

PERCEPATAN LEPASNYA JARINGAN NEKROTIK LUKA BAKAR PADA TIKUS PUTIH DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM

Linda Wieke Noviyanti¹, Alfrina Hany², Nurdiana³

¹Departemen Manajemen, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Departemen Medikal Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

³Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

E-mail: linda.wieke@ub.ac.id

Abstrak

Respon lokal pada jaringan yang terkena luka bakar salah satunya adalah terbentuknya jaringan nekrotik. Jintan hitam merupakan salah satu bahan alami yang dapat digunakan untuk pengobatan luka bakar karena mengandung thymoquinone sebagai antibiotik, antiinflamasi, analgesik, dan antioksidan. Penelitian bertujuan untuk membuktikan efek ekstrak biji jintan hitam terhadap proses pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat dua pada tikus putih. Studi eksperimental murni ini menggunakan 20 sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok *normal saline 0,9%* sebagai kontrol, kelompok silver, kelompok ekstrak biji jintan hitam dengan kandungan 50%, 75%, dan 100% sebagai kelompok eksperimen. Variabel yang diukur pada penelitian ini adalah lama pelepasan jaringan nekrotik dengan penurunan luas jaringan nekrotik sebagai indikatornya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak biji jintan hitam 75% mempunyai efek paling baik terhadap percepatan pelepasan jaringan nekrotik pada luka bakar derajat dua ($p < 0,001$; $\alpha = 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak biji jintan hitam mempunyai efek terhadap pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat dua pada tikus putih. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak biji jintan hitam dalam proses penyembuhan luka bakar derajat 2.

Kata kunci: Ekstrak Biji Jintan Hitam, Luka Bakar, Lama Pelepasan Jaringan Nekrotik

Abstract

The local response from burn wound is forming necrotic tissue. Black cumin seed is one of the natural substances that used to cure burn wound because it contains thymoquinone as antibiotic, antiinflammation, analgesic and antioksidant. This research is aimed to prove the effect of black cumin seed extract toward the length of necrotic tissue extrication second degree burn wound in white rat Wistar strain. This study is experimental using 20 white rats as sample were divided into five groups, these were normal saline 0,9% group as control, silver groups, black cumin extract 50%, 75%, and 100% groups as experimental group. The measured variable in this research is length of necrotic tissue extrication which is measured by comparing the decrease rate of width of necrotic tissue. Result is black cumin seed extract 75% had the best effect toward rate of width of necrotic tissue second degree burn wound ($p < 0,001$; $\alpha = 0,05$). The conclusion was black cumin seed extract had an effect toward the length of necrotic tissue extrication second degree burn in white rat. Further study could be done to certainly identify the effect of turmeric extract toward healing process in 2nd degree burn.

Keywords: black cumin extract, second degree burn wound, length of necrotic tissue extrication

PENDAHULUAN

Insiden luka bakar yang terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2002 rata-rata mencapai 1,25 juta kasus. Jumlah penderita luka bakar tersebut dirawat di instalasi kesehatan mencapai angka 500.000 orang per tahun. Di Indonesia, kurang lebih 2,5 juta orang mengalami luka bakar setiap

tahunnya. (Anyesseni, 2008). Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo Jakarta pada tahun 1998 di laporkan 107 kasus luka bakar yang dirawat, dengan angka kematian 37,38% sedangkan di Rumah Sakit Dr.Sutomo Surabaya pada tahun

2000 dirawat 106 kasus luka bakar, kematian 26, 41% (Soenarso,2007).

Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi (Moenadjat, 2003). Kerusakan jaringan ini memiliki rentang keparahan mulai dari luka superfisial yang menyangkut kerusakan epidermis sampai mengenai seluruh ketebalan kulit di mana seluruh elemen kulit mengalami kehancuran (Morison, 2003).

Respon lokal pada jaringan yang terkena luka bakar salah satunya adalah terbentuknya jaringan nekrotik. Morison (2003) mengemukakan bahwa secara fisiologis, nekrosis akan terlepas jika jaringan granulasi dibawahnya telah matur dan siap mengganti jaringan nekrotik diatasnya. Akan tetapi, jaringan nekrotik merupakan jaringan yang ireversibel dan jika tidak dihilangkan, maka dapat menghambat proses penyembuhan luka.

Pilihan pemberian antibiotik topikal yang saat ini sering digunakan adalah preparat *silver*. Salah satunya adalah *Silver sulfadiazine* 1%. Akan tetapi, pilihan terapi ini memiliki resiko toksisitas yang cukup besar dimana efek yang ditimbulkan dapat bersifat lokal maupun sistemik. Efek toksik sistemik berupa *argyria* dan perubahan warna kulit yang mengganggu penampilan. Selain itu, dapat menginduksi timbulnya asidosis metabolik dan menekan proses kemotaksis sel-sel granulosit. Efek lokal yang ditimbulkan adalah terhambatnya proses penyembuhan luka (Moenadjat, 2003). Berdasarkan hal tersebut, dibutuhkan suatu terapi

alternatif yang dapat menekan biaya perawatan pasien, mempercepat lepasnya jaringan nekrotik, dan meminimalisir efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan antibiotik topikal. Hal ini dapat dilakukan dengan mempersingkat waktu perawatan terhadap luka bakar tersebut melalui penggunaan tanaman obat, seperti jintan hitam.

Jintan hitam merupakan salah satu tanaman obat yang termasuk dalam family dari *Ranunculaceae*. Penggunaan jintan hitam sebagai pengobatan didahului oleh studi-studi maupun penelitian. Salah satu studi yang dilakukan oleh Houghton, et al. (1996) pada hewan uji tikus, melaporkan bahwa ekstrak minyak *nigella sativa* dengan zat aktifnya *Thymoquinone* dapat menghambat aktivitas jalur siklooksigenase dan 5 lipooksigenase. Selain sebagai antiinflamasi, penelitian lain menyebutkan adanya kandungan *diethyl ether* dari ekstrak *nigella sativa* dapat menghambat dan menghentikan aktivitas dan kehidupan bakteri-bakteri gram positif dan gram negatif serta menunjukkan efek sinergistik terhadap obat-obatan antibiotik (Hendrik, 2009). Kandungan lain biji jintan hitam antara lain minyak atsiri, minyak lemak, saponin, dan zat nutrisi yang sangat tinggi, seperti protein, karbohidrat, thiamin, riboflavin, pyridoksin, niasin, folacine, kalsium, zat besi, seng, dan fosfor yang memudahkan proses regenerasi sel.

Berbagai hal diatas mendorong peneliti untuk melakukan penelitian tentang efek ekstrak biji jintan hitam terhadap lama pelepasan jaringan nekrotik pada tikus putih strain Wistar, agar dapat mengembangkan jintan hitam secara ilmiah sehingga bisa diterima sebagai obat dalam

pelayanan kesehatan formal. Mengingat jintan hitam adalah bahan alami yang sudah banyak dikenal masyarakat dan mudah didapat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk jenis *true eksperimental research* dengan menggunakan *posttest control group design* dimana pengambilan data dilakukan di akhir setelah pemberian perlakuan baik pada kelompok kontrol maupun kelompok eksperimental. Kelompok ekstrak biji jintan hitam konsentrasi 50%, 75%, 100% sebagai kelompok eksperimental, kelompok silver sulfadiazine 1% sebagai kelompok pembanding, dan kelompok normal saline 0,9% sebagai kelompok kontrol. Analisis data statistik yang digunakan adalah General Linear Mixed Model. Uji analisis yang dilakukan menggunakan software SAS.

HASIL PENELITIAN

Diperoleh model final GLMM meliputi fixed effect berpola kuadratik dan melibatkan random effect berupa intercept dan time. Hipotesis ditentukan sesuai dengan nilai p. Bila $p < 0,05$ menyatakan terdapat perbedaan kecepatan pelepasan jaringan nekrotik yang bermakna pada kelima perlakuan. H_0 ditolak atau H_1 diterima bila $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada kecepatan penurunan eritema pada masing-masing kelompok.

Setelah dilakukan pengujian statistik antara normal saline 0,9% dibandingkan dengan selainnya sepanjang waktu pengamatan (21 hari pengamatan), diperoleh nilai F_{hitung} sebesar 4.23 (lebih besar dari F_{tabel} sebesar 3.93) dan nilai p-

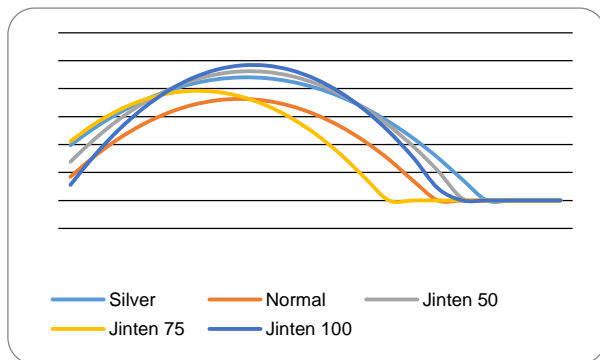
value sebesar 0.0413 (lebih kecil dari 0.05), sehingga disimpulkan bahwa kelompok normal saline berbeda dengan kelompok treatment. Berdasarkan nilai slope terlihat bahwa pemberian treatment berupa jintan ataupun silver lebih mempercepat penurunan luas jaringan nekrotik (ditandai dengan koefisien slope yang lebih tinggi) dibandingkan dengan normal saline.

Pengujian silver vs jintan sepanjang waktu pengamatan, diperoleh nilai F_{hitung} sebesar 0.77 (lebih kecil dari F_{tabel} sebesar 3.93) dan nilai p-value sebesar 0.3816 (lebih besar dari 0.05), sehingga disimpulkan bahwa kelompok silver tidak berbeda dengan kelompok jintan. Artinya kelompok silver dan jintan sama baiknya pada penurunan luas jaringan nekrotik.

Pengujian jintan 50 vs 75 dan 100 sepanjang waktu pengamatan, diperoleh nilai F_{hitung} sebesar 0.01 (lebih kecil dari F_{tabel} sebesar 3.94) dan nilai p-value sebesar 0.9823 (lebih besar dari 0.05), sehingga disimpulkan bahwa kelompok jintan 50 tidak berbeda dengan jintan 75 dan 100. Artinya pemberian 50% dengan 75% dan 100% pada kelompok jintan sama baiknya pada penurunan luas jaringan nekrotik.

Berdasarkan hasil di atas terlihat bahwa penggunaan treatment *silver sulfadiazine* dan jintan hitam 50%, 75%, 100% dapat mempercepat penurunan luas jaringan nekrotik luka bakar derajat 2 jika dibandingkan dengan penggunaan *normal saline*. Akan tetapi jika dibandingkan antar kelompok perlakuan tersebut (jintan dan silver) sama baiknya dalam proses mempercepat penurunan luas luka jaringan nekrotik luka bakar derajat 2. Pola pembentukan

hingga pelepasan jaringan nekrotik pada setiap perlakuan terlihat pada gambar 1.



Gambar 1 Kecepatan pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat 2 yang berbentuk parabola.

Berdasarkan hasil analisis statistik seperti yang disebutkan di atas bahwa ekstrak biji jintan hitam 50%, 75%, dan 100% dapat mempercepat pelepasan jaringan nekrotik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji jintan hitam 50%, 75%, dan 100% mempunyai efek terhadap proses pelepasan jaringan nekrotik. Dari pengujian di atas dapat disimpulkan bahwa Ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) memiliki efek mempercepat pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat II pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan eksplorasi terhadap dosis efektif dari ekstrak biji jintan hitam dengan konsentrasi 50%, 75%, dan 100%. Instrumen penelitian yang digunakan adalah waktu dan penurunan luas jaringan nekrotik pada sampel. Hasil uji kontras analisa statistik GLMM menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan antara ketiga kelompok perlakuan tersebut. Akan tetapi, yang patut untuk

dipertimbangkan adalah perbedaan terhadap efek treatment yang diberikan. Perbedaan tersebut terlihat pada proses pembentukan jaringan nekrotik, mulainya penurunan luas jaringan nekrotik, hingga jaringan nekrotik terlepas seluruhnya. Pada jintan hitam 100%, efek treatment sudah mulai terlihat pada hari pertama, akan tetapi respon yang paling besar diperlihatkan oleh kelompok yang mendapat perlakuan ekstrak biji jintan hitam 75%. Pembentukan luas jaringan nekrotik yang paling besar rata-rata terdapat pada hari ke-6 dan ke-7 dengan jaringan nekrotik teluas berada di kelompok perlakuan jintan 100%, yaitu 5 cm². Pembentukan jaringan nekrotik yang mulai menurun pada hari ke 7 ini merupakan suatu proses yang fisiologis yang merupakan bagian akhir dari proses inflamasi. Waktu yang dibutuhkan lebih sedikit karena pada ekstrak biji jintan hitam terhadap kandungan senyawa *thymoquinone*, yang merupakan senyawa yang sangat poten dalam menghambat enzim 5-lipoxygenase dan siklooksigenase (Houghton et al, 1995) sehingga mampu mempersingkat periode inflamasi. Dengan fase inflamasi yang tidak lama, proses pelepasan jaringan nekrotik akan cepat terjadi, karena inflamasi yang cepat hilang akan mempermudah terjadinya vaskularisasi luka. Hal ini juga berpengaruh terhadap pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang dapat terbentuk dengan cepat dan sintesa kolagen dapat terjadi sehingga mendesak jaringan nekrotik agar cepat terlepas. Selain itu, *variance structure* yang tinggi memberikan informasi bahwa selain terdapat efek treatment yang diberikan, keragaman terhadap

respon yang dipengaruhi masing-masing individu, juga harus diperhatikan.

Berdasarkan hasil observasi, luka dengan perawatan jintan memiliki jaringan nekrotik yang lebih mudah untuk mengelupas secara fisiologis. Selain itu, diketahui bahwa proses pelepasan jaringan nekrotik pada kelompok perlakuan dengan perawatan ekstrak biji jintan hitam 75% lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut didukung dengan hasil perhitungan nilai rata-rata lama pelepasan jaringan nekrotik pada gambar 5.9, dimana waktu yang diperlukan adalah $14,75 \pm 2,8$ hari.

Berdasarkan kandungan kimia yang terdapat dalam ekstrak biji jintan hitam, efek farmakologi yang berpengaruh dalam proses pelepasan jaringan nekrotik luka bakar, yang pertama adalah sebagai agen antiinflamasi karena kandungan yang berupa *nigellone*, suatu polimer karbonil dari *thymoquinone*, *dythymoquinone*, *thymohydroquinone*, dapat berfungsi sebagai fasilitas antiinflamasi. Hambatan kerja biosintesa prostaglandin dan leukotrien dapat memfasilitasi berkurangnya edema pada luka. Hal ini terlihat pada saat observasi, edema saat inflamasi akan berkurang atau bahkan sama sekali tidak ada. Edema yang tidak terdapat pada luka mengakibatkan pengurangan tekanan dan penyempitan yang terjadi pada pembuluh darah kapiler, sehingga sel-sel dan jaringan yang terluka tetap mendapat suplai oksigen dan nutrisi.

Hasil pengujian kontras pada kelima perlakuan didapatkan hasil bahwa jintan hitam jika dibandingkan dengan normal salin memiliki perbedaan yang cukup signifikan ($p > 0,05$) dalam mempercepat lama pelepasan jaringan nekrotik.

Kandungan biji jintan hitam lainnya adalah tiamin yang bermanfaat untuk meningkatkan pengiriman monosit dan makrofag pada fase awal inflamasi. Hal ini mendukung bahwa jintan hitam memiliki efek antibiotik dan peningkatan sistem imun karena produk sekretoris makrofag dapat menginduksi perubahan karakteristik radang kronik, destruksi jaringan, neovaskularisasi, proliferasi fibroblas, dan *remodelling* (kolagenase) (Robbins, 1995). Ekstrak biji jintan hitam dan protein-protein yang terkandung di dalamnya dapat menstimulasi produksi *TNF- α* yang merupakan faktor pertumbuhan penting dalam proses mitosis/pembelahan sel. Hal ini sangat menguntungkan karena dapat memicu sel epitel untuk berdiferensiasi pada fase proliferasi, dan menstimulasi respon imun. Keadaan ini mampu mendukung proses regenerasi dan reepitelisasi jaringan. Hal ini tentu sangat menguntungkan dalam perawatan luka bakar yang disertai dengan jaringan nekrotik.

Efek antibiotik berasal dari kandungan *diethyl ether* ekstrak *Nigella sativa* yang dapat menghambat dan menghentikan aktivitas dan kehidupan bakteri-bakteri gram positif, gram negatif, dan juga menunjukkan efek sinergistik terhadap obat-obatan antibiotik (Hendrik, 2008). Efek antibiotik ini dapat membantu menghambat pembentukan jaringan nekrotik yang lebih lanjut dengan mereduksi tumbuhnya bakteri yang menimbulkan infeksi. Dengan adanya efek antibiotik dan peningkatan sistem imun, proses infeksi bakteri pada luka dapat dicegah, fase proliferasi juga dapat segera terjadi yang ditandai dengan munculnya jaringan granulasi. Hal ini

dapat digunakan sebagai indikator cepatnya pelepasan jaringan nekrotik. Efek antibiotik dari jintan hitam pada penelitian ini dapat juga terlihat pada saat perlakuan perawatan luka hingga akhir pengamatan, tidak dijumpai adanya tanda-tanda infeksi pada luka bakar, seperti pus ataupun peradangan yang berlebihan.

Peran ekstrak biji jintan hitam sebagai antioksidan, diperoleh dari kandungan dalam ekstrak biji jintan hitam yang meliputi *thymoquinone*, tiamin, riboflavin, piridoksin, niasin, dan vitamin C yang bermanfaat untuk melawan proses radikal bebas (Hendrik, 2009). Vitamin C penting untuk sintesa kolagen. Tanpa vitamin C sintesa kolagen akan menurun bahkan terhenti, kapiler darah yang baru terbentuk akan rusak dan mengalami perdarahan, sehingga proses penyembuhan luka terhenti. Vitamin C juga dapat memacu migrasi neutrofil dan transformasi limfosit pada fase inflamasi akut. Dengan demikian vitamin C sangat berperan pada fase proliferasi khususnya pada proses pembentukan dan penyimpanan kolagen, angiogenesis, dan granulasi. Selain itu, biji jintan hitam yang mengandung flavonoid dapat memiliki hubungan sinergis dengan vitamin C yaitu meningkatkan efektivitas vitamin C. Kandungan flavonoid yang tinggi yang dapat meningkatkan proses mitogenesis, interaksi sel serta adhesi molekul yang juga berperan pada fase proliferasi sel yang mempercepat proses penyembuhan jaringan luka (Ali Taqwim, 2009). Angiogenesis dan pembentukan granulasi yang cepat, merangsang pelepasan jaringan nekrotik yang lebih cepat pula.

Peran jintan hitam dalam hal ini dapat mereduksi terjadinya proses radikal bebas yang menjadi salah satu penyebab terjadinya nekrosis pada jaringan. Sehingga jika nekrosis dapat dihambat, maka jaringan nekrotik yang terbentuk menjadi terminimalisasi dan pelepasan jaringan nekrotik tersebut juga menjadi semakin cepat.

Selain sebagai efek farmakologi tersebut, ekstrak biji jintan hitam dapat berperan sebagai agen analgesik. Mekanisme antinyeri (analgesik) yang berasal dari ekstrak biji jintan hitam terjadi dengan cara mengaktivasi reseptor opiat pada sistem saraf pusat. Pada penelitian ini, efek farmakologis jintan hitam sebagai agen analgesik dapat terlihat pada saat tindakan perawatan luka dilakukan, subyek tidak menunjukkan peningkatan aktivitas sebagai respon terhadap nyeri. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Matsumoto et al pada tahun 1994 diperkuat oleh Elmy (2004), yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam mampu mensupresi respon nosiseptif.

KESIMPULAN

1. Ekstrak biji jintan hitam memiliki efek mempercepat pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat dua dangkal pada tikus putih strain Wistar.
2. Ekstrak biji jintan hitam konsentrasi 50%, 75%, dan 100% memiliki efek yang sama baiknya ($p > 0,05$) terhadap pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat dua dangkal pada tikus putih strain wistar.
3. Rata-rata waktu yang diperlukan untuk pelepasan jaringan nekrotik pada kelompok perlakuan ekstrak biji jintan hitam 50% adalah

- 17,75±1,70 hari, ekstrak biji jintan hitam 75% adalah 14,75 ± 2,8 hari, dan pada kelompok perlakuan ekstrak biji jintan hitam 100% rata-rata terlepas dengan lama 16,5 ± 2,64 hari. Sedangkan pada kelompok kontrol normal salin rata-rata terlepas pada hari 15,5 ± 0,5.
4. Pemberian ekstrak biji jintan hitam memiliki efek yang lebih baik dalam mempercepat pelepasan jaringan nekrotik luka bakar derajat dua dangkal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif *normal saline* 0,9%. Hal ini karena kandungan dalam ekstrak biji jintan hitam yang memiliki efek farmakologis menguntungkan, seperti antiinflamasi, antioksidan, antibiotik, dan sebagai agen analgesik.

DAFTAR RUJUKAN

- American Burn Association. 2005. *American Burn Association National Burn Repository (2005report)*. (http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php. Diakses Tanggal 12 Oktober 2009).
- Anyesseni. 2008. *Asuhan Keperawatan anak dengan combustio grade 2*, (Online). (<http://74.125.153.132/search?q=cache%3A1YaEfo5dCCUJ%3Aetd.eprints.ums.ac.id%2F2821%2F1%2FJ200050022.pdf+kejadian+luka+bakar+indonesia&hl=id&gl=id> Diakses 6 Oktober 2009).
- Blunden, Ali. 2003. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. (Online)(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16379560> Diakses Tanggal 2 April 2009)
- Effendy, Christantie. 1999. *Perawatan Pasien Luka Bakar*. EGC, Jakarta.
- Guyton, A. 1997. *Fisiologi Kedokteran*, edisi 9. EGC, Jakarta.
- Gallo, Hudak. 1996. *Keperawatan Kritis Pendekatan Holistik*. Vol.2. Alih Bahasa Monica Ester, dkk. EGC, Jakarta.
- Hendrik, H. 2009. *Habbatus Sauda'.Thibbun Nabawiy untuk Mencegah & Mengobati Berbagai Macam Penyakit*. Pustaka Iltizam, Solo.
- Houghton PJ, et.al. 1995. *Fixed Oil of Nigella sativa And Derived Thymoquinone Inhibit Eicosanoid Generation in Leucocytes and Membran Lipid Peroxidation*. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi=PubMed-uids>. Diakses tanggal 25 Juni 2009)
- Moenadjat, Yefta. 2003. *Pengetahuan Klinis Praktis Luka Bakar Edisi Dua*. Jakarta: FKUI.
- Moretti A, et.all. 2004. *Essential Oil of Nigella Sativa L and Nigella Damascena L Seed*. *Journal of Essential Oil Research:JEOR*. (Online),(http://www.findarticles.com/p/articles/miqa4091/is_200405 Diakses tanggal 11 Juni 2009)
- Morisson, Moya J. 2004. *A Colour Guide To The Nursing Management Of Wounds*. Florida (Eds). *Manajemen Luka*. Tyasmono A.F (Penterjemah). 2003. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Potter, Patricia A. 2006. *Buku Ajar Fundamental Keperawatan: Konsep, Proses, dan Praktik*. edisi 4. alih Bahasa: Renata Komalasari. Jakarta: EGC.
- Robbins, Stanley L. *Pocket Companion to Pathologic Basis of Disease,5/ED*, 1995. *Buku saku dasar patologi penyakit. E/5*. 1999. EGC, Jakarta.
- Smeltzer SC, Bare BG. 2002. *Brunner Suddarth's Textbook of Medical Surgical Nursing*. Monica Ester (Eds). *Buku Ajar Keperawatan Medical-Bedah Brunner & Suddarth Edisi 8*. Agung Waluyo (Penterjemah). 2002. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Tawi, Achmad. 2009. *Proses Penyembuhan Luka*. <http://www.medicare.com>. Diakses tanggal 18 Desember 2009.