

Ekstrak haruan (*Channa striata*) secara efektif menurunkan jumlah limfosit fase inflamasi dalam penyembuhan luka (*Extract of haruan (Channa striata) decreases lymphocyte count in inflammatory phase of wound healing process effectively*)

¹Arisa Izzaty, ²Nurdiana Dewi, ³Dewi Indah Noviana Pratiwi

¹Mahasiswa tahap profesi

²Bagian Oral Biologi Program Studi Kedokteran Gigi

³Bagian Patologi Klinik Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat

Banjarmasin, Indonesia

ABSTRACT

Haruan is river-water fish usually consumed by South Kalimantan people. Haruan extract contains albumin, Zn, Fe, Cu and unsaturated fatty acid which can act as antiinflammatory substances and accelerate wound healing. The aim of this study is to examine effectiveness of haruan extract on lymphocyte count in inflammatory phase of wound healing process and compare it to ibuprofen. This study used true experimental method with post-test only control group design and simple random sampling. Samples were divided into 5 treatment groups: which were given the extract for 7 seven days: 25% haruan extract group, 50% haruan extract group, 100% haruan extract group, negative control K(-) using aquadest, positive control K(+) given ibuprofen suspension with dosage of 20mg/kg weight/day. Lymphocyte cells were observed using microscope and counted per field of view. Lymphocyte count reached its peak on day 5. Lymphocyte count means in each group were $4,2 \pm 0,566$; $1 \pm 0,000$; $3,8 \pm 2,546$; $7,1 \pm 0,141$; dan $7,5 \pm 3,818$ respectively. Two way ANOVA and post hoc LSD tests showed that lymphocyte count significantly decreased in 50% and 100% treatment groups ($p < 0,05$) and has equal effect with ibuprofen in decreasing lymphocyte count. This study concluded that haruan extract significantly decreased lymphocyte count in wound healing process.

Keywords: wound healing, inflammation, lymphocyte, haruan

ABSTRAK

Haruan merupakan ikan yang sering dikonsumsi masyarakat di Kalimantan Selatan. Ekstrak haruan mengandung albumin, Zn, Fe, Cu, dan asam lemak tak jenuh, dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi dan mempercepat penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak haruan terhadap jumlah limfosit fase inflamasi pada proses penyembuhan luka dan membandingkannya dengan ibuprofen. Penelitian eksperimen murni dengan desain *post-test only control group* menggunakan rancangan acak sederhana, terdiri dari 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok hewan yang diberi ekstrak haruan selama 7 hari dengan konsentrasi berturut-turut 25%, 50%, 100%, kelompok kontrol K(-) dan K(+) yang berturut-turut diberi akuades dan ibuprofen suspensi dengan dosis 20 mg/kgBB/hari. Jumlah limfosit dilihat secara mikroskopis dan dihitung per lapang pandang, mencapai puncak pada hari ke-5. Rerata jumlah limfosit pada tiap kelompok berturut-turut adalah $4,2 \pm 0,566$; $1 \pm 0,000$; $3,8 \pm 2,546$; $7,1 \pm 0,141$; dan $7,5 \pm 3,818$. Uji Anova 2-arah dan uji *post hoc* LSD menunjukkan bahwa jumlah limfosit secara bermakna turun pada konsentrasi 50% dan 100% ($p < 0,05$) dan setara dengan ibuprofen dalam menurunkan jumlah limfosit. Berdasarkan hasil tersebut, disimpulkan bahwa pemberian ekstrak haruan secara bermakna dapat menurunkan jumlah limfosit pada proses penyembuhan luka.

Kata kunci: penyembuhan luka, inflamasi, limfosit, haruan

Koresponden: Arisa Izzaty, Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Jl. Veteran 128B, Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia. *E-mail:* izzatyarisa@yahoo.com

PENDAHULUAN

Mukosa mulut dan gingiva merupakan jaringan lunak pelapis rongga mulut yang dapat mengalami perlukaan secara disengaja ataupun tidak.¹ Luka adalah kerusakan jaringan tubuh karena jejas fisik, kimia atau suhu yang mengakibatkan terganggunya kontinuitas struktur normal jaringan.² Luka pada rongga mulut dapat terjadi karena kecelakaan dan trauma iatrogenik.³ Trauma iatrogenik adalah trauma yang disebabkan tindakan dan terapi yang dilakukan dokter gigi atau profesional kesehatan.⁴ Luka akan menyebabkan keadaan yang tidak nyaman bagi pasien dan memudahkan terjadi infeksi.⁵ Kerusakan

jaringan yang terjadi karena luka akan diikuti proses penyembuhan,⁶ yang merupakan proses patofisiologi yang kompleks dan bertujuan untuk mengembalikan keutuhan jaringan yang rusak.⁷ Penyembuhan luka terjadi melalui tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.⁶

Inflamasi merupakan respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera dan kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, dan mengurung atau sekuestrasi, baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera. Inflamasi memiliki gejala seperti calor, rubor, tumor, dolor, dan hilang atau berkurangnya fungsi yang dapat mengganggu

kenyamanan pasien.⁸ Adanya inflamasi pada proses penyembuhan luka harus dibatasi karena jika terjadi secara terus-menerus dapat menyebabkan luka tidak dapat mengalami proses penyembuhan luka yang normal serta menjadi inflamasi yang patologis,⁹ sehingga menyebabkan komplikasi yang lebih berat seperti lesi maligna yang berasal dari jaringan parut akibat terjadinya inflamasi yang kronis.¹⁰ Inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari ke-5.¹¹ Sel polimorfonuklear (PMN) merupakan sel inflamasi pertama yang bermigrasi menuju area luka, kemudian digantikan oleh sel mononuklear atau makrofag yang infiltrasinya dipacu oleh limfosit. Limfosit merupakan sel inflamasi kronis dengan inti besar dan bulat serta memiliki sedikit sitoplasma. Limfosit berperan dalam respon imun spesifik, baik respon humoral yang dilaksanakan oleh limfosit B maupun seluler yang dilakukan oleh limfosit T.¹² Peran limfosit adalah melepaskan limfokin yang sangat berpengaruh pada proses inflamasi. Limfokin mempengaruhi agregasi dan kemotaksis makrofag dalam proses penyembuhan luka.¹³ Fase inflamasi berakhir ditandai dengan menurunnya jumlah sel inflamasi kemudian dilanjutkan fase proliferasi dan remodeling.^{5,14}

Untuk mengurangi gejala inflamasi digunakan anti-inflamasi non-steroid (AINS) yang umumnya bersifat asam, sehingga penggunaannya secara oral sering menyebabkan tukak lambung dan anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna.¹⁵ Saat ini obat tradisional semakin populer. Bahan obat-obatan tradisional biasanya berasal dari tumbuhan atau hewan, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk memenuhi kebutuhan masyarakat di bidang kesehatan dan memiliki efek samping minimal.^{16,17} Salah satu bahan obat tradisional yang berpotensi digunakan adalah ikan haruan (*Channa striata*). Ikan ini sering diberikan pada wanita yang baru saja melahirkan karena dipercaya dapat membantu proses penyembuhan luka.¹⁸

Haruan memiliki banyak kelebihan, antara lain mudah diperoleh karena dapat hidup di waduk, rawa, dan sungai, bahkan dapat hidup di air kotor dengan kadar oksigen yang rendah. Selain itu, ekstrak haruan mengandung albumin, Zn, Fe, Cu, dan asam lemak tak jenuh yang bermanfaat mengurangi terjadinya inflamasi pada proses penyembuhan luka. Fungsi albumin adalah meregulasi tekanan osmotik, sebagai zat antioksidan, dan substansi transportasi, serta anti trombosis. Zinc berperan dalam menjaga integritas jaringan ikat dan membatasi kerusakan membran yang disebabkan oleh radikal bebas saat inflamasi.¹⁸ Zat besi berperan dalam pengiriman oksigen dan sintesis kolagen dalam proses penyembuhan luka.¹⁹

Tembaga berperan dalam pembentukan jaringan ikat, tulang, dan mengoptimalkan kerja antioksidan di dalam tubuh. Asam lemak tak jenuh pada haruan berfungsi meregulasi sintesis prostaglandin.¹⁸

Penelitian ini dimaksudkan untuk memperoleh data mengenai efektivitas ekstrak haruan terhadap jumlah limfosit fase inflamasi proses penyembuhan luka mukosa bukal tikus wistar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian *true experimental*, dengan rancangan *posttest-only with control group* serta rancangan acak lengkap, dilakukan pembuatan ekstrak di Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat Banjarbaru dan perlakuan pada hewan, serta pembuatan preparat histologi di Balai Veteriner Banjarbaru. Penelitian dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin (surat keterangan No.059/KEPK-FK UNLAM/EC/VI/2014).

Cara pembuatan ekstrak haruan 100% adalah dengan melakukan pengukusan ikan haruan dengan perbandingan ikan haruan dan akuades adalah 1:1 dengan temperatur 70°C (api sedang) selama 50 menit kemudian dipekatkan dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* selama 5 jam. Ibuprofen tablet yang digunakan, digerus kemudian dicampur dengan akuades.

Empat puluh tikus wistar jantan, berat 200-250 g, usia 2-2,5 bulan dan pergerakan aktif dalam kondisi sehat dibagi menjadi dua puluh kelompok tikus yang terdiri dari 5 perlakuan, yaitu akuades, ekstrak haruan 25%, ekstrak haruan 50%, dan ekstrak haruan 100%, dan ibuprofen. Awalnya dilakukan anestesi inhalasi menggunakan dietil eter, kemudian dibuat luka sayat menggunakan *scalpel* dan *blade* steril sepanjang 1 cm dan sedalam 1 mm. Obat diberikan secara intra oral menggunakan sonde lambung setiap 24 jam. Dosis ekstrak haruan adalah 10 ml/gBB dan dosis ibuprofen adalah 20 mg/kgBB, kemudian dilakukan dekapitasi pada hari ke-1, 3, 5, dan 7.

Jaringan mukosa bukal diambil dan difiksasi dengan *buffer neutral formalin* (BNF) 10% selama 24 jam, kemudian dilakukan *processing* jaringan dan penanaman pada blok parafin. Blok parafin dipotong dengan ketebalan 5 µm dan diletakkan pada objek gelas, diparafinisasi dan dehidrasi pada jaringan yang berada pada gelas objek, lalu dilakukan pewarnaan hematoksilin eosin (HE).

Limfosit diamati dengan mikroskop perbesaran 400x pada 5 lapang pandang. Data yang didapat diuji normalitasnya dengan *Shapiro Wilk* dan dianalisis dengan uji Anova 2-arah yang dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD.

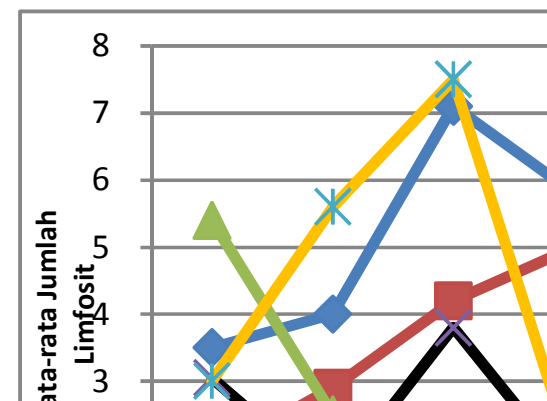
HASIL

Rata-rata jumlah sel limfosit pada kelompok akuades, ekstrak haruan 25%, ekstrak haruan 50%, ekstrak haruan 100%, dan ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 1 yang menunjukkan rata-rata jumlah limfosit tiap perlakuan pada hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-7. Rata-rata jumlah limfosit pada kelompok perlakuan akuades pada hari ke-1 adalah sebanyak $3,5 \pm 2,687$, kemudian terjadi peningkatan pada hari ke-3, yaitu $4,0 \pm 1,414$, hari ke-5 jumlah limfosit mengalami puncak peningkatan, yaitu $7,1 \pm 0,141$, dan hari ke-7 jumlahnya mengalami penurunan kembali, yaitu $5,8 \pm 4,808$. Rata-rata jumlah limfosit pada kelompok ekstrak haruan 25% pada hari ke-1 adalah sebanyak $1,9 \pm 0,566$, kemudian meningkat pada hari ke-3 sebanyak $2,9 \pm 1,273$, hari ke-5 terus meningkat, yaitu sebanyak $4,2 \pm 0,566$, dan hari ke-7 jumlah limfosit terus meningkat, yaitu sebanyak $5,0 \pm 1,414$. Rata-rata jumlah limfosit tertinggi pada kelompok perlakuan haruan 50% adalah pada hari ke-1, yaitu $5,4 \pm 2,263$, hari ke-3 jumlahnya menurun, menjadi $2,5 \pm 0,141$, hari ke-5 terus menurun, menjadi $1 \pm 0,000$, dan hari ke-7 jumlahnya sangat sedikit, yaitu $0,9 \pm 2,138$. Rata-rata jumlah limfosit pada kelompok haruan 100% pada hari ke-1 adalah sebanyak $3,1 \pm 2,192$, hari ke-3 mengalami penurunan, yaitu $1,5 \pm 0,000$, hari ke-5 jumlahnya meningkat lagi menjadi $3,8 \pm 2,546$, dan hari ke-7 menurun, yaitu $1,6 \pm 1,662$. Rata-rata jumlah limfosit pada kelompok perlakuan ibuprofen pada hari ke-1 sebanyak $3,0 \pm 1,979$, hari ke-3 terjadi peningkatan, yaitu sebanyak $5,6 \pm 1,697$, hari ke-5 mencapai puncak, yaitu $7,5 \pm 3,818$, dan hari ke-7 jumlahnya mengalami penurunan drastis, yaitu sebanyak $1,8 \pm 0,283$.

Data hasil penelitian lalu dianalisis dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Berdasarkan uji *Shapiro-Wilk* pada kelompok hari dan perlakuan didapatkan $p > 0,05$ yang menyatakan bahwa data pada kelompok hari dan perlakuan terdistribusi normal. Berdasarkan hal itu, dilanjutkan dengan uji parametrik Anova 2-arah yang analisisnya memperlihatkan hasil bahwa perbedaan bermakna hanya terdapat pada kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,048$ seperti terlihat dalam Tabel 1.

Analisis data dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD pada kelompok perlakuan dan didapatkan hasil bahwa signifikansi terkecil terdapat pada kelompok ekstrak haruan konsentrasi 50% yang dibandingkan kelompok akuades, yaitu nilai $p = 0,014$ ($p < 0,05$) serta kelompok ekstrak haruan konsentrasi 100% yang dibandingkan dengan akuades sebagai kontrol, yaitu $p = 0,015$ ($p < 0,05$). Uji *post hoc* LSD dilanjutkan pada kelompok perlakuan yang diamati pada tiap harinya. Perbedaan bermakna terdapat pada hari ke-3 pada

kelompok ekstrak 50% yang dibandingkan dengan kelompok ibuprofen dengan nilai $p = 0,042$ ($p < 0,05$) dan kelompok ekstrak haruan konsentrasi 100% yang dibandingkan kelompok dengan ibuprofen dengan nilai $p = 0,016$ ($p < 0,05$). Sedangkan pada hari ke-5 terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok akuades dengan ekstrak haruan 50% dengan nilai $p = 0,032$ ($p < 0,05$) dan kelompok ekstrak haruan 50% yang dibandingkan dengan kelompok ibuprofen $p = 0,026$ ($p < 0,05$).



Gambar 1 Grafik perbandingan perlakuan

Tabel 1 Tabel Anova 2-arah

Kelompok	N	P
Perlakuan	40	0,048
Hari	40	0,245
Perlakuan*Hari	40	0,116

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji *post hoc* LSD, didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok ekstrak haruan konsentrasi 50% dan 100% dibandingkan akuades. Hal ini mungkin disebabkan kandungan senyawa aktif yang terkandung pada ekstrak haruan. Berdasarkan hasil pemeriksaan uji kandungan dari ekstrak ikan haruan konsentrasi 100% yang telah dilakukan, didapatkan kandungan albumin sebanyak 7,568 mg/L, Zn 6,70 mg/L, Fe 0,72 mg/L, dan Cu 0,447 mg/L. Zat-zat aktif itu yang mungkin menjadi penyebab lebih rendahnya jumlah limfosit yang menginfiltrasi daerah luka.

Menurut Mustafa dkk, ekstrak dari ikan haruan dapat meningkatkan jumlah albumin di dalam tubuh manusia. Rendahnya albumin dapat menyebabkan rendahnya tekanan osmotik darah, sehingga terjadi perembesan cairan di pembuluh darah, selanjutnya menyebabkan edema. Albumin juga menghambat pembentukan radikal bebas sebagai hasil fagositosis sel-sel PMN. Zinc berperan membatasi kerusakan membran oleh radikal bebas pada saat inflamasi. Defisiensi Cu menyebabkan menurunnya respon antibodi terhadap *dependent T-antigen*.¹⁸ Menurut

Winarsi dkk, Zn dan Cu dapat membantu aktivitas enzim superoksida dismutase terhadap adanya aktivitas senyawa oksigen reaktif spesies.²⁰ Pada aspek lain, menurut Steen, Fe berperan membantu pembentukan kolagen, sedangkan menurut Winarsi dkk, Fe dapat menginduksi enzim katalase yang bertugas untuk mengkonversi H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 yang lebih stabil. Senyawa peroksida H_2O_2 adalah oksidator kuat yang mampu merusak sel.^{19,20} Menurut Somcit dkk, ikan haruan mengandung asam lemak tak jenuh yang dapat menekan proses inflamasi.²¹ Asam lemak tak jenuh mampu menghambat enzim siklooksigenase sehingga sintesis prostaglandin dapat dikurangi. Selain itu ekstrak haruan juga memiliki aktivitas anti bakteri.^{18,22} Hal tersebut mungkin dapat mengurangi kontaminasi bakteri yang menghambat penyembuhan luka.

Limfosit merupakan sel yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Jumlah limfosit meningkat pada inflamasi kronis, karena limfosit bermigrasi ke daerah luka pada hari ke-1, kemudian jumlahnya akan memuncak di hari ke-3 sampai ke-6, dan pada hari ketujuh limfosit mengalami penurunan. Peran limfosit pada inflamasi kronis adalah sebagai respon humoral dan seluler. Limfosit mengikat antigen, lalu akan teraktivasi dan mengeluarkan limfokin; salah satunya $IFN-\gamma$. Limfokin berperan dalam stimulasi dan aktivasi makrofag dalam melakukan fagositosis. Makrofag bertugas untuk memfagosit jejas dan sel PMN yang sudah mengalami apoptosis. Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan sitokin, yaitu IL-1 dan TNF yang akan mengaktivasi limfosit. Limfosit dan makrofag saling merangsang satu sama lain secara persisten untuk mampu menghilangkan agen antigen pemicu dan sel fibroblas telah membentuk jaringan yang kuat.²³⁻²⁶

Gambar 1 menunjukkan bahwa pada kelompok ekstrak haruan 25% jumlah limfosit yang menginvasi luka pada hari ke-1 kemudian terus meningkat pada hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7. Hal ini mungkin terjadi karena ekstrak ikan haruan yang digunakan memiliki konsentrasi yang terlalu rendah sehingga senyawa aktifnya tidak mampu memberi pengaruh terhadap jumlah limfosit.

Hasil pengamatan pada kelompok ekstrak haruan 50% diperoleh pada hari ke-1 adalah puncak limfosit kemudian terus menurun pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7, yang mungkin disebabkan proses inflamasi akut terjadi lebih cepat sehingga pada hari ke-1 limfosit yang merupakan sel inflamasi kronis lebih cepat menginfiltirasi daerah luka. Hari ke-3, ke-5, dan ke-7 jumlah limfosit semakin menurun yang menandakan antigen sudah tidak ada lagi, fase inflamasi sudah berakhir, dan luka mulai memasuki fase proliferasi.^{5,25}

Hasil penelitian pada kelompok ekstrak haruan konsentrasi 100% menunjukkan bahwa diperoleh jumlah limfosit tinggi pada hari ke-1, kemudian pada hari ke-3 mengalami penurunan, lalu pada hari ke-5 terjadi peningkatan jumlah sel limfosit kemudian menurun lagi pada hari ke-7. Hal ini menunjukkan tidak terjadinya proses penyembuhan yang normal, hal tersebut mungkin disebabkan dosis ekstrak yang melampaui dosis maksimal. Belum dilakukan uji toksisitas ekstrak haruan terhadap sel maupun organ. Hasil penelitian sebelumnya oleh Sura membuktikan bahwa aplikasi ekstrak haruan 100% intra oral dapat membantu proses penyembuhan luka kulit punggung mencit pada hari ke-3.²⁷ Telah dilakukan pemekatan terhadap ekstrak setelah dilakukan pengukusan pada penelitian ini sehingga konsentrasi kandungan zat aktifnya lebih tinggi, yang berbeda dengan penelitian sebelumnya masih terdapat zat pelarut yang lebih banyak. Hal ini dilakukan sebab menurut Darma dkk, semakin tinggi konsentrasi maka semakin banyak kandungan zat aktif pada ekstrak,²⁸ yang mungkin menyebabkan dosis ekstrak menjadi toksik. Terdapat tikus yang mengalami diare dan mati pada kelompok ekstrak haruan 100%. Dari penelitian oleh Rasyid dkk tentang uji toksisitas akut yang dilakukan pada ekstrak etanol tumbuhan lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum Val.*) menyatakan gejala toksik ditandai penurunan gerak, urinasi, gejala diare, dan terjadi kematian pada beberapa hewan coba setelah diberi perlakuan.²⁹

Pada kelompok akuades terlihat jumlah limfosit rendah pada hari ke-1, lalu pada hari ke-3 mengalami peningkatan, hari ke-5 merupakan puncak jumlah limfosit kemudian menurun pada hari ke-7. Jumlah limfosit pada kelompok ini pada hari ke-3, 5, dan 7 lebih banyak dibandingkan kelompok ekstrak haruan. Hal tersebut terjadi karena akuades tidak memiliki kandungan senyawa aktif sehingga tidak memberikan makna setelah pemberian akuades terhadap pola infiltrasi limfosit, serta kemungkinan antigen yang terdapat pada luka lebih banyak pada kelompok ini. Guyton menyatakan jika pada daerah luka banyak terdapat antigen, menyebabkan tubuh akan merespon dengan cara sel limfosit keluar untuk menghasilkan antibodi dan membentuk limfokin yang berfungsi mengaktifkan makrofag.²⁵

Pola infiltrasi limfosit pada kelompok ibuprofen terjadi secara normal, tetapi terjadi penurunan yang sangat drastis pada hari ke-7. Menurut Syarif dkk, ibuprofen memiliki efek anti-inflamasi yang kurang kuat.³⁰ Hal tersebut mungkin menjadi penyebab efek pemberian ibuprofen yang bertujuan menurunkan limfosit baru dapat terlihat setelah beberapa hari pemberian.

Dari penelitian ini disimpulkan ekstrak haruan dapat menurunkan jumlah limfosit fase inflamasi pada proses penyembuhan luka mukosa bukal tikus wistar dengan konsentrasi terbaik adalah 50%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Indraswary R. Efek konsentrasi ekstrak buah adas (*Foeniculum vulgare Mill.*) topikal pada epitelisasi penyembuhan luka gingiva labial tikus Sprague dawley in vivo. Majalah Universitas Sultan Agung 2011: 1
2. Susilawati, Khafid M, Tiarisna HN. Potensi kulit dan biji kelengkeng (*Euohoria longan*) sebagai gel topikal untuk mempercepat proses penyembuhan luka pacs ekstraksi gigi. BIMKGI. 2013; 1: 2
3. Kenisa YP, Istiati, Wisnu SJ. Effect of robusta coffee beans ointment on full thickness wound healing. Dent J 2012; 45: 1
4. Ozcelik O, Haytac MC, Akkaya M. Iatrogenic trauma of oral tissues. J Periodontol 2005; 76 (10)
5. Sugiaman VK. Peningkatan penyembuhan luka di mukosa oral melalui pemberian *Aloe vera (Linn.)* secara topikal JKM 2011; 11:1
6. Crowe M, Thomas D, David G. Delayed wound healing in immunodeficient TGF- β 1 knockout mice. J Inves Dermatol 2000; 115: 1
7. Arijani E, Christian K. The use of 90% *Aloe vera* freeze drying as the modulator of collagen extraction socket of insisivus *Cavia cobaya*. Jurnal Universitas Airlangga 2008; 41(2)
8. Dorland WAN. Kamus Kedokteran Dorland edisi 9. Jakarta: EGC; 2002. h. 556
9. Masir O, Manjas M, Putra AE, Agus S. Pengaruh cairan kultur filtrate fibroblast (CFF) terhadap penyembuhan luka; penelitian eksperimental pada *Rattus norvegicus* galur wistar. J Kesehatan Andalas 2012; 1(3)
10. Laurentia A, Djawat K, Vitayani S, Suswardana. Karsinoma sel skuamosa yang berkembang dari ulkus marjolin akibat luka gigit. Berkala Ilmu Kulit dan Kelamin 2009; 21: 1
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins basic pathology. 8th Ed. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2008. p.35-80
12. Miksusanti. Proliferasi sel limfosit secara in vitro oleh minyak atsiri temu kunci dan film edibel anti bakteri. J Penelitian Sains 2010; 10: 6-7
13. Santosa CM, Salasia SIO. Efek ekstrak air daun bangun-bangun (*Coleus amboinicus, L*) pada aktivitas limfosit tikus putih. J Sain Vet 2004; 22 (2)
14. Primatika AD, Budiono U, Leksana E. Pengaruh infiltrasi levobupivakain pada skor histologis MHC kelas 1 pada penyembuhan luka. J Anestesiologi Indonesia 2010; 2: 2
15. Arianto A. Pembuatan kapsul obat golongan antiinflamasi non steroid (ibuprofen) yang tidak mempunyai efek samping dalam lambung dan pengujian disolusi dan keamanannya terhadap lambung. J Komunikasi Penelitian 2005; 17: 5
16. Sari LO. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. Majalah Ilmu Kefarmasian 2006; 3(1): 1
17. Prasetyo BF, Wientarsih I, Pontjo B. Aktivitas sediaan salep ekstrak batang pisang ambon (*Musa paradisiaca var.sapientum*) dalam proses penyembuhan luka pada mencit (*Mus musculus albinus*). Majalah Obat Tradisional 2010; 15: 121-37
18. Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. Albumin and zinc content of sneakehead fish (*Channa striata*) extract and its role in health. Int J Sci Technol 2012; 2(1): 1-8
19. Steen M. Perineal tears and episiotomy: how do wounds health? Br J Midwifery 2007; 15(5):273-9
20. Winarsi H, Hernayanti, Purwanto A. Suplemen antioksidan VCO (*Virgin Coconut Oil*) yang diperkaya dengan Zn bagi penderita candidiasis vagina. Maj Obstet Ginekol Indonesia 2008; 32: .
21. Somchit MN, Solihah MH, Israf DA, Zuraini A, Arifah AK, Jais M. Effects of three local Malaysian Channa spp. fish on chronic inflammation. J Orient Pharm Exp Med 2004;5(1);91-4
22. Shafri M, Manan A. Therapeutic potential of the haruan (*Channa striatus*): from food to medicinal uses. Mal J Nutr 2012;18(1); 125-36
23. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins buku ajar patologi. Edisi 7. Jakarta: EGC; 2013. h.35-66
24. Szpaderska AM, Zuckerman JD, Dipietro LA. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. J Dent Res 2003; 82: 621
25. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar fisiologi kedokteran. Edisi 9. Jakarta: EGC; 1997. h.461
26. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, editors. Thomas's hematopoetic cell transplantation. 3rd Ed. USA: Blackwell Science Ltd.; 2004. p.
27. Sura GM. Efektivitas ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) 100% pada proses penyembuhan luka kulit punggung mencit (*Mus musculus*) secara gambaran histopatologi [Skripsi] Banjarmasin: Fakultas Kedokteran Universitas Lambungmangkurat; 2013.p.
28. Darma B, Sudira IW, Mahatami H. Efektivitas perasan akar kelo (*Moringa oleifera*) sebagai pengganti antibiotik pada ayam broiler yang terkena kolibasilosis. Indonesia Medicus Veterinus 2013; 2(3): 331-46
29. Rasyid M, Usmar, Subehan. Uji toksisitas akut ekstrak etanol lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum Val.*) pada mencit. Majalah Farmasi dan Farmakologi 2012; 1: 16

30. Syarif A, Setiawati A, Muchtar A, Arif A, Suryanata FD, Dewotero HR, dkk. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2007. h.240