

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kuncup Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)  
terhadap Peningkatan Ketebalan Epitelisasi Luka Insisi pada Tikus Putih  
(*Rattus novergicus*) Galur Wistar**

Arum Desi Pratiwi \*, Retty Ratnawati\*, Heri Kristianto\*\*

**ABSTRAK**

Luka insisi merupakan hasil dari prosedur invasif yang biasa dilakukan untuk prosedur pemeriksaan atau pengobatan suatu penyakit. Ekstrak kuncup bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) mengandung eugenol, vitamin A, C, dan E, tanin, saponin, dan senyawa flavonoid yang berperan dalam proses penyembuhan luka yang melibatkan proses epitelisasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh terhadap peningkatan ketebalan epitelisasi luka insisi pada tikus putih (*Rattus novergicus*) galur Wistar. Penelitian ini menggunakan desain *true experimental laboratory*. Pada 25 ekor tikus Wistar yang dibagi secara random dalam 5 kelompok diberi perlakuan dengan model insisi. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak kuncup bunga cengkeh dengan dosis 20 %, 40 %, dan 60 % dalam sediaan cair. Kelompok kontrol positif diberikan povidone iodine dan kelompok negatif diberikan normal saline. Ketebalan epitelisasi luka insisi pada hari ke-14 diamati dengan metode histologi. Analisis menggunakan uji *one way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji *post hoc* Tukey. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh dosis 60 % berpengaruh pada peningkatan ketebalan epitelisasi secara signifikan sebesar 105,18  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ) atau 2 kali lipat dibandingkan keempat kelompok lainnya. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak cengkeh konsentrasi 60 % meningkatkan ketebalan jaringan epitel dibandingkan dengan kelompok lainnya

Kata kunci : Ekstrak kuncup bunga cengkeh, Ketebalan epitel, Luka insisi.

**The Influence of Clove Bud Extract (*Syzygium aromaticum*) on Epithelization Thickness of  
Incisions Wound in the White Rat (*Rattus novergicus*) Wistar Strain**

**Abstract**

Insision wound is the result of invasive procedure due to examination or treatment procedures of a disease. The extract of clove bud (*Syzygium aromaticum*) contains eugenol, vitamins A, C, and E, tannins, saponins, and flavonoids that plays a role in wound healing process that involves the epithelization. This research aimed was to know the influence of clove bud extract to increase the thickness of wound incision epithelization on the white rat (*Rattus novergicus*) Wistar strain. This research was a true experimental research laboratory. The twenty five of Wistar rats were divided into 5 random groups with insicion wound model. The treatment groups were treated with clove bud extract with concentration of 20 %, 40 %, and 60 %. Positive control group was administered with povidone iodine and negative control was administered with normal saline. The thickness of wound incision epithelization on the 14<sup>th</sup> days was analyzed by histology method. The data were analyzed with one way ANOVA and Tukey's post hoc test. The results showed that 60 % of clove bud extract can increase significantly the thickness of the wound incision epithelization up to 105,18  $\mu\text{m}$  or 2 fold compared to four other groups ( $p < 0.05$ ). This research concluded that 60 % of clove bud extract can increase the epithelization of the wound incision than other groups.

Keywords : Clove bud extract, Epithelization thickness, Insicion wound.

\* Program Studi Pendidikan Dokter FKUB

\*\* Program Studi Ilmu Keperawatan FKUB

## PENDAHULUAN

Pembedahan adalah suatu prosedur medis yang bersifat invasif yang berfungsi sebagai pengobatan suatu penyakit atau untuk penegakan diagnostik dan tindakan ini akan berakibat pada adanya luka insisi pada seseorang.<sup>1</sup> Diperkirakan di seluruh dunia angka pembedahan pada tahun 2012 mencapai 122 juta dan akan meningkat terus menerus hingga diperkirakan mencapai angka 144 juta pada tahun 2017, dan 80% diantaranya menimbulkan luka insisi.<sup>2</sup> Di Amerika dilaporkan antara tahun 1998-2005 angka pembedahan pada anak berkisar pada angka 1,9 juta.<sup>3</sup> Di Indonesia sendiri Rumah Sakit Prikasih pada 2007 melaporkan bahwa dalam periode Januari–Desember telah melaksanakan tindakan bedah pada anak 0-12 tahun sebanyak 305 kasus dari keseluruhan kasus bedah 1312 kasus.<sup>4</sup> Tingginya angka pembedahan yang berakhir dengan adanya luka insisi menunjukkan betapa pentingnya perawatan yang harus diberikan guna mengoptimalkan penyembuhan pada luka insisi ini.

Perawatan luka sekarang ini banyak menggunakan normal saline dan povidone iodine. Dilaporkan bahwa semua perawat (100 %) menggunakan povidone iodine untuk antimikrobal pada perawatan luka akut yang di dalamnya juga termasuk luka insisi jahit dan 73 % untuk luka kronis.<sup>5</sup> Namun perlu diketahui bahwa normal saline tidak dapat membersihkan jaringan nekrosis seefektif cairan pembersih luka lainnya. Selain normal saline ternyata povidone iodine dapat berdampak negatif pada penyembuhan luka. povidone iodine dapat menjadi toksik pada sel sehat, dapat merusak jaringan granulasi sehingga dapat memperlambat penyembuhan luka, dan menyebabkan iritasi pada kulit di sekitar luka.<sup>6</sup> Oleh karena terdapat beberapa sisi negatif dari penggunaan metode ini maka diperlukan bahan alternatif dan metode

perawatan lain yang dapat memaksimalkan hasil dari perawatan luka ini.

Beberapa zat yang dapat digunakan sebagai antimikrobal dan berguna untuk mempercepat proses penyembuhan luka adalah eugenol. Di Indonesia, terdapat satu tumbuhan herbal dengan kandungan eugenol yang tertinggi yakni cengkeh.<sup>7,8,9,10</sup> Cengkeh di Indonesia lebih banyak digunakan sebagai bahan campuran rokok dan penggunaannya sebagai minyak. Selain itu, di bidang farmasi penggunaan cengkeh masih terbatas pada kemampuannya sebagai analgesik lokal, sedangkan dalam cengkeh masih terdapat banyak kandungan yang berpotensi sebagai penyembuhan luka.<sup>11</sup>

Cengkeh memiliki kandungan eugenol yang tinggi yakni 85-89 % dari minyak atsirinya. Fungsi dari eugenol sendiri adalah sebagai agen anti mikroba. Karakteristik eugenol yang terpenting sebagai mikroba yaitu sifat hydrophobicity. Sifat ini mampu masuk ke dalam lipopolisakarida yang terdapat dalam membran sel bakteri dan merusak struktur selnya.<sup>11</sup> Selain eugenol terdapat juga vitamin A, C, dan saponin pada cengkeh yang dapat meningkatkan epitelisasi.<sup>7,8,9,10</sup>

## BAHAN DAN METODE

### Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *true-experimental laboratory* dengan metode *randomized posttest only controlled group* pada 25 tikus putih yang dibagi ke dalam 5 kelompok. Tiga kelompok perlakuan terdiri dari kelompok ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %, 40 %, dan 60 %, serta 2 kelompok kontrol yakni kelompok povidone iodine dan normal saline.

### Pembuatan Luka Insisi

Dilakukan anestesi pada tempat insisi dengan lidocain 0,5 ml dalam 1 ml aquades

IM. Luka dibuat dengan menggunakan pisau bedah, berupa insisi dengan kedalaman mencapai subkutis sepanjang 4 cm. Luka kemudian disatukan dengan menggunakan *skin tape adhesive* sebanyak 4 strip kemudian ditutup dengan menggunakan *transparant film*.

### **Pembuatan Ekstrak Kuncup Bunga Cengkeh**

Ekstraksi kuncup bunga cengkeh dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Cengkeh kering sebanyak 100 g yang sudah dihaluskan, direndam dalam larutan etanol ±900 ml dan didiamkan semalam. Pengambilan ekstrak (lapisan atas yang tidak terdapat endapan) dapat dilakukan dengan kertas saring. Larutan ekstrak ini kemudian dimasukkan dalam labu evaporasi untuk kemudian dilakukan penguapan (pemisahan ekstrak dengan etanol) dengan evaporator rotary hingga etanol terpisah sempurna dari ekstrak.

Berdasarkan hasil uji eksplorasi setiap tikus untuk 1 kali perawatan membutuhkan 0,2 ml ekstrak. Jadi untuk 5 ekor tikus yang dirawat 5 kali sehari selama 14 hari membutuhkan 5 ml ekstrak.

- Konsentrasi 20 %. Dicampurkan 1 ml ekstrak cengkeh dengan 4 ml aquades.
- Konsentrasi 40 %. Dicampurkan 2 ml ekstrak cengkeh dengan 3 ml aquades
- Konsentrasi 60 %. Dicampurkan 3 ml ekstrak cengkeh dengan 2 ml aquades.

### **Identifikasi Ketebalan Epitelisasi**

Pengukuran ketebalan epitel dilakukan pada hari ke-14. Ketebalan epitel diukur dengan membuat preparat histologi jaringan kulit yang dipotong secara vertikal kemudian

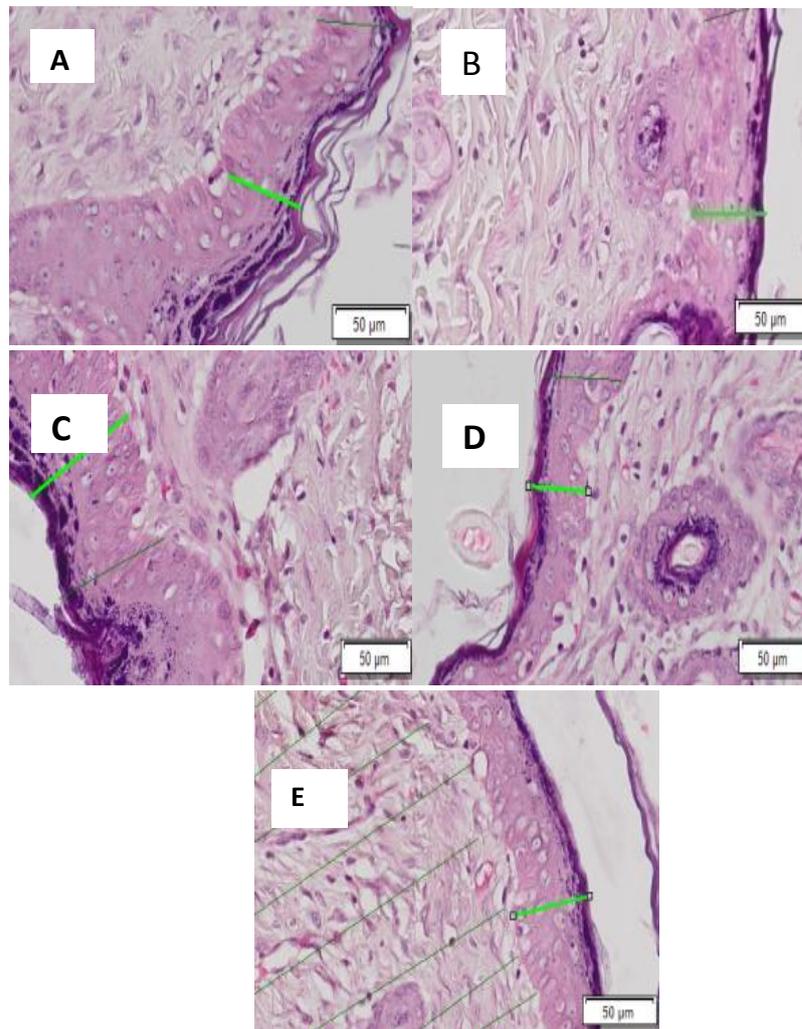
dilakukan pewarnaan hematoxylin eosin. Kemudian hasil pewarnaan dipindai terlebih dahulu dengan menggunakan mikroskop OLYMPUS seri XC 10 dan *software dotSlide*. Jaringan epitel adalah jaringan yang mempunyai susunan yang rapat, dan terletak atau bertempat di atas membran basalis (*stratum basale*). Pengamatan ketebalan epitel menggunakan mikroskop perbesaran 100x. Ketebalan lapisan epitel diukur menggunakan micrometer, dari lapisan *stratum korneum* sampai dengan *stratum basale*.<sup>12</sup>

### **Analisis Data**

Untuk mengetahui adanya pengaruh yang signifikan pada pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh menggunakan *one way ANOVA* dengan nilai kepercayaan 95 % dan  $\alpha = 0,05$ . Setelah dilakukan uji *one way ANOVA* untuk mengetahui kelompok tertentu yang memberikan pengaruh signifikan dilakukan *post hoc test* dengan  $p < 0,05$ .

### **HASIL**

Penelitian ini dilakukan mulai 14 Februari 2014-7 Maret 2014 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Setelah penelitian selesai kemudian dilakukan pengukuran ketebalan epitel seperti yang tampak pada Gambar 1.



Gambar 1. Ketebalan epitelisasi luka insisi pada tikus putih yang diamati pada kelompok perlakuan dan control (100x). Keterangan: **A.** Kelompok ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %; **B.** Kelompok ekstrak kuncup bunga cengkeh 40 %; **C.** Kelompok ekstrak kuncup bunga cengkeh 60 %; **D.** kelompok povidone iodine; **E.** kelompok normal saline.

Pada penelitian ini dilakukan pengujian pengaruh pemberian ekstrak cengkeh sediaan cair dengan dosis 15 %, 30 %, 45 % terhadap ketebalan epitel setelah

perawatan luka bakar. Tabel 1 menampilkan data yang menunjukkan adanya perbedaan ketebalan epitel pada tiap-tiap kelompok perlakuan dan kontrol.

Tabel 1. Rata- rata ketebalan epitel pada masing-masing perlakuan secara kuantitatif

Kelompok	Rata-rata tebal epitel (Tebal epitel $\pm$ SD) ( $\mu\text{m}$ )
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %	53,05 $\pm$ 5,21
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 40 %	55,05 $\pm$ 9,47
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 60 %	105,18 $\pm$ 27,72
Povidone iodine	50,39 $\pm$ 9,44
Normal saline	51,15 $\pm$ 13,52

Dari hasil kumulatif tersebut dapat diketahui bahwa kelompok cengkeh 60 % memiliki rata-rata ketebalan epitel yang tertinggi sebesar 51,15  $\mu\text{m}$ .

#### Analisis Data

Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan uji Shapiro-Wilk dan data dikatakan normal apabila nilai  $p > 0,05$  (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil uji normalitas

Kelompok	Uji Shapiro-Wilk
	P
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %	,794
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 40 %	,611
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 60 %	,890
Povidone iodine	1,000
Normal saline	,955

Sehingga dapat disimpulkan bahwa data setiap kelompok pada penelitian ini adalah normal. Sementara untuk uji homogenitas menggunakan *test of homogeneity of variance* didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,13 ( $p > 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa tebal epitel pada semua kelompok memiliki variasi yang sama (homogen).

Hasil uji *one way ANOVA* pada penelitian ini menunjukkan bahwa  $p = 0,00$  ( $p < 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh berpengaruh pada peningkatan ketebalan epitel. Sementara hasil analisis *post hoc test* dapat dilihat pada Tabel 3. Pada Tabel 3 tersebut kelima kelompok

terbagi pada dua baris subset, yakni subset 1 dan subset 2. Pada baris subset 1 terdapat kelompok povidone iodine, normal saline, ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %, dan ekstrak kuncup bunga cengkeh 40%. Sementara pada baris subset 2 hanya terdapat kelompok cengkeh 60 %. Dari hal ini dapat ditarik kesimpulan bahwa kelompok povidone iodine, normal saline, ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %, dan ekstrak kuncup bunga cengkeh 40 % tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada peningkatan ketebalan epitel, sedangkan kelompok ekstrak kuncup bunga cengkeh 60 % adalah satu-satunya kelompok yang

memberikan pengaruh yang signifikan pada peningkatan ketebalan epitelisasi.

Tabel 3. Homogeneous subsets

Kelompok	Subset for $\alpha$ 0,05	
	1	2
Povidone iodine	50,39	
Normal saline	51,15	
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 20 %	53,02	
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 40 %	55,05	
Ekstrak kuncup bunga cengkeh 60 %		105,18

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini hasil yang signifikan didapatkan dengan pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh. Ketebalan epitelisasi dapat menunjukkan adanya proses epitelisasi yang lebih cepat, penutupan luka yang lebih cepat serta singkatnya fase inflamasi sebelumnya.<sup>13</sup>

Adanya kandungan eugenol, vitamin A, vitamin C, vitamin E, tanin, dan saponin serta beberapa senyawa flavonoid pada kuncup bunga cengkeh dapat membantu dalam epitelisasi luka insisi. Eugenol pada cengkeh dikenal sebagai antiinflamasi. Senyawa ini bekerja dengan mempersingkat dan mengoptimalkan fase inflamasi pada masa penyembuhan luka. Pada fase inflamasi aktivitas yang paling menonjol adalah fagositosis dari bahan asing dan debris pada luka. Optimalisasi pada fase ini akan dapat mempercepat proses epitelisasi pada luka serta penutupan luka juga akan lebih cepat.<sup>13,14,15</sup>

Vitamin A, C, dan E yang terkandung dalam cengkeh mampu mempengaruhi proses penyembuhan luka. Pada proses penyembuhan luka, vitamin A berperan meningkatkan diferensiasi sel epitel, dan meningkatkan imunitas. Selain itu, vitamin A berperan mempercepat fase inflamasi ke fase proliferasi dengan meningkatkan monosit dan makrofag ke daerah luka

sehingga proses fagosit dapat segera terjadi dan terselesaikan. Peran vitamin C yang paling menonjol adalah merangsang pembentukan kolagen sehingga segera terjadi pembentukan jaringan epitel yang baru. Terakhir vitamin E berfungsi sebagai antioksidan yang akan mengurangi dan mencegah peroksidasi dari lemak.<sup>12,14</sup>

Tanin, saponin, dan senyawa flavonoid dikenal memiliki kinerja sebagai antioksidan dan antimikrobal. Tanin merupakan salah satu senyawa polifenol yang bekerja sebagai antioksidan seperti halnya senyawa flavonoid. Flavonoid dapat meningkatkan proses mitogenesis, interaksi sel serta adhesi molekul yang sangat berperan pada fase proliferasi dan epitelisasi terhadap proses penyembuhan jaringan luka. Selain itu, flavonoid dapat mencegah ataupun memperlama onset kematian sel terutama fibroblas yang berlebih bersamaan dengan peningkatan vaskularisasi pada luka sehingga dapat mengurangi peroksidasi lemak. Apabila fibroblast terlindung, maka fibroblast dapat banyak bermigrasi ke area luka dan dapat terjadi perlekatan antara kolagen dan fibroblast pada tepian luka sehingga epitel dapat menebal khususnya pada hari ke 7-14. Selain itu, flavonoid juga bertanggungjawab pada peningkatan kontraksi dan epitelisasi luka. Sementara saponin diketahui dapat membantu proses

penyembuhan luka sehubungan dengan sifat antioksidan dan antimikroba yang dimilikinya. Saponin terbukti mampu meningkatkan daya rentang, konten kolagen, dan proses epitelisasi.<sup>12,13,16</sup>

Hasil yang berbeda didapatkan pada perawatan luka dengan povidone iodine dan normal saline. Perawatan luka dengan menggunakan 2 bahan ini tidak memberikan hasil yang signifikan. Dari hasil rata-rata ketebalan epitelisasi 2 kelompok perlakuan ini memiliki nilai yang terendah. Adanya fenomena ini adalah akibat dari nilai kerugian yang terdapat pada povidone iodine dan normal saline.

Povidone iodine yang tidak dapat memilih hanya sel mikroba maka sel-sel sehatpun menjadi sasaran. Hal ini dapat berakibat pada terganggunya sintesis kolagen, menjadi bahan toksik pada fibroblas, dan dapat mengganggu migrasi sel-sel epitel. Povidone iodine juga dapat membuat rontok granulasi jaringan yang sudah mulai terbentuk pada luka dan mengurangi ikatan jaringan pada proses penyembuhan luka.<sup>17,18</sup> Terganggunya sintesis kolagen, keberadaan fibroblas, migrasi sel-sel epitel serta jaringan granulasi akan secara langsung berpengaruh pada penurunan epitelisasi yang akan berakibat pada tipisnya ketebalan epitelisasi atau bahkan tidak terjadinya epitelisasi sehingga luka gagal menutup.

Normal saline merupakan cairan irigasi yang banyak digunakan dalam perawatan luka. Pemilihan ini dikarenakan normal saline merupakan cairan isotonis tubuh yang relatif aman dan tidak menimbulkan reaksi alergi karena cairan ini merupakan cairan isotonis tubuh. Namun normal saline juga memiliki kelemahan yakni tidak dapat membersihkan kotoran, bakteri, debris, dan jaringan nekrotik pada luka sebersih cairan lainnya serta tidak mengandung nutrisi yang dapat membantu penyembuhan luka. Perlu diketahui juga bahwa pembukaan kontainer

normal saline yang telah lebih dari 24 jam dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri pada cairan ini. Hal ini didukung juga dengan beberapa hasil penelitian yang dilaporkan dalam jurnal *Primary Intention* bahwa luka yang dirawat dengan menggunakan normal saline memiliki waktu penyembuhan yang lebih lama serta jumlah infeksi yang lebih banyak.<sup>6,18</sup>

Perawatan luka dengan modifikasi ekstrak kuncup bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) ini juga telah menerapkan teori keperawatan Florence Nightingale yang menekankan bahwa kesembuhan dan kesehatan pasien sangat bergantung pada lingkungan. Dalam teori ini juga dikemukakan bahwa perawat dapat mengubah/memanipulasi lingkungan pasien sehingga kesembuhan pasien dapat tercapai dengan optimal. Dalam kasus ini modifikasi lingkungan yang dilakukan adalah modifikasi lingkungan luka dengan pemberian nutrisi yang dibutuhkan untuk optimalisasi penyembuhan luka insisi. Modifikasi lingkungan ini dilakukan secara topikal pada luka insisi bukan secara oral untuk mengasup nutrisi yang dibutuhkan. Berbeda halnya dengan perawatan luka dengan menggunakan povidone iodine dan normal saline, perawatan luka dengan modifikasi ini tidak memberikan dukungan nutrisi yang dibutuhkan untuk kesembuhan luka secara optimal. Hal ini disebabkan karena beberapa kerugian yang dimiliki oleh povidone iodine dan normal saline dalam hal perawatan luka sebelumnya.<sup>19,20</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan data dan hasil uji statistik yang telah dipaparkan pada bab sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa:

1. erawatan luka dengan menggunakan povidone iodine dan normal saline tidak

memberikan hasil yang signifikan pada peningkatan ketebalan epitelisasi luka insisi dan memiliki rata-rata ketebalan yang terendah.

2. erawatan luka dengan menggunakan ekstrak kuncup bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) konsentrasi 20 %, 40 %, dan 60 % sediaan cair, terbukti memberikan hasil yang signifikan pada ketebalan jaringan epitel.
3. ika dibandingkan antara 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dapat ditarik kesimpulan bahwa perawatan dengan ekstrak cengkeh 60 % dapat memberikan hasil yang signifikan. Ketebalan jaringan epitel dengan pemberian ekstrak cengkeh 60 % adalah sebesar 105,18  $\mu\text{m}$ , ketebalan ini dapat dikatakan 2 kali lipat dibandingkan dengan kelompok lainnya.

#### SARAN

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan kisaran dosis yang lebih luas untuk memperoleh hasil yang lebih bervariasi. Serta untuk meneliti efek toksik yang mungkin ditimbulkan dari pemberian ekstrak kuncup bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*) ini.
2. Diperlukan metode pemberian ekstrak yang sesuai dengan tren perawatan luka pada saat ini, yakni perawatan luka dengan basis pelembab (*moisture*).

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Bakkara CJ. Pengaruh Perawatan Luka Bersih Menggunakan Sodium Clorida 0,9 % dan Povidine Iodine 10 % terhadap Penyembuhan Luka Post Appendiktomi di RSUD Kota Tanjung Pinang Kepulauan Riau. Skripsi. Tidak diterbitkan. Medan: Fakultas Keperawatan Universitas Sumatera Utara. 2012.
2. Driscoll, P. Projected Global Wound Prevalence by Wound Types. (Online). 2013. Diakses 9 Oktober 2013 pukul 19.17 WIB. <http://mediligence.com/2013/02/17/projected-global-wound-prevalence-by-wound/-types/>.
3. Anna LK. Usai Operasi, Banyak Benda Tertinggal di Perut. (Online). 2010. Diakses 10 Oktober 2013 pukul 03.31 WIB. <http://health.kompas.com/read/2010/11/17/10564617/Usai.Operasi..Banyak.Benda.Tertinggal.di.Perut>.
4. Laharti SY. Hubungan Tingkat Pengetahuan Orang Tua tentang Kesiapan Operasi pada Anak Usia 0-12 Tahun dengan Tingkat Kecemasan di Rumah Sakit Prikasih Jakarta. Laporan Hasil Penelitian. Tidak diterbitkan. Jakarta: Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran. 2009.
5. Sinaga MS. Penggunaan Bahan pada Perawatan Luka di RSUD Dr. Djasamen Saragih Pematang Siantar. *Jurnal Keperawatan Klinis*. 2012; 2(1).
6. Gabbriel A. Wound Irrigation. (Online). 2013. Diakses 10 Oktober 2013 pada 18.48 WIB. <http://emedicine.medscape.com/article/1895071-overview>.
7. Bhowmik D, Kumar KPS, Yadav A, Srivastava S, Paswan S & Dutta AS. Recent Trends in Indian Traditional Herbs *Syzygium aromaticum* and its Health Benefits. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2012; 1(1):13-23.
8. Milind P & Deepa K. Clove: A Champion Spice. *International Journal of Reserach in Ayurveda & Pharmacy*. 2011; 2(1):47-54.
9. Kumar S, Saikishore, Patil MB & Shashikant P. Evaluation of Flower

- Buds of *Syzygium aromaticum* for Antimicrobial and Wound Healing Activity in Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012; 4(1):1746-1750.
10. Nurdjannah N. Diversifikasi Penggunaan Cengkeh. *Perspektif*. 2004; 3(2):61-70.
  11. Towaha J. *Manfaat Eugenol Cengkeh dalam berbagai Industri di Indonesia*. Sukabumi: Balai Penelitian Tanaman Industri dan Penyegar. 2012.
  12. Trisnaningtyas MN. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) Topikal terhadap Peningkatan Ketebalan Epitel Luka Bakar Derajat II A pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2013.
  13. Nugroho Y. Efek Aplikasi Gel Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap Re-epitelisasi pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva (Kajian pada *Rattus norvegicus*). Skripsi. Tidak diterbitkan. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. 2013.
  14. Arun M, Satish S & Anima P. Herbal Boons for Wounds. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013; 5(2): 1-12.
  15. Tsala DE, Amadou D & Habtemariam S. Natural Wound Healing and Bioactive Natural Products. *Phytopharmacology*. 2013; 4(3):532-560.
  16. Tiwari R, Chakraborty S & Dhama K. Miracle of Herbs in Antibiotic Resistant Wounds and Skin Infections: Treasure of Nature—A Review/Perspective. *Pharma Science Monitor*. 2013; 4(4):214-248.
  17. Sibbald RG, Leaoer DJ, Queen D. Iodine Made Easy. *Wounds International*. 2011; 2(2).
  18. Angel D, Moray P, Storer J & Mwipatayi P. The Great Debate Over Iodine in Wound Care Continues: a Review of the Literature. *Wound Practice and Research*. 2008; 16(1):6-21.
  19. Potter & Perry. *Fundamental Keperawatan*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2006.
  20. Gonzalo A. Theoretical Foundations of Nursing. (Online). 2011. Diakses 27 November 2014 pada 12.00 WIB. <http://nursingtheories.weebly.com/florence-nightingale.html>.