

**Isrofah<sup>1</sup>, Sagiran<sup>2</sup>, Moh. Afandi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Universitas Pekalongan

<sup>2,3</sup>Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

isrofahhandoko@yahoo.co.id

*Efektifitas Salep Ekstrak Daun Binahong  
(Anredera Cordifolia (Ten) Steenis)  
Terhadap Proses Penyembuhan Luka  
Bakar Derajat 2 Termal pada Tikus Putih  
(Rattus Novergicus)*

## **ABSTRACT**

Background: Burns are the most often occur at home and found that second degree burns is the highest prevalence. The process of wound healing can be accelerated by using traditional medicines, one of them is Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)

The aim of this research was to study the effectivity of Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) leaf extract ointment for burns and to study the differences activity of Binahong leaf extract ointment (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) with concentration 10%, 20 % dan 40%. The Randomize Control Triall was applied. The subject in this research were 40 White rats chosen by random method, divided into five groups, namely negative control, positive control and treatment group with concentration 10%, 20 % dan 40% of Binahong leaf extract ointment. Burn induced in this research is scalds, 2x2 cm size. All samples were induced with second degree burn for 21 days. The healing was assessed with macroscopic (Sussman Wound Healing Tool ) and microscopic (degree of collagen formation, degree of new epithelization and number of neovascularization)

One Way ANOVA analysis showed no significant difference in wound healing macroscopically with  $p > 0.05$  were obtained the results of Mann Whitney test  $p = 0.037$ , means there is no difference between the control group picture of necrosis negative with the positive control group. One Way ANOVA analysis showed no significant difference in epithelial thickness and collagen among the five groups with  $p > 0.05$ . One Way Anova test results obtained for vascularisation  $p = 0.028$  ( $p < 0.05$ ) which means that there are significant differences in vascularisation or angiogenesis in to five groups. Post Hoc Test test showed angiogenesis differences between the negative control group with the intervention group SEDB 20% with  $p = 0.005$  between the intervention group and 40% ESDB ESDB the intervention group 20% with  $p = 0.023$ .

The result: The results of this study did not reveal any significant differences in healing of second-degree thermal burns in rats whereas the macroscopic microscopic observations were no significant differences in angiogenesis. Based on the clinical picture SEDB 40% had clinical features healing second-degree thermal burns better than the other group.

Key words: Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), burns, collagen, epithelisation, angiogenesis

## **PENDAHULUAN**

Luka bakar adalah kerusakan jaringan karena kontak dengan agens, termal, kimiawi, atau listrik (Wong, 2001). Luka bakar yang disebabkan oleh agen termal adalah luka bakar yang paling sering terjadi (Betz dan Sowden, 2009). Prevalensi kejadian luka bakar didunia adalah pada tahun 2007-2009 tercatat per 100.000 orang yaitu negara yang mempunyai prevalensi terendah adalah Singapura (0,05%) dan prevalensi tertinggi adalah Finlandia (1,98%) (World Wire Statistic Center, 2008). Penyembuhan luka merupakan suatu hubungan yang kompleks antara aksi seluler dan biokimia yang akan mengawali proses pemulihan integritas struktural dan fungsional dengan menumbuhkan kembali kekuatan pada jaringan yang terluka tersebut meliputi interaksi sel-sel berkelanjutan dan sel-sel matriks yang menyebabkan terjadinya proses inflamasi, kontraksi luka, reepitelisasi, remodeling jaringan, dan pembentukan jaringan granulasi dengan angiogenesis. Normalnya perkembangan fase-fase penyembuhan luka dapat diprediksi, sesuai dengan waktu yang diharapkan (Thakur et al., 2011).

Reepitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis, dan diferensiasi sel epitel. 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 (Prasetyo et al., 2010).

Kolagen merupakan protein matriks ekstraseluler yang berperan dalam formasi skar pada fase penyembuhan jaringan ikat (Novriansyah 2008). Lebih dari 50% jaringan kulit terdiri dari kolagen (Friess, 1998). Sintesis kolagen pada fase proliferasi dapat optimal jika masa inflamasi tidak mengalami perpanjangan (Gauglitz et al 2011). Sebuah penelitian oleh Novriansyah (2008) juga menyatakan bahwa tingginya densitas kolagen pada fase proliferasi merupakan tanda proses penyembuhan luka terjadi lebih cepat dan menurunkan potensi terbentuknya skar yang buruk.

Permasalahan yang dihadapi dalam penatalaksanaan luka bakar adalah proses inflamasi berkepanjangan menyebabkan kerapuhan jaringan yang menimbulkan diskonfigurasi struktur jaringan dan berakhir dengan deformitas bentuk dan gangguan fungsi. Hal ini dapat dicegah dengan penatalaksanaan luka fase awal yang meliputi kehilangan dan atau kerusakan epitel maupun jaringan yang menjadi struktur di bawahnya (Moenajat, 2003). Saat ini sedang ini sedang dikembangkan terapi luka bakar melalui pemberian topikal dengan ekstrak herbal (Gauglitz et al., 2011). Terapi topikal dinilai efektif mengatasi komplikasi luka bakar karena mudah diserap kulit dan fungsi melembabkan bertahan lebih lama (Friess 1998). Terapi komplementer melalui pemberian topikal adalah terapi suportif

untuk proteksi integumen, yang merupakan salah satu dari 14 komponen basic nursing care dalam teori keperawatan Virginia Handerson (Parker, 2001). Pemberian terapi suportif pada luka bakar dapat membantu mengatasi masalah keperawatan seperti kerusakan integritas kulit, nyeri akut, resiko infeksi, dan gangguan body image (Hermand, 2012).

Teori basic nursing care memaparkan bahwa seorang perawat wajib mengetahui keilmuan dasar yang menyangkut kehidupan manusia, termasuk dari segi anatomi biologi untuk mendukung kemampuan perawat pada proses peningkatan kesehatan pasien, dalam hal ini yaitu meminimalisir terjadinya skar akibat luka bakar (Parker 2001). Teori tersebut sejalan dengan peran perawat dalam Permenkes (2010), yang menyebutkan bahwa pelaksanaan tindakan keperawatan komplementer merupakan area praktik perawat, sehingga penelitian terkait dengan topikal untuk perawatan luka perlu dikembangkan (Permenkes 2010 dan Synder dan Linqvist 2010). Adanya senyawa flavonoid, dimana secara farmakologi senyawa flavonoid berfungsi sebagai zat anti inflamasi, anti oksidan, analgesik dan anti bakteri. sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat tanaman binahong sebagai obat antibiotik alami terhadap pertumbuhan bakteri *S. Aureus* (Manoi, 2009).

Pada penelitian ini menggunakan sediaan salep karena memiliki beberapa kelebihan seperti sebagai pelindung untuk mencegah kontak permukaan kulit dengan rangsang kulit, stabil dalam penggunaan dan penyimpanan, mudah dipakai, mudah terdistribusi merata, sebagai efek antiinflamasi dalam inflamasi akut yang dapat menyejukkan dan sebagai vasokonstriksi, dan sebagai efek proteksi terhadap iritasi mekanik, panas, dan kimia (Ansel et al., 2005).

Dasar salep berminyak terdiri dari minyak hidrofob seperti vaselin. Sifat dasar salep ini: tidak mengandung air, hidrofob, tidak larut air,

tidak tercuci oleh air. Salep basis tercuci bersifat anhidrus, larut dalam air dan mudah dihilangkan dari kulit dengan dicuci dengan air (Ansel et al., 2005). Dalam penelitian ini menggunakan salep ekstrak daun binahong karena telah terbukti memiliki efek antinflamasi, antimikroba dan antioksidan (Astuti et al 2011). Berdasarkan uraian di atas maka perlu dikaji lebih lanjut dan dilakukan penelitian tentang pengaruh perawatan secara topikal dengan salep ekstrak daun binahong dalam mempercepat proses penyembuhan luka bakar derajat II karena termal. Dipilih sediaan salep karena salep memiliki fungsi sebagai bahan pembawa obat-obat topikal, bahan pelumas kulit dan sebagai pelindung kulit.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif menggunakan desain penelitian eksperimental double blind metoda RCT (Randomize Control Trial) dimana peneliti tidak melakukan manipulasi/intervensi secara langsung (melalui asisten). Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus – Oktober 2013. Tempat penelitian ini di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta sebagai tempat pemeliharaan, perlakuan hewan coba dan pengambilan data penelitian. Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas GadjahMada sebagai tempat pembuatan formulasi salep ekstrak daun binahong. Laboratorium Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Gadjah Mada sebagai tempat pembuatan preparat dan pemeriksaan mikroskopis pada jaringan luka bakar.

## Populasi dan sampel

Populasi dan sampel penelitian ini adalah tikus putih jantan jenis winstar yang telah dilakukan homogenisasi sesuai dengan kriteria inklusi yaitu : berat badan 200-250 gram , umur 2-3 bulan, sebanyak 35 ekor yang diambil secara

probability sampling dengan teknis simple randomize sampling. Pembagian perlakuan sebagai berikut: Perlakuan A: perlakuan diberi dasar salep (Kontrol Negatif), Perlakuan B: Luka bakar derajat II diberi salep ekstrak daun Binahong 40 %, Perlakuan C : Luka bakar derajat II diberi salep ekstrak daun Binahong 20 %, Perlakuan D: Luka bakar derajat II diberi salep ekstrak daun Binahong 10 %, Perlakuan E: Luka bakar derajat II diberi salep Silver Sulfadazine (Kontrol Positif).

## Bahan dan alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini ialah alat-alat gelas laboratorium, timbangan analitik, oven, blender, evaporator, batang pengaduk, alumunium foil, kandang tikus, pencukur bulu, pot salep, hot plate, magnetic stirrer, mistar, water bath dan kamera. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steen), kertas saring, etanol 96%, Nutrien Agar (NA), vaselin album, adeps lanae, kertas saring, tissue, NaCl 0,9%, serbet dan alkohol 70%. Salep Ekstrak Daun Binahong Basis salep yang telah dibuat, ditambahkan dengan ekstrak daun Binahong dan diaduk hingga homogen dengan menggunakan lumpang dan alu yang panas yang disesuaikan dengan masing-masing konsentrasi. Formula standar dasar salep yang digunakan menurut Agoes Goeswin (2006) ialah :R/ Adeps Lanae 15 g, Vaseline Album 85 g, m.f salep 100 g. Sediaan salep yang akan digunakan pada penelitian ini memiliki masing-masing konsentrasi ekstrak daun Binahong yaitu 10%, 20% dan 40%.

## Pembuatan luka bakar

Pembuatan luka bakar termal dengan menggunakan alat penginduksi panas yang berdiameter 20 mm dengan spesifikasi 80 watt, 240 volt, menggunakan suhu 100°C selama 10 detik dengan kedalaman 2 mm tikus pada bagian dorsal dekstra yang sebelumnya sudah dicukur

dan diberikan tindakan anesthesia dengan eter secara inhalasi (Aryeti 2009).

Hal ini dilakukan agar dapat luka bakar derajat II yang meliputi seluruh kedalaman kulit dan mungkin subkutis, yang dibuktikan dengan folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebacea mengalami kerusakan tidak dijumpai vesikel dan bula dengan kulit yang terbakar berwarna abu-abu, pucat dan kering (Moenajat 2003 dan Nagaoka et al 2000).

#### Observasi luka

Selanjutnya dilakukan observasi luka dengan menggunakan lembar observasi luka SWHT (Sussmant Wound Healing Tool) untuk menilai adanya hemoragi, maserasi, undermaining, eritema, nekrosis, tepi luka, granulasi, gambaran kontraksi, kontraksi kontinyu dan epitelisasi. Penilaian mikroskopis penyembuhan luka dilihat pada pembesaran 40x pada 3 lapangan pandang disetiap spesimen menggunakan hasil pemeriksaan patologi anatomi dari biopsi insisi luka yang mencakup tingkat pembentukan kolagen, tingkat pembedakan epitelisasi dan jumlah pembentukan pembuluh darah baru serta jumlah sel inflamasi dengan kriteria modifikasi Nagaoka (2000) dan Hosseini (2011).

#### Pembuatan Preparat

Mencit kontrol dan perlakuan di anasthesi menggunakan kapas yang telah ditetesi eter dalam toples. Mencit dimasukkan ke dalam toples dan ditunggu hingga mencit teranasthesi. Kemudian dilakukan pengambilan sediaan kulit berukuran 1,5 x 1,5 cm. Sample kulit diambil pada hari ke 21 pasca perlakuan. Kulit yang sudah dipotong difiksasi dengan larutan BNF (Buffer Neutral Formaline) 10%. Kemudian sampel dikirim ke Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Gadjah Mada untuk pembuatan sediaan preparat sediaan kulit yang telah difiksasi menggunakan Buffer Neutral Formalin atau BNF 10% lalu di trimming, dehidrasi dengan alkohol bertingkat, lalu embedding atau parafinisasi selanjutnya blok parafin yang sdh membeku dipotong dengan mikrotom ketebalan

5  $\mu$ m lalu di lakukan proses pewarnaan dengan HE dan Mallory. Proses pengukuran ketebalan kolagen dan epitelisasi dilakukan dengan pengambilan preparat jaringan kulit untuk dibuat slide histologi dengan pemotongan vertikal menggunakan pewarnaan HE (Hematoksilin-Eosin) untuk epitelisasi sedangkan Mallory digunakan untuk pengamatan kolagen dan pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis. Slide histologi kemudian discan menggunakan software Olyvia dan dilakukan perbesaran 40x dan 4x. Bagian luka di-print screen dan dimasukkan ke dalam software AutoCAD 2009.

Pengukuran ketebalan epitelisasi dan ketebalan kolagen berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Panglinawan et al. (2008) jaringan granulasi diukur mulai dari tepi dasar luka turun ke dermis yang lebih rendah di mana proliferasi sel fibroblast berakhir. Pengukuran dilakukan pada tiga area berbeda yakni di sisi kiri, pertengahan, dan kanan. Setelah mendapat hasil dari pengukuran ketiga area tersebut kemudian diambil nilai rata-rata.

#### Analisa Data.

Data yang didapat dari penelitian selanjutnya dianalisis dengan uji normalitas data dengan uji Kolmogorov Smirnov atau Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ). Uji One Way ANOVA ( $p < 0,05$ ) untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antara kelompok uji coba. Uji Post Hoc Tukey Homogenous Subset untuk mengetahui kelompok perlakuan mana yang paling signifikan diantara kelompok-kelompok uji coba.

## HASIL

Analisa bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan (corelation) untuk masing-masing variabel bebas terhadap variabel terikat. Pada uji bivariat ini termasuk dalam variabel bebas adalah pemberian dasar salep, salep ekstrak daun binahong (ESDB) 10%, salep ekstrak daun binahong (ESDB) 20%, salep ekstrak daun binahong (ESDB) 40% dan salep Silver Sulfadiazine.

Tabel 1. Uji Kruskal Wallis Data Makroskopis

Komponen	N	P
Hemoragi	38	1,000
Maserasi	38	1,000
Eritema	38	1,000
Undermaining	38	1,000
Nekrosis	38	0,238
Tepi Luka	38	1,000
Granulasi	38	1,000
Gambaran Kontraksi	38	1,000
Kontraksi Kontinyu	38	1,000
Epitelisasi	38	1,000

Berdasarkan tabel 1 didapatkan hasil  $p > 0,005$  yang artinya tidak terdapat perbedaan hemoragi, maserasi, eritema, undermaining, nekrosis, tepi luka, granulasi, gambaran kontraksi, kontraksi kontinyu, epitelisasi anatara kelima kelompok. Setelah dilanjutkan dengan uji Mann Whitney didapatkan hasil yang signifikan pada data nekrosis dimana terdapat perbedaan nekrosis antara kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dengan  $p=0,037$ . Berdasarkan uji normalitas data dengan menggunakan Saphiro Wilk Test diperoleh nilai  $p > 0,05$  untuk data kolagen dan epitelisasi dengan kata lain data tersebut berdistribusi normal sehingga selanjutnya diuji dengan Anova dan Post Hoc sedang pada data vaskularisasi didapatkan data  $p < 0,05$  sehingga dilanjutkan dengan uji Kruskal Wallis dan Mann Whitney.

Tabel 2. Uji Anova dan Data Mikroskopis

Komponen	N	F	P
Kolagen	38	1,908	0,132
Epitelisasi	38	0,372	0,827
Vaskularisasi	38	3,112	0,028

Berdasarkan uji statistik Anova didapatkan hasil  $f$  hitung ( $0,372$ )  $<$   $f$  tabel ( $2,65$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan signifikan ketebalan epitelisasi pada ke lima kelompok. Sedangkan berdasarkan uji Post Hoc Test didapatkan hasil  $p < 0,05$  yang artinya tidak terdapat perbedaan ketebalan epitelisasi antara masing-masing.

Sedangkan uji statistik Anova pada kolagen didapatkan hasil  $f$  hitung ( $1,908$ )  $<$   $f$  tabel ( $2,65$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan signifikan ketebalan kolagen pada ke lima kelompok. Sedangkan berdasarkan uji Post Hoc Test didapatkan hasil terdapat perbedaan ketebalan kolagen antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dengan  $p=0,024$  dan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok intervensi SEDB 40% dengan  $p=0,043$ . Uji statistik Anova untuk vaskularisasi didapatkan hasil  $p=0,028$  ( $p < 0,05$ ) yang artinya terdapat perbedaan signifikan vaskularisasi atau angiogenesis pada ke lima kelompok. Sedangkan berdasarkan uji Post Hoc Test didapatkan hasil terdapat perbedaan angiogenesis antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok intervensi SEDB 20% dengan  $p=0,005$  dan antara kelompok intervensi ESDB 40% dengan kelompok intervensi ESDB 20% dengan  $p=0,023$ . Hasil rerata pengukuran ketebalan epitel, ketebalan kolagen dan angiogenesis antar kelima kelompok tampak pada grafik berikut ini :

Tabel 3. Perhitungan ketebalan epitelisasi, granulasi dan vaskularisasi pada semua kelompok

Kelompok	Rata-rata ketebalan epitelisasi (m)	Rata-rata ketebalan kolagen (m)	Angiogenesis
SEDB 40%	70,62	42,82	6,12
SEDB 40%	79,16	50,97	3,62
SEDB 40%	73,23	57,55	5,25
Kontrol negatif	82,75	39,86	10,12
Kontrol positif	90,16	66,60	6,00
Sign	,325	,050	2,60

Berdasarkan tabel 3. dapat disimpulkan bahwa hasil pengamatan histologis melalui pengukuran terhadap ketebalan epitelisasi antar 5 kelompok didapatkan hasil dimana kontrol positif memiliki ketebalan epitel tertinggi yaitu  $90,16 \mu\text{m}$  sedang kelompok intervensi SEDB 40% memiliki ketebalan epitelisasi terendah yaitu  $70,62 \mu\text{m}$ . Sedangkan jika membandingkan antara

ke 3 sediaan salep ekstrak daun binahong dapat dilihat di tabel 4.6. terlihat yang paling efektif untuk pembentukan epitelisasi adalah salep ekstrak daun binahong (SEDB) 20%. Sedangkan pengukuran terhadap ketebalan kolagen antar 5 kelompok didapatkan data kontrol positif memiliki ketebalan kolagen tertinggi yaitu 66,60 sedang kontrol negatif memiliki ketebalan kolagen terendah yaitu 39,86  $\mu\text{m}$ . Sedangkan jika membandingkan antara ke 3 sediaan salep ekstrak daun binahong dapat dilihat di tabel 4.5. ternyata yang paling efektif untuk pembentukan kolagen adalah salep ekstrak daun binahong (SEDB) 10%.

## PEMBAHASAN

- a. Efektifitas salep ekstrak daun binahong terhadap gambaran makroskopis penyembuhan luka bakar derajat II termal tikus

Walaupun kelima sampel ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna dari segi analisis data statistik penyembuhan secara makroskopis dengan dimana nilai  $p > 0,05$ , hal disebabkan karena data diambil pada hari ke 21 dimana luka yang sudah memasuki fase proliferasi sempurna, secara makroskopis menunjukkan proses penyembuhan luka yang hampir sempurna dan hanya ada perbedaan pada penilaian nekrosis dengan uji Mann Whitney antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dengan  $p = 0,037$ . Tetapi, pada gambaran klinis menunjukkan bahwa persentase rata-rata tingkat kesembuhan kulit tikus yang diberi SEDB 40% memiliki persentase yang lebih baik daripada silver sulfadiazine dikarenakan pada salep ekstrak daun binahong 40% terkandung 11 lebih banyak zat aktif yang dapat membantu proses penyembuhan luka bakar lebih cepat. Hal ini sesuai dengan penelitian Niswah Paju (2013) dimana pada salep ekstrak daun binahong 40% lebih cepat daya penyembuhan luka infeksi kemudian diikuti dengan salep ekstrak daun Binahong 20% yang memiliki daya penyembuhan karena memiliki zat aktif yang lebih banyak dan

zat yang terkandung di dalamnya berupa saponin, flavonoid, polifenol dan alkaloid.

Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat (Fisher et al 2003).

Flavonoid bersifat anti inflamasi karena kemampuannya mencegah oksidasi dan menghambat zat yang bersifat yang bisa timbul pada luka. Flavonoid juga dapat menyebabkan rusaknya susunan dan perubahan mekanisme permeabilitas dari dinding sel bakteri (Harbone 1978).

Silver sulfadiazine memiliki gambaran histopatologi yang lebih baik, tetapi gambaran klinis menunjukkan tingkat kesembuhan yang lebih rendah dari salep ekstrak daun binahong. Hal ini bisa disebabkan karena Silver sulfadiazine mengkombinasi efek dari silver dan sulfadiazine. Silver yang dilepaskan dapat bersifat toksik pada fibroblas dan keratinosit (Poon dan Burd, 2004).

Silver sulfadiazine juga dapat menyebabkan leukopenia sementara akibat dari supresi sumsum tulang, dan ia merupakan produk antiinfeksi sehingga tidak dapat memberikan kelembaban pada kulit untuk mendukung penyembuhan luka yang cepat (Homman et al., 2007).

Selain itu terdapat banyak laporan tentang resistensi terhadap silver sulfadiazine (Waisak et al 2008). Sehingga dibutuhkan suatu produk baru untuk terapi luka bakar diindustri kesehatan (Plas et al., 2005).

- b. Efektifitas salep ekstrak daun binahong terhadap pembentukan epitel.

Pada penelitian ini, ketiga salep membentuk epitelisasi antara 70, 62 - 90, 16  $\mu\text{m}$ . Ketebalan epitel tersebut dirasa cukup dalam penyembuhan luka bakar dimana ketebalan epitelisasi normal antara 75-150  $\mu\text{m}$  kulit tipis pada manusia dan ketebalan epitelisasi pada tikus lebih tipis

dibanding manusia (Junqueira dan Caneiro, 2007).

Berdasarkan hasil tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa perawatan dengan salep ekstrak daun binahong secara topikal berpengaruh dalam mempercepat proses penyembuhan luka bakar derajat II karena termal pada tikus putih (*Ratus novvergus*) pada pembentukan epitalisasi. Gambaran mikroskopik

reepitelisasi pada kelompok kontrol positif lebih tebal dibanding kelompok perlakuan dan kontrol negatif. Hal ini dimungkinkan karena silver sulfadiazine merupakan gold standard terapi topikal pada luka bakar. Obat silver sulfadiazine sering dipakai dalam bentuk krim 1%. Krim ini sangat berguna karena bersifat bakteriostatik, mempunyai daya tembus yang cukup efektif terhadap semua kuman, tidak menimbulkan resistensi dan aman digunakan (Fisher et al., 2003 dan Koller 2004).

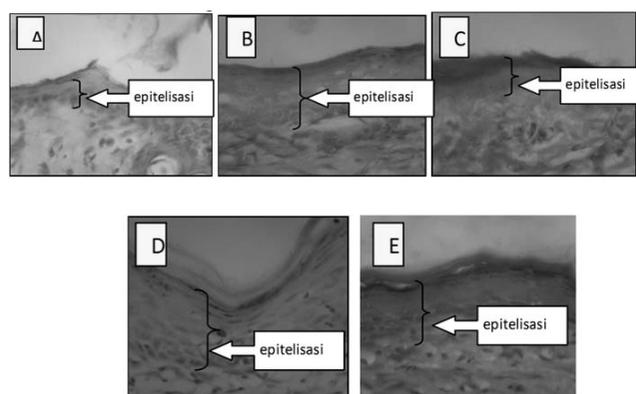
Silver sulfadiazine mengkombinasi efek dari silver dan sulfadiazine (Fisher et al., 2003).

Ketebalan epitelisasi diukur pada hari ke-21 yang dimana masih masuk dalam fase maturasi. Pada fase proliferasi ketebalan granulasi yang terbentuk harus banyak karena berfungsi untuk mempercepat penyembuhan luka. Pada kelompok salep ekstrak daun binahong telah memasuki fase maturasi, hal ini dapat terlihat pembentukan jaringan epitel yang mulai berkurang atau stabil dan panjang luka sudah mulai menyempit.

Pada luka bakar derajat II kerusakan mengenai bagian superfisial dan dermis (Schwartz, 2000). Luka bakar derajat II sembuh dengan secondary intention. Pada luka yang sembuh dengan secondary intention, segera setelah jaringan granulasi terbentuk, tepi luka akan melakukan kontraksi untuk mengurangi ukuran celah yang harus diisi oleh jaringan granulasi dan daerah dimana epitel baru harus direstorasi. Mekanisme kontraksi tergantung dari sel yang disebut myofibroblast, selain mirip dengan fibroblast sel ini juga memiliki contractile capability. Proses ini

akan diinisiasi pada hari ke-2 atau ke-3 setelah terjadi injury (Schwartz, 2000).

Pada proses penyembuhan luka bakar derajat II, sangat penting untuk mengembalikan sel-sel epitel untuk memproteksi permukaan tubuh atau organ. Menurut Schwartz dkk. (1999) epitelisasi merupakan proses dimana keratinocytes bermigrasi dan membelah untuk menutup kembali permukaan kulit atau mukosa pada luka partial-thickness, misalnya pada luka bakar derajat satu dan dua. Keratynocytes merupakan sel yang paling banyak pada epidermis. Keratynocytes memproduksi protein fibrosa yang memberi sifat protective properties pada epidermis. Keratynocytes tumbuh pada bagian terdalam epidermis dari lapisan sel (stratum basale) yang mengalami mitosis hampir secara terus menerus (Syamsuhidayat dan Jong, 2005).



Gambar 1. Epitelisasi pada kelima kelompok (Pewarnaan HE, 4x) (A. Kelompok kontrol negatif, B. Kelompok intervensi SEDB 40%, C. Kelompok intervensi SEDB 20%, D. Kelompok intervensi SEDB 10%, E. Kelompok kontrol positif)

Reepitelisasi dimulai beberapa jam setelah terjadi kerusakan. Sel epidermal dari luka akan berproliferasi (aktif bermitosis) dari tepi dalam ke tepi luka dan akhirnya membentuk barrier yang menutupi permukaan luka sehingga mencegah masuknya mikroorganisme (Singer dan Dagum 2008).

Proses reepitelisasi akan menghasilkan kembali lapisan epidermis yang utuh untuk menutup luka sehingga dapat terlindungi dari lingkungan luar. Proses reepitelisasi terdiri dari fase migrasi, proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Migrasi dan proliferasi keratinosit dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu Fibroblast Growth Factor (FGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Transforming Growth Factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), dan Hepatocyte Growth Factor (HGF). Re-epitelisasi merupakan proses perbaikan sel-sel epitel kulit sehingga luka akan menutup. Semakin cepat terjadi reepitelisasi akan membuat struktur epidermis kulit menciut segera mencapai keadaan normal (Kalangi 2004).

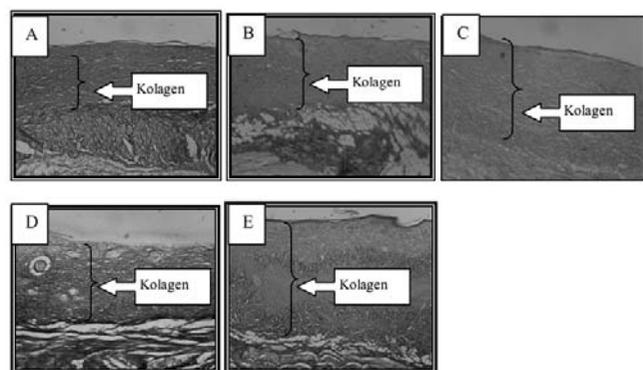
Re-epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Mitosis dan migrasi sel epitel akan berfungsi untuk mengembalikan integritas dari kulit. Pada permulaan kulit re-epitelisasi akan terjadi melalui pergerakan sel-sel epitel dari tepi jaringan bebas menuju jaringan rusak.

c. Efektifitas salep ekstrak daun binahong terhadap pembentukan kolagen.

Berdasarkan uji statistik kolagenisasi tidak terdapat perbedaan bermakna ketebalan kolagen antara 5 kelompok dengan  $p = 0,132$ . Setelah dilakukan uji homogenitas pada ketebalan kolagen didapatkan hasil kelompok kontrol positif memiliki ketebalan kolagen yang tinggi dibanding 4 kelompok yang lain dimana hasil dapat dilihat pada tabel 4.2. Hal ini dimungkinkan karena Silver sulfadiazine merupakan gold standard terapi topikal pada luka bakar. Obat Silver sulfadiazine sering dipakai dalam bentuk krim 1%. Krim ini sangat berguna karena bersifat bakteriostatik, mempunyai daya tembus yang cukup efektif terhadap semua kuman, tidak menimbulkan resistensi dan aman digunakan (Koller 2004 dan Syamsuhidayat dan Jong 2005).

Sedangkan jika dibandingkan antara tiga sediaan salep ekstrak daun binahong (SEDB) maka dapat dilihat bahwa salep ekstrak daun binahong (SEDB) 10% lebih efektif dalam kolagen.

Prosentase ketebalan kolagen pada kelima kelompok tidak berbeda nyata, tetapi untuk kedua kelompok perlakuan memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa pengobatan pada semua hari. Persentase luas kolagen juga telah mencapai 100% lebih awal untuk kelompok perlakuan yaitu pada hari ke-21. Hal ini menandakan persembuhan luka untuk kelompok perlakuan jauh lebih cepat daripada kelompok tanpa pengobatan. Pada hari ke-21 persentase kolagen mengalami penurunan karena jika terdapat kolagen yang berlebihan pada jaringan maka akan terbentuk jaringan parut. Jaringan parut atau keloid memang tidak membahayakan tapi dari segi estetika hal ini sangat mengganggu Jaringan parut hipertrofik adalah lesi yang timbul. Hal itu muncul akibat produksi berlebihan kolagen pada luka yang menyembuh (Handayani 2006).



Gambar 2. kolagen pada kelima kelompok (perwarnaan Mallory, 4x) (A. Kelompok kontrol negatif, B. Kelompok intervensi SEDB 40%, C. Kelompok intervensi SEDB 20%, D. Kelompok intervensi SEDB 10%, E. Kelompok kontrol positif)

Studi ini menunjukkan bahwa pemberian daun binahong ekstrak etanol mampu mempromosikan luka penyembuhan untuk tingkat tinggi, yang

mungkin karena anti-inflamasi, antioksidan, efek antibakteri, dan analgesik dari ekstrak. Efek ini mungkin disebabkan oleh saponin, alkaloid, flavonoid dan isi dari daun binahong etanol atau air ekstrak (Cloridina 2009).

Sejumlah studi sebelumnya menunjukkan bahwa kehadiran saponin, alkaloid, polifenol, flavonoid, glikosida, triterpen dan di berbagai bagian tanaman mungkin memiliki luka efek penyembuhan (Nayak et al 2008).

Penelitian lain menyatakan bahwa adanya saponin, alkaloid, dan flavonoid dalam daun binahong yang mungkin memainkan peran dalam penyembuhan luka proses kelinci percobaan dalam penelitian ini. Namun, yang senyawa ini adalah yang paling bertanggung jawab untuk penyembuhan luka, harus diselidiki dalam studi masa depan, termasuk uji dari masing-masing senyawa aktif terisolasi (Cloridina, 2009).

Penelitian yang dilakukan Nurul (2007) dan Annisa (2007) menyatakan dalam simplisia daun binahong (*Anredera scandens*) terkandung senyawa saponin, alkaloid, polifenol. Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan mampu memacu pembentukan kolagen I yang merupakan suatu protein yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Suratman dan Gozali, 1996).

Rachmawati (2007) telah melakukan skrining fitokimia daun Binahong (*Anredera cordifolia* ten) steenis dengan melakukan maserasi terhadap serbuk kering daun dengan menggunakan pelarut n-heksana dan metanol didapatkan kandungan kimia berupa saponin triterpenoid, flavanoiod dan minyak atsiri (Rahmawati, 2009).

d. Efektifitas salep ekstrak daun binahong terhadap pembentukan angiogenesis

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan vaskularisasi antara 5 kelompok dengan  $p=0,048$ . Setelah dilakukan uji antar 2 kelompok berpasangan dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan angiogenesis antar kelompok

kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif  $p=0,005$ . Kelompok kontrol negatif memiliki vaskularisasi lebih banyak dibanding kontrol positif hasil dapat dilihat pada tabel 4.5. Jika dibandingkan antara tiga sediaan salep ekstrak daun binahong (SEDB) maka dapat dilihat bahwa salep ekstrak daun binahong (SEDB) 40% lebih efektif untuk vaskularisasi. Pada hari ke-21 terlihat bahwa antara kelompok perlakuan tidak berbeda nyata tapi keduanya berbeda nyata dengan kontrol negatif. Tingginya neovaskularisasi pada kelompok kontrol negatif menandakan bahwa proses persembuhan belum selesai sedangkan untuk kelompok perlakuan telah sembuh sempurna. Peningkatan jumlah neokapiler menandakan berjalannya proses persembuhan luka pada fase proliferasi. Proses kegiatan seluler yang penting pada fase ini adalah memperbaiki dan menyembuhkan luka dan ditandai dengan proliferasi sel. Secara garis besar proses yang terjadi pada fase ini meliputi, reepitelisasi, fibroplasia,

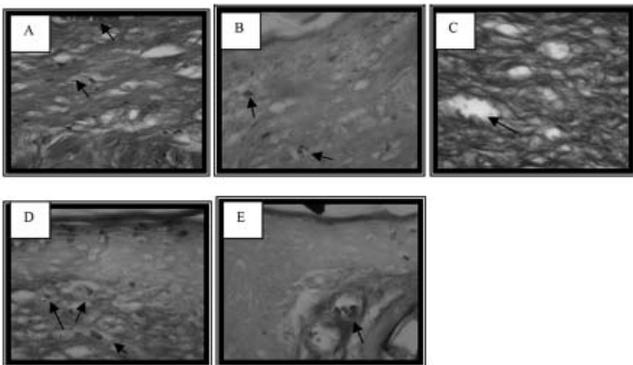
kontraksi luka, dan neovaskularisasi. Jumlah neokapiler yang tinggi dipengaruhi oleh jumlah makrofag. Makrofag mengeluarkan faktor angiogenesis (AGF) yang merangsang pembentukan ujung endotel diakhir pembuluh darah. Makrofag dan AGF bersama-sama mempercepat proses persembuhan luka (Sumantri, 2007).

Makrofag juga menghasilkan FGF (Fibroblast Growth Factor) yang menghasilkan sekresi proteinase oleh sel endotelial yg dapat memulai pendegradasian membran basal dan merangsang migrasi sel endotelial dan proliferasi untuk pembentukan pembuluh baru (Vegad, 1995).

Pada hari ke-21 jumlah neokapiler yang terbentuk mulai menurun pada kelompok kontrol positif dan kelompok sediaan salep ekstrak. Hal ini menunjukkan bahwa fase proliferasi persembuhan luka mendekati awal fase maturasi, dimana peranan kapiler dalam menyediakan nutrisi bagi regenerasi sel-sel

selama masa persembuhan luka sudah mulai berkurang. Perbandingan antara kelompok salep ekstrak dengan kelompok kontrol positif menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata ( $P>0,05$ ), hal ini mengindikasikan bahwa kedua kelompok memiliki kandungan zat aktif yang dapat mempercepat proses peradangan sehingga meningkatkan pula pembentukan neokapiler.

Angiogenesis merupakan suatu proses pembentukan neovaskularisasi di dalam luka. Kegagalan vaskularisasi akibat penyakit (diabetes), pengobatan (radiasi) atau obat (preparat steroid) mengakibatkan lambatnya proses persembuhan (Tawi 2008).



Gambar 3. Pembentukan pembuluh darah baru (ditunjukkan anak panah) pada ke lima kelompok (A. Kelompok kontrol negatif (A.Mallory Pembesaran 4x, A1. Mallory Pembesaran 40x), B.Kelompok intervensi SEDB 40% (B.Mallory Pembesaran 4x, B1. Mallory Pembesaran 40x), C. Kelompok intervensi SEDB 20%% (C.Mallory Pembesaran 4x, C1. Mallory Pembesaran 40x) , D. Kelompok intervensi SEDB 10%% (D.Mallory Pembesaran 4x, D1. Mallory Pembesaran 40x), E. Kelompok kontrol positif (E.Mallory Pembesaran 4x, E1. Mallory Pembesaran 40x))

Adanya invasi neovaskular dalam jaringan juga merupakan pengaruh yang dikeluarkan oleh platelet, adanya respon kebutuhan oksigen dan nutrisi yang cukup untuk proses persembuhan

karena jaringan yang luka mengalami hipoksia, dan merupakan suatu dasar growth faktor fibroblast (Singer dan Dagum, 2008).

Kehadiran makrofag pada daerah luka juga berfungsi mengeluarkan faktor angiogenesis (Astuti et al., 2011).

### KESIMPULAN

Hasil penelitian ini tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan penyembuhan luka bakar derajat II termal pada tikus putih secara makroskopis sedangkan pada pengamatan mikroskopis ditemukan perbedaan yang signifikan pada angiogenesis. Berdasarkan gambaran klinis SEDB 40 % mempunyai gambaran klinis penyembuhan luka bakar derajat II termal lebih baik dibanding kelompok yang lain.

### SARAN

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait kandungan binahong mana yang efektif untuk pembentukan kolagen, epitelisasi dan angiogenesis
2. Penelitian lebih lanjut dengan pengambilan jaringan secara bertingkat pada hari ke 3, 5, 7, 14 dan 21 agar diketahui efektifitas salep ekstrak daun binahong mana yang paling efektif untuk penyembuhan luka bakar derajat II termal
3. Penelitian lebih lanjut terkait perawatan luka bakar pada derajat IIB atau derajat III dan atau dengan bentuk variasi sediaan topikal lain seperti bentuk krim, gel dan bubuk untuk meningkatkan efisiensi.
4. Penelitian lebih lanjut tentang uji toksisitas pada salep ekstrak daun binahong.
5. Penelitian lanjutan yang berbasis setting klinik juga perlu dilaksanakan untuk menganalisa efisiensi dan efektifitas penggunaan salep ekstrak daun binahong sebagai salah satu bentuk jenis perawatan luka pada pasien luka bakar derajat II.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Annisa, N. (2007). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Air Daun Binahong (*Anredera scandens* (L) Mor) Terhadap Bakteri *Klebsiella pneumoniae* Dan *Bacillus subtilis* ATCC 6633 Beserta Skrining Fitokimia Dengan Uji Tabung. Skripsi Tidak Diterbitkan Yogyakarta : Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta.
- Ansel, H. C., Allen, L. V., and Popovich, N. G. (2005). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Eight Edition. Lippincott.
- Aryeti (2009). Pengaruh Pemberian getah batang pisang Ambon (*Musa Paradisiaca* var *Sapientum* Lamb Terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada tikus putih (*Rattus Novergicus*). Tesis. Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
- Astuti, S.M., Sakinah A.M, M., Andayani B.M, R., Risch, A. (2011). Determination of Saponin Compound from *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Plant (Binahong) to Potential Treatment for Several Diseases. *Journal of Agricultural Science*, 3, 224–232.
- Betz, C.L and Sowden, L. A. (2009). *Buku Saku Keperawatan Pediatri Edisi 5*. Jakarta : EGC.
- Cloridina H, Nugrohowati N.(2009). Identifikasi dan isolasi senyawa kimia ekstrak air dan etanol daun *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis dengan kromatografi lapis tipis. Laporan Penelitian Internal; Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
- Comparison of the Effect of Chlorhexidine, Tap Water, and Normal Saline on Healing Wounds. *Int. J. Morphol.*, 24 (4): 673-676.
- Fisher, N.M., E. Marsh., R. Lazova. (2003). Scar-Localized Argyria Secondary to Silver Sulfadiazine Cream. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 49(4):730-2.
- Friess, W. (1998). Collagen: Biomaterial for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics-Biopharmaceutics*, 45: 113-136.
- Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzucka T, and Jeschke MG. (2011). Hypertrophic Scarring and Keloid: Pathomechanisms and Current & Emerging Treatment Strategies. *Mol Med*. 17 (1-2): 113-125
- Gupta N, Jain UK. (2010). Prominent wound healing properties of indigenous medicines. *J Nat Pharmaceutic* 2010;1:2-10.
- Handayani I. (2006). Aktivitas Sediaan Gel dari Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Barbadensis* Miller) untuk Proses Persembuhan Luka pada Mencit. Skripsi.. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.
- Harbone, J.B. (1987). *Metode Fitokimia : Penentuan cara modern menganalisis tumbuhan, terbitan ke-2*, Alih Bahasa: Dr. Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, Institut Teknologi Bandung, Bandung, 84-85.
- Hermant, TH. (2012). *NANDA International Nursing Diagnosis: Definitions & Classification, 2012-2014*, Wiley Black well, Oxford.
- Homann, H.H., O. Rosbach., W. Moll., P.M Vogt., G. Germann., B. Langer., K. Reimer., H.U. Steinau. (2007). A Liposome Hydrogel With Polyvinylpyrrolidone Iodine in the Local Treatment of Partial-Thickness Burns. *Ann Plast Surg*. 59:423-
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J.(2007). *Basic Histologi (terj)*, 8 th ed. Jakarta. Penerbit Buku EGC.
- Kalangi, JRS. 2004. Peranan Kolagen dalam Penyembuhan Luka. *Dexa Medika*17(4):168-74 .<http://www.dexamedica.com/test/htdocs/dexamedica/articlefile/kolagen.pdf.html> (15/11/2013).

- Koller, J. 2004. Topical Treatment of Partial Thickness Burns by Silver Sulfadiazine Plus Hyaluronic Acid Compared to Silver Sulfadiazine Alone: A Double-Blind, Clinical Study. *Drugs Exp Clin Res.*30(5):183-90.
- Mallefet, P., and Dweck, A.C. (2008). Mechanism of Wound Healing Examined, *Personal Care*, 9 (3), 75 – 83.
- Manoi, F. (2009). Binahong (*Anredera cordifolia*) (Ten) Steenis Sebagai Obat. *Jurnal Warta Penelitian Dan Pengembangan Tanaman Industri.* Volume 15 Nomor 1:3.
- Moenajat.Y.(2003). Luka Bakar dan Penanganannya. Edisi kedua . Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Nagaoka, T., Y. Kaburagi, Y., Hamaguchi, M. Hasegawa., K. Takehara. (2000). Delayed Wound Healing in The Absence of Intercellular Adhesion Molecule-1 Or L-Selectin Expression. *Am Journal Pathology.* 157:237-47.
- Nayak BS, Raju SS, Ramsubhag A. (2008). Investigation of wound healing activity of *Lantana camara* L. in Sprague Dawley rats using a burns 21 model. *Int J Appl Res Nat Prod* 2008;1:15-9.
- 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. Tidak dipublikasikan, Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Universitas Diponegoro, Semarang.
- Nurul A, (2007). Efek Ekstrak Etanol Kedelai (Glycine Max) Topical Terhadap Peningkatan Densitas Kolagen Pada Perawatan Luka Bakar Derajat II Tikus Wistar . Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Panglinawan, Rey., Colic, Miodrag., Simon, Maryline. (2008). A Comparative Study of The Influence of Differen Pressure Levels Combined with Various Wound Dressings on Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) Driven Wound Healing. Medela AG, Healthcare, Switzerland.
- Salami, Ayodeji A., Imosemi, Innocent O., Owoeye, Olatunde O. 2006.
- Parker, M. (2001). *Nursing Theories and Nursing Practice*, Davis Company. Philadelphia, p. 144-149.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no. HK.02.02 tahun 2010 tentang izin dan Penyelenggaraan Praktik Keperawatan. (2010). Kementerian Kesehatan. Jalakarta.
- Plas, V.D.S., R.A. Yukna., E.T. Mayer., B.L. Atkinson. 2005. Differential Cell Death Programmes Induced by Silver Dressings In Vitro. *Eur J Dermatologi.* 18:416-42
- Poon, .K.M., A. Burd. 2004. In Vitro Cytotoxicity of Silver: Implication for Clinical Wound Care. *Burns.* 30:140-47
- Prestyo, Bayu F.dkk. (2010). Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon dalam Proses Penyembuhan Luka pada Mencit. *Jurnal Veteriner Juni 2010: IPB.* Vol. 11 No.2 : 70-73.
- Rahmawati. (2009). Pengaruh stimulasi elektrik terhadap pengurangan luas luka pada penyembuhan luka (debth wound). *Jurnal Pendidikan Mutiara Ilmu.* 2009; 4 (2): 102-107.
- Rangaraj A, Harding K, Leaper D, Leaper D. (2011). Role of collagen in Wound Management. *Wounds UK.* 7 (2): 54-63.
- Robinson.(1995). Kandungan Organik Tumbuhan tinggi diterjemahkan Padnawinata K, Edisi ke-6 Institute Technology Bandung, Bandung 193
- Schwartz SI. (2000). *Intisari Prinsip-Prinsip Ilmu Bedah.* Edisi 6. Laniyati (penterjemah), EGC, Jakarta, 137-138.

- Senthil, P., Kumar, A.A., Manasa, M., Kumar, K.A., Sravanthi, K., Deepa, D., (2011). Wound healing activity of alcoholic extract of "Guazuma ulmifolia" leaves on albino wistar rats. *International Journal of Pharma and Bio Science*, 2, 34–38.
- Singer A.J. and AB.. Dagum. (2008). Current Management of Acute Cutaneous Wound. *The New England Journal of Medicine*. 359:1037-46.
- Snyder M. & Linquist R. (2010). *Complementary & Alternative Therapies in Nursing*, Springer Publishing Company, New York, p. 421-424
- Sukasah L. Chaula. (2007). Penggunaan Silicone Gel Sheet pada Keloid dan Jaringan Parut Hipertrofik. <http://pusdiknakes.or.id/persinew/?show=detailnews&kode=972&tbl=artikel>. [15 Desember 2013].
- Sumantri I. 2007. Definisi Luka. <http://www.irmanthea.blogspot.com/2007/07/> [27 Juli 2013].
- Suratman, S.A., D. Gozali. (1996). Pengaruh Ekstrak Antanan Dalam Bentuk Salep, Krim dan Jelly Terhadap Penyembuhan Luka Bakar. *Cermin Dunia Kedokteran* No. 108.
- Syamsuhidayat, R. & Jong, W.D. (2005). *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi Dua. Penerbit EGC. Jakarta
- Tawi, M. 2008. Proses Penyembuhan Luka. <http://syehaceh.wordpress.com/2008/05/13/>. [10 Desember 2013]
- Thakur R, Jain N, Pathak R, and Sandhu SS. (2011). *Practice in Wound Healing Studies of Plants*. Hindawi Publishing Corporation, India.
- Vegad JL. (1995). *Textbook of Veterinary General Pathologi*. Vikas Publishing House PVT LTD: New Delhi.
- Wasiak, J., H. Cleland., F. Campbell. (2008). Dressings for Superficial and Partial Thickness Burns. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4: CD002106
- Wong, DL. (2001). *Wong's Essentials Pediatric Nursing*, 6th Ed, Donna L, Wong, 2001. *Buku Ajar Keperawatan Pediatrik: Wong*, Edisi Keenam, Agus Sukarna, 2009, EGC, Jakarta, Indonesia.
- World Wire Statistic Center. (2008). *Information Bulletin World of Fire Statistics Center*, October 2008(No. 24). Geneva.