilakukan pada masing-masing variabel yang diteliti untuk mengetahui gambaran distribusi frekuensi dan normalitas data dari semua variabel penelitian. Data dikumpulkan kemudian dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene test* dan normalitas data menggunakan *Shapiro Wilk test*. Analisa bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antar variabel, bila distribusi data normal dilakukan uji Independen *Sample T Test*, 81 sedangkan bila distribusi data tidak normal menggunakan uji Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini jumlah sampel adalah 45 sampel yang terdiri atas 3 kelompok setiap kelompok terdiri dari atas 15 ekor wistar jantan dengan cadangan 2 ekor tiap kelompok. yang dilakukan permodelan akut dengan cara eksisi pada punggung atas dengan diameter 8 mm dengan menggunakan punc byopsi dan setiap tahapan waktu 3 hari, 7 hari dan 14 hari dilakukan sacrifice.

Perlakuan yang dilakukan pada hewan coba pada kelompok Kontrol luka wistar dirawat dengan mengoleskan NaCl 0,9 % pada luka eksisi pada punggung, Perlakuan I luka wistar dirawat dengan menyemprotkan sediaan Biospray Revolitic pada luka eksisi punggung wistar, kelompok Perlakuan II, luka wistar dirawat dengan penyemprotan Biospray

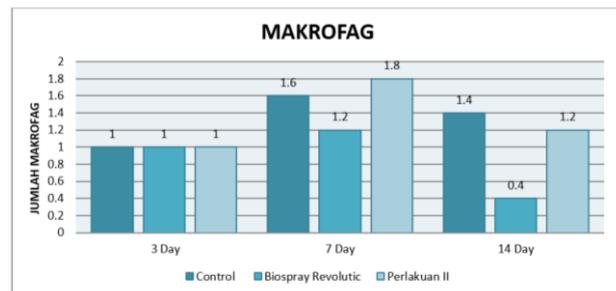
Revolutic Plus pada luka eksisi punggung wistar.

Pada proses penyembuhan luka, makrofag mempunyai peranan yang penting. Saat proses radang kronik, monosit memasuki jaringan dan berdiferensiasi menjadi sel makrofag yang akan memfagositosis jaringan rusak termasuk PMN yang telah mati. Fungsi makrofag disamping fagositosis adalah: mensintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi bersama-sama dengan fibroblast, memproduksi *growth factor* yang berperan pada re-epitelisasi, dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis. Makrofag mempunyai reseptor yang mengikat antibodi dan makrofag tersebut sanggup mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibodi itu. Selama proses infeksi, limfosit-T yang terangsang menghasilkan sejumlah limfokin yang menarik makrofag ke tempat yang membutuhkannya dan terus mengaktifkannya. Makrofag yang membentuk granuloma bersifat statis. Fungsi makrofag yang mati segera diganti oleh makrofag yang baru. Bila terjadi peradangan, jumlah monosit darah dan makrofag akan meningkat drastis. Pada jaringan granuloma, turnover makrofag juga mengalami peningkatan. Selama peradangan makrofag bebas yang ada pada jaringan menjadi aktif.

Selanjutnya hasil penelitian dianalisa dengan menggunakan program SPSS dan diuraikan sebagai berikut.

Efek pemberian Biospray Revolutic secara topikal terhadap jumlah Makrofag dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar

dengan model perlakuan akut. Dari hasil percobaan ini dapat diketahui bahwa Biospray Revolutic memberikan efek yang tinggi pada penurunan jumlah PMN-L di hari ke-14 perlakuan jika dibandingkan dengan pemberian Biospray Revolutic plus dan pemberian NaCl 0.9 %.



Gambar 2. Hasil Analisa Menggunakan SPSS

Pada penelitian ini didapatkan dinamika nilai rerata jumlah Makrofag dari tiga kelompok pada hari 3, 7 dan 14, walaupun pada hari ke 3 perawatan luka ditemukan pada kelompok Perlakuan 1 (1.00 ± 0.00), Perlakuan 2 (1.00 ± 0.00) dan Kelompok Kontrol (1.00 ± 0.00) mempunyai nilai yang sama sehingga tidak berbeda signifikan secara statistic ($p > 0.05$). Pada hari ke-7 rerata Makrofag dikelompok kontrol dan perlakuan 2 adalah 1,60-1,80 makrofag rata-rata berjumlah 11-20 sedangkan pada kelompok perlakuan 1 memiliki rerata 1.20 meskipun terdapat perbedaan jumlah Makrofag namun belum signifikan secara statistic ($p > 0.05$).

Pada hari ke-14 menunjukkan adanya perbedaan Makrofag yang signifikan antar kelompok setelah perlakuan. Hal ini ditunjang oleh distribusi data yang memperlihatkan rerata jumlah Makrofag pada kelompok perlakuan 1 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol

dan kelompok perlakuan 2, memiliki rerata 0.40 atau sama dengan 0 yaitu <5 . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan pemberian Biospray Revolutic secara topikal dapat menurunkan jumlah Makrofag lebih rendah dibandingkan dengan pemberian NaCl dan Biospray Revolutic Plus dalam proses penyembuhan luka pada tikus wistar dengan model perlukaan akut.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nurrahman (2015) tentang Pengaruh Konsumsi Tempe Kedelai Hitam terhadap Aktivitas Makrofag dan Kadar Interleukin 1 (IL-1) Diit tempe kedelai hitam dapat meningkatkan indeks stimulasi proliferasi sel T, meningkat daya tahan limfosit dari hidrogen peroksida dan aktivitas enzim SOD.

SIMPULAN

Penyembuhan luka menggunakan Biospray Revolutic secara topikal lebih baik dibanding kelompok NaCl 0.9 % dengan bukti di fase akhir penyembuhan menunjukkan Makrofag yang sangat menurun dibanding kelompok NaCl 0.9 % dan Kelomok Biospray Revolutic Plus dan penelitian ini merupakan suatu bukti yang menjelaskan hubungan antara penyembuhan luka dengan menggunakan sediaan Biospray Revolutic dibandingkan dengan larutan NaCl 0,9 % dan sediaan Biospray Revolutic Plus yang dapat memberikan hasil yang bermakna pada tahapan penyembuhan luka dalam fase inflamasi, proliferasi dan maturasi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk dapat mengetahui mekanisme kerja sediaan Biospray Revolutic dengan

menggunakan biomarker yang lain. Selanjutnya diperlukan studi mengenai penerapan klinis pada manusia sebab sediaan Biospray Revolutic dapat menyembuhkan luka secara akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiguna, P. 2014. The Secret of Herbal. CV Solusi Distribusi : Jogyakarta.
- Arisanty, I.P. 2012. Panduan Praktis Pemilihan Balutan Luka Kronik. Mitra Wacana Medika : Jakarta.
- Arisanty, I.P. 2014. Manajemen Perawatan Luka. EGC : Jakarta.
- Ary Andini, ST, MSi. 2022, wound dressing berbasis kolagen dan kitosan yang ada pada ikan gabus *channa striata* guna perawatan luka.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M., Brem, H., Canic, M.T., 2008. Growth Factor And Cytokines In Wound Healing, 16, 585 – 601.
- Berben, L., Sereika, S. M., & Engberg, S. (2012). Effect size estimation: Methods and examples. In International Journal of Nursing Studies (Vol. 49, Issue 8, pp. 1039–1047). <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2012.01.015>
- Bhalerao, S.A., Verma, D.R., Gavankar, R.V., Teli, N.C., Rane, Y.Y., Didwana, V.S., and Trikannad, A. 2013. Phytochemistry, Pharmacological Profile and Therapeutic Uses of Piper Betle Linn. An Overview, RRJPP. Vol 1 Issue 2 October December.
- Bhattacharya, S., Subramaniam, M., Raychowdhury, S., Bauri, K. A., Jaya, P.K., Chattopadhyay and Bandyopadhyay, S.K. 2005. Radioprotective Property of the Ethanolic extract of piper betle leaf. J.Radiat.Res, 46, 165-171.
- Composition of EN: Glutamine systematic review - Critical Care Nutrition [Internet]. [cited 2021 Sep 8]. Available from: <https://www.criticalcarenutrition.com/docs/4.1c%20EN%20gln%20March%202%202021.pdf>
- Corvianindya, Y. 2010. Anti Inflammatory Response of Avocado Seed Powder on

- PMN Neutrophyl of Wistar Rats Induced with E.coli Bacteria, Universitas Jember. critical role in the maturation of the immune system.
8(online)(<http://intimm.oxfordjournals.org/cgi/content/full/15/3/447>)
- Curi et al, 2009. Intracellular Distribution of Enzymes of The Glutamine Metabolism in Rat Lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 138:318-32
- Esche, C., Stellato, C., Beck, L.A. 2005. Chemokines : key players in innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol.* 125:615–28.
- Gal, P., Kilik, R., Mokry, M., Vidinsky, B., Vasilenko, T., Mozes, S., Bobrov, N., Tomori, Z., Bobsr, J., Lenhardt. 2008. Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid treated and diabetic rats : standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessment. *Veterinarni Medicina*, 53 (12):652-659.
- Guyton and Hall, 2011. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12.* Saunders Elsevier : Indonesia.
- Kusumawardhani, A.,D. 2015. Effect of betel leaves extract ointment (Piper betle Linn.) on the number of fibroblast in IIA degree burn wound on rat (*Rattus Norvegicus*) wistar strain. Vol.2 No.1. March 2015
- Mezenes, Juscilene da Silva. 2003. Stimulation by food proteins plays a
- Morison, M.J. 2013. *Manajemen Luka (A Colour Guide To The Nursing Management Of Wounds).* EGC : Jakarta.
- Novriansyah, R. 2008. Perbedaan Kepadatan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar Yang Dibalut Kasa Konvensional Dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 Dan 14 Hari. Tesis. Semarang : Program PascaSarjana Ilmu Biomedik – UNDIP.
- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N.C., Ramirez, H., Nusbaum, A., Sawaya, A., Shaile, B.P., Khalid, L., Rivkah, R.I., and Tomic, C.M. 2013. Epithelialization in Wound Healing : A Comprehensive Review. Volume 3, number 7: 445-464.
- Persada, A.N and Windarti, F.D. 2014. The Second Degree Burns Healing Rate Comparison Between Topical Mashed Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis) And Hydrogel On White Rats (*Rattus Norvegicus*) Sprague Dawley Strain, ISSN, 2337 – 3776.
- Prabakti, Y. 2005. The difference of fibroblast number surround incision wound on rats with or without infiltration of Levobupivacain. Semarang : UNDIP.
- Pramana, K.a., Endang, E., and Santosa, S. 2009. The effect of piper betle linn. ethanol extract as ointment in accelerating wound healing in mice swiss webster females.
- Sagitama, S.W., Utami, S., and Tiono, H. 2008. The Influence of Piper Betle Linn. To Wound Healing Process On Swiss Webster Strain Female Mice.
- Sherwood. 2013. *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem Edisi 6.* EGC : Jakarta.
- Singer, A.J., and Dagum, A.B. 2008. Current Management of Acute Cutaneous Wound. *The New England Journal of Medicine.* 359:1037-46.
- Sudrajat, I. 2006. Comparison And Relation Of CD8- HistoScore And CD4-/CD8+ HistoScore Ratio At The Site Of Wound Between Levobupivacaine And Without Levobupivacaine Infiltration On Post-Incision Wound Healing. Thesis. Biomedic – UNDIP.
- Sulistyoning, S.,I.,P. 2014. Efek Pemberian Ekstrak Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jumlah sel neutrofil, sel fibroblast, dan epitelisasi luka insisi pada tikus putih (*rattus norvegicus*). Tesis. Universitas Erlangga Surabaya.
- Suriadi. 2004. *Perawatan Luka Edisi I.* Sagung Seto : Jakarta.
- T., Davidson, J.M. 2007. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) vol 127, 514–525.
- Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V. 2009. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms, 37 (5), 1528 – 1542.
- Yuhernita., Aryenti., Suryadi., Harijadi., and Juniarti. 2012. PMN Leukocytes And Fibroblast Numbers On Wound Burn Healing On The Skin Of White Rat After Administration Of Ambonese Plantain Banana, 1, 15 – 20.