

Pengaruh Gel Ekstrak dan Serbuk Mentimun (*Cucumis sativus*) terhadap Angiogenesis pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar

(The Effect of Cucumber (*Cucumis sativus*) Gel Extract and Powder on Angiogenesis of the IIB Degree-Burn Wound Healing in Wistar Rat)

Ardhina Mahadica Nugroho, Ulfa Elfiah, Rena Normasari
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail: ardhinaaa@gmail.com

Abstract

Burns is a serious global health problem. Annually, 265.000 dead occurred because of burns. Local burns wound treatment ideally uses material that can act as antimicrobial and antiinflammation, as well conditions moist environment. Cucumber contains flavonoid and saponin that enhance Vascular Endothelial Growth Factor that can increase angiogenesis. The purpose of this research was to investigate the effect of cucumber extract gel and cucumber powder gel on number of vascular lumen angiogenesis of IIB-burn wound healing in wistar rat. This research was true experimental laboratories with post test control only design by using wistar rats and divided into 8 groups. Rats were burns-induced and then terminated on the 3rd and the 10th day, each group consist of negative control group (normal saline), positive control group (gentamycin eye ointment), treatment group 1 (cucumber extract gel), treatment group 2 (cucumber powder gel). Data analysis using One Way ANOVA test for the 3rd day and the 10th day on vascular lumen number showed 0,031 and 0,036 ($p < 0,05$) significance respectively. In conclusion, there was significant difference for cucumber extract gel and cucumber powder gel towards vascular lumen number in IIB-burns wound healing in wistar rat.

Keywords: Burns, wound healing, angiogenesis, cucumber (*Cucumis sativus*)

Abstrak

Luka bakar merupakan masalah kesehatan yang terjadi secara global. Setiap tahun terdapat 265.000 kematian akibat luka bakar. Perawatan lokal luka bakar idealnya menggunakan bahan yang bertindak sebagai antimikroba dan antiinflamasi, serta memberikan suasana *moist*. Mentimun mengandung flavonoid dan saponin yang dapat meningkatkan kerja *Vascular Endothelial Growth Factor* sehingga dapat meningkatkan angiogenesis. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB. Desain penelitian yang digunakan *true experimental laboratories* dengan rancangan *post test control only* yang terbagi menjadi 8 kelompok. Tikus diberi luka bakar kemudian diterminasi pada hari ke-3 dan ke-10, dengan masing-masing kelompok terdiri dari kontrol negatif (normal salin), kontrol positif (gentamisin salep mata), perlakuan 1 (gel ekstrak mentimun), dan perlakuan 2 (gel serbuk mentimun). Hasil uji *One Way Anova* jumlah lumen pembuluh darah pada hari ke-3 dan ke-10 didapatkan signifikansi masing-masing 0,031 dan 0,036 ($p < 0,05$). Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada pemberian gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada proses penyembuhan luka bakar derajat IIB pada tikus wistar.

Kata kunci: Luka bakar, penyembuhan luka, angiogenesis, mentimun (*Cucumis sativus*)

Pendahuluan

Luka bakar adalah kondisi atau keadaan terjadinya luka akibat terbakar yang bisa disebabkan oleh panas yang tinggi, senyawa kimia, listrik dan pemajanan (*exposure*) berlebihan oleh sinar matahari. Selain itu juga bisa diakibatkan oleh uap atau cairan panas serta cedera lepuh [1].

Menurut WHO luka bakar merupakan masalah kesehatan yang terjadi secara global. Berdasarkan data terakhir diperkirakan sekitar 265.000 kematian terjadi setiap tahun. Lebih dari 96% kasus luka bakar terjadi di negara-negara berkembang dengan pendapatan rendah hingga menengah. Angka kematian tertinggi akibat luka bakar ditempati oleh Asia Tenggara (11,6 kematian per 100.000 populasi per tahun), kemudian diikuti oleh Mediterania Timur (6,4 kematian per 100.000 populasi per tahun) dan Afrika (6,1 kematian per 100.000 populasi per tahun) [2]. Di Indonesia angka kematian akibat luka bakar masih tinggi sekitar 40%, terutama diakibatkan oleh luka bakar berat. Di Unit Luka Bakar RSCM dari Januari 2011-Desember 2012, terdapat 275 pasien luka bakar dan 203 diantaranya adalah dewasa [3].

Penyebab luka bakar yang paling sering adalah terbakar api langsung yang dapat dipicu atau diperparah dengan cairan yang mudah terbakar contohnya bensin, gas kompor rumah tangga, cairan dari tabung pemantik api, sehingga menyebabkan luka bakar pada seluruh atau sebagian tebal kulit. Pada anak-anak luka bakar yang terjadi sebagian besar (60%) disebabkan oleh air panas yang terjadi akibat kecelakaan rumah tangga dan umumnya merupakan luka bakar superfisial tetapi dapat juga mengenai seluruh ketebalan kulit.

Penyembuhan luka adalah suatu proses kompleks yang melibatkan banyak sel. Proses tersebut dikatakan kompleks karena terdiri atas beberapa fase yaitu fase koagulasi, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling [4]. Salah satu proses penting dalam penyembuhan luka adalah angiogenesis. Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Sel endotel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah merupakan sel-sel target regulator angiogenik. Sel endotel yang terangsang akan memproduksi *matrix metalloproteinases* yang mendegradasi *basement membrane* dan *extracellular matrix* (ECM), menstimulasi migrasi dan proliferasi sel endotel, mensekresi dan diferensiasi kolagen

yang menghasilkan pembentukan tunas dan akhirnya terjadilah pembentukan pembuluh darah baru [5,6].

Penanganan dan perawatan luka bakar sampai saat ini masih memerlukan perawatan yang kompleks dan masih merupakan tantangan bagi kita. Apabila masalah akut telah tertangani, perawatan selanjutnya memerlukan preparasi *bed* luka yang cukup lama untuk sembuh dan modalitas yang tersedia untuk mempreparasi *bed* luka hingga saat ini masih belum memuaskan [7].

Perawatan luka termasuk didalamnya perawatan luka bakar dilakukan dengan tujuan mencegah berlangsungnya degradasi luka dengan mengupayakan suasana kondusif untuk proses penyembuhan. Perawatan luka tertutup diyakini merupakan cara terbaik karena akan mencegah penguapan. Perawatan *moist (moist dressing)* akan memfasilitasi proses penyembuhan. Suasana *moist* mempercepat proses re-epitelisasi, menstimulasi proliferasi dan migrasi sel epitel, memperbanyak aktivitas *growth factor* dan permukaan enzim proteolitik maupun membangun oksigen permukaan dan pengiriman nutrisi [8].

Mentimun memiliki sifat mendinginkan, menyembuhkan dan menenangkan kulit yang teriritasi. Kandungan flavonoid dan triterpen dalam mentimun dapat mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus dengan cara mempercepat proses epitelisasi dan kontraksi luka [9]. Ekstrak mentimun memiliki efektivitas dalam mempercepat penyembuhan luka bakar pada kornea *guinea pig* melalui penelitian yang telah dilakukan. Kandungan mentimun berupa asam laktat, asam glikolat, dan asam salisilat diduga sebagai komponen yang dapat memicu percepatan dalam kaskade penyembuhan luka bakar [10].

Kandungan mentimun yang diduga berpengaruh terhadap proses angiogenesis adalah flavonoid dan saponin. Mentimun mengandung senyawa flavonoid quercetin yang dapat merangsang *Hipoxia Inducible Factor-1* (HIF-1) yang kemudian menginduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga dapat mempercepat proses angiogenesis [11]. Sementara Saponin dapat menstimulasi angiogenesis dengan meningkatkan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) [12].

Berdasarkan hal tersebut, pemberian mentimun diharapkan dapat meningkatkan jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak

mentimun dan gel serbuk mentimun terhadap penyembuhan luka bakar derajat IIB pada tikus wistar.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober hingga Nopember 2015 dan telah mendapatkan perizinan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Desain penelitian yang digunakan *true experimental laboratories* dengan rancangan *post test control only* yang menggunakan 24 ekor tikus wistar jantan yang terbagi terbagi menjadi 8 kelompok. Tikus diberi luka bakar kemudian diterminasi pada hari ke-3 dan ke-10, dengan masing-masing kelompok terdiri dari kontrol negatif (normal salin), kontrol positif (gentamisin salep mata), perlakuan 1 (gel ekstrak mentimun), dan perlakuan 2 (gel serbuk mentimun).

Luka bakar derajat IIB (deep partial thickness) dibuat dengan cara menempelkan uang logam panas berbentuk lingkaran pada punggung tikus yang telah dicukur bulunya 24 jam sebelumnya. Panas diperoleh dengan cara memanaskan uang logam ke dalam dry oven dengan suhu 70° C selama lima menit kemudian ditempelkan pada kulit tikus bagian belakang selama 10 detik. Sebelumnya tikus dianestesi dengan menggunakan eter [13,14].

Bahan yang digunakan dalam pembuatan gel antara lain karbopol, trietanolamin, aquades, ekstrak mentimun, dan serbuk mentimun. Ekstrak mentimun 10% dibuat menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Buah mentimun dicuci dengan larutan garam dan dipotong tipis-tipis kemudian dikeringkan selama 2-3 hari, setelah kering diblender sehingga didapatkan serbuk mentimun. Serbuk yang didapat kemudian diayak agar homogen, kemudian serbuk dimaserasi dengan etanol 96% selama kurang lebih 48 jam dengan diaduk sesekali. Hasil maserasi dipisahkan dan disaring menggunakan kain dan dilanjutkan dengan menggunakan kertas saring. Hasil saringan ini kemudian dikumpulkan dan dievaporasi dengan menggunakan *rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kental [9].

Serbuk mentimun 10% dibuat dengan menggunakan blender. Buah mentimun dicuci dengan larutan garam, kemudian dibilas dengan air mengalir, dan dipotong kecil-kecil kemudian dihaluskan dengan blender. Hasil blenderan kemudian dimasukkan ke dalam *freeze dryer*

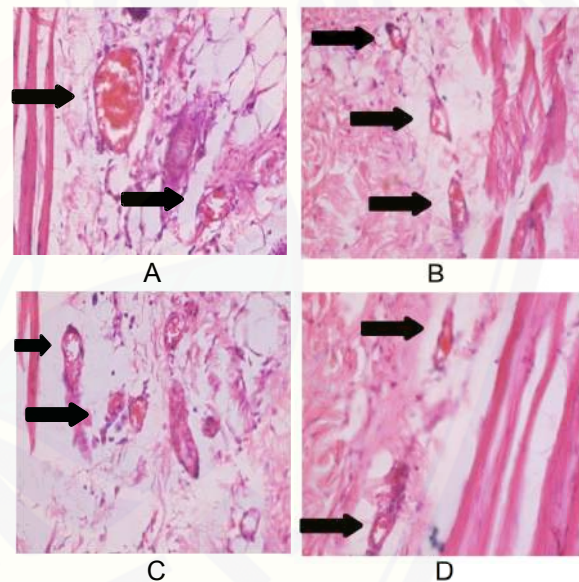
sehingga didapatkan serbuk. Kemudian serbuk diayak agar homogen.

Setelah dilakukan perawatan sesuai kelompok, kemudian tikus diterminasi pada hari ke-3 dan ke-10. Jaringan kulit dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% kemudian dibuat preparat histopatologi menggunakan pewarnaan hematoxilin & eosin (H&E). Lumen pembuluh darah dihitung menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 400 kali dengan 6 lapang pandang secara acak.

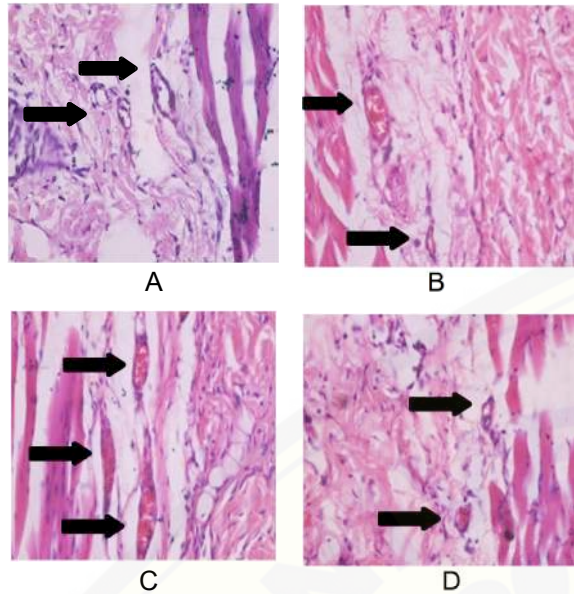
Analisis statistik pada penelitian ini menggunakan *Shapiro-wilk* untuk menguji normalitas data kemudian dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*.

Hasil Penelitian

Penghitungan jumlah lumen pembuluh darah dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali dengan 6 lapang pandang secara acak (Gambar 1 dan 2).



Gambar 1. Sediaan histopatologi kulit hari ke-3 diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x (A=Kelompok normal saline, B=Kelompok gel ekstrak mentimun, C=Kelompok gel serbuk mentimun, D=Kelompok gentamisin salep mata), lumen pembuluh darah ditunjukkan oleh tanda panah.



Gambar 2. Sediaan histopatologi kulit hari ke-10 diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x (A=Kelompok normal saline, B=Kelompok gel ekstrak mentimun, C=Kelompok gel serbuk mentimun, D=Kelompok gentamisin salep mata), lumen pembuluh darah ditunjukkan oleh tanda panah.

Rata-rata jumlah lumen pembuluh darah masing-masing kelompok pada hari ke-3 dan ke-10 dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata jumlah lumen pembuluh darah hari ke-3 dan ke-10

Penga- matan	Rata-rata ± SD			
	Kontrol negatif	Perla- kuan 1	Perla- kuan 2	Kontrol positif
Hari ke-3	3,99± 0,58	5,83±0, 36	6,19±0 ,23	4,19±0, 69
Hari ke-10	3,12± 0,12	4,05±0, 32	4,08±0 ,33	3,19±0, 73

Dalam proses penyembuhan, luka memerlukan pembuluh darah yang banyak untuk membantu mempercepat penyembuhan dengan meningkatkan sirkulasi oksigen dan perfusi jaringan. Pada Tabel 1 dapat dilihat rata-rata jumlah pembuluh darah pada hari ke-3 dan ke-10 dari yang tertinggi ke yang terendah berturut-turut adalah kelompok perlakuan gel serbuk mentimun, perlakuan gel ekstrak mentimun, kontrol positif, dan kontrol negatif.

Jumlah lumen pembuluh darah mengalami penurunan dari hari ke-3 menuju hari ke-10 pada masing-masing kelompok.

Berdasarkan hasil uji statistik *One Way ANOVA* rata-rata jumlah lumen pembuluh darah pada hari ke-3 dan ke-10 didapatkan signifikansi masing-masing 0,031 dan 0,036 ($p < 0,05$). Sehingga dapat diartikan bahwa terdapat perbedaan rata-rata jumlah lumen pembuluh darah yang signifikan antar kelompok penelitian.

Pembahasan

Pada penelitian ini diamati jumlah lumen pembuluh darah penyembuhan luka bakar pada fase inflamasi dan fase proliferasi. Pengamatan fase inflamasi diamati pada kelompok yang diterminasi hari ketiga. Pengamatan fase proliferasi diamati pada kelompok yang diterminasi hari kesepuluh.

Hasil penghitungan jumlah lumen pembuluh darah baik pada hari ketiga maupun hari kesepuluh pada kelompok kontrol negatif didapatkan rata-rata jumlah lumen pembuluh darah yang paling rendah. Hal ini kemungkinan terjadi karena normal saline hanya digunakan sebagai irigasi luka dan untuk membersihkan luka. Sedangkan pada proses penyembuhan luka bakar diperlukan kandungan yang dapat mengaktifasi sitokin-sitokin antiinflamasi yang dapat membantu pembentukan pembuluh darah baru sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka.

Gentamisin salep mata digunakan sebagai kontrol untuk mengetahui efektivitas gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun. Pada pemberian gentamisin salep mata didapatkan rata-rata jumlah lumen pembuluh darah lebih tinggi daripada kelompok yang diberikan normal saline, tetapi lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun. Gentamisin salep mata dapat membantu proses penyembuhan luka melalui efek antibakteri dan sediaan dalam bentuk salep membuat luka menjadi lembab sehingga bisa mengoptimalkan fase penyembuhan luka. Kondisi luka yang lembab akan merangsang pembentukan *growth factor* oleh makrofag diantaranya seperti *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *fibroblas growth factor (FGF)-2*, *angiopoietin-1* dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis [8]. Tetapi ternyata bila dibandingkan dengan gel ekstrak mentimun maupun gel serbuk mentimun terdapat

perbedaan secara signifikan, karena kedua gel tersebut memiliki komponen antiinflamasi yang berpengaruh langsung terhadap angiogenesis.

Jumlah lumen pembuluh darah paling tinggi didapatkan pada kelompok gel serbuk mentimun, tetapi bila dibandingkan dengan kelompok gel ekstrak mentimun secara statistik tidak signifikan. Hal yang membuat jumlah lumen pembuluh darah pada gel serbuk mentimun dan gel ekstrak mentimun lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif adalah karena mentimun memiliki beberapa kandungan, tetapi yang berperan dalam proses angiogenesis adalah flavonoid dan saponin.

Mentimun mengandung senyawa flavonoid kuersetin yang mempunyai sifat antioksidan yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Kuersetin juga memiliki antiinflamasi, sehingga sel-sel radang yang berada pada daerah yang mengalami kerusakan jaringan berkurang dan dapat mempercepat proses penyembuhan, selain itu juga mengaktifkan *Hipoxia Inducible Factor-1* (HIF-1) yang kemudian menginduksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga mempercepat proses angiogenesis [11].

Sementara saponin dapat menstimulasi angiogenesis dengan meningkatkan produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) [12]. VEGF merupakan mediator penting dalam pembentukan pembuluh darah. VEGF kemudian meningkatkan aktivitas enzim protease dan migrasi sel endotel. Enzim protease berperan dalam degradasi matrik ekstraseluler untuk percabangan pembuluh darah, setelah itu sel endotel bermigrasi ke matriks yang telah terdegradasi. Proses tersebut kemudian diikuti dengan proliferasi sel endotel yang distimulasi oleh faktor angiogenik. Sel-sel endotel kemudian membentuk lumen. Struktur pembuluh darah yang terhubung satu sama lain akan membentuk rangkaian pembuluh darah [15].

Faktor lain yang menyebabkan percepatan penyembuhan luka pada gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun adalah bentuk sediaannya berupa gel. Bentuk sediaan ini mampu menjaga kelembaban luka, sehingga sesuai dengan prinsip *moist wound healing*. Kondisi luka yang lembab akan merangsang pembentukan growth factor oleh makrofag diantaranya seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1* dan *thrombospondin* akan

menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis [8].

Jumlah lumen pembuluh darah pada kelompok yang diberi gel serbuk mentimun lebih tinggi dibandingkan kelompok yang diberi gel ekstrak mentimun, hal itu terjadi karena gel serbuk mentimun diduga mengandung bahan-bahan seperti vitamin C dan vitamin K yang juga membantu dalam proses penyembuhan luka. Vitamin C penting dalam sintesis kolagen. Tanpa vitamin C sintesis kolagen berhenti, kapiler darah baru rusak, dan mengalami perdarahan, serta penyembuhan luka terhenti [16]. Sedangkan vitamin K sebagai koagulan untuk mengurangi perdarahan dan mempercepat pembekuan [17]. Sementara gel ekstrak mentimun tidak mempunyai kandungan tersebut karena tidak larut dalam pelarut etanol. Oleh karena itu perlu dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui kandungan bahan aktif pada kedua gel tersebut.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan, diantaranya belum diketahui dosis ekstrak mentimun dan serbuk mentimun yang efektif untuk penyembuhan luka bakar sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan dosis bertingkat. Selain itu pengecatan dengan menggunakan H&E kurang sensitif karena kadang kala sulit membedakan antara lumen pembuluh darah dengan bentukan lain yang mirip lumen. Sehingga perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan pewarnaan yang lebih sensitif yaitu *Masson's trichrome* yang secara histologik kapiler pembuluh darah memperlihatkan warna kebiruan [8]. Kemudian perlu dilakukan penambahan waktu pengamatan pada fase inflamasi dan fase proliferasi sehingga dapat mengetahui kapan terjadi puncak jumlah lumen pembuluh darah dan kapan terjadi penurunan jumlah lumen pembuluh darah. Selain itu juga perlu ditambah kelompok yang diberikan basis gel saja sebagai kontrol negatif agar setara dengan perlakuan 1, perlakuan 2, dan kontrol positif.

Berdasarkan analisis statistik maupun gambaran histologis menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak mentimun dan gel serbuk mentimun pada luka bakar derajat IIB pada tikus wistar, mampu meningkatkan jumlah lumen pembuluh darah pada fase inflamasi dan mengurangi reaksi inflamasi.

Simpulan dan Saran

Dari hasil penelitian dan analisis data didapatkan kesimpulan bahwa gel ekstrak

mentimun dan gel serbuk mentimun terbukti berpengaruh secara signifikan terhadap jumlah lumen pembuluh darah pada penyembuhan luka bakar derajat IIB. Tetapi antara pemberian gel ekstrak mentimun dengan gel serbuk mentimun tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Saran untuk kedepannya masih diperlukan penelitian lebih lanjut menggunakan dosis bertingkat untuk mengetahui konsentrasi terbaik dan perlu dilakukan uji fitokimia untuk mengetahui kandungan aktif ekstrak mentimun maupun serbuk mentimun.

Daftar Pustaka

- [1] Hidayat AAA. Pengantar Ilmu Kesehatan Anak untuk Pendidikan Kebidanan. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
- [2] World Health Organization. Burns. [cited 2015 June 15]. Available from: <http://www.who.int/>
- [3] Martina NR, Wardhana A. Burn: Mortality Analysis of Adult Burn Patients. Jurnal Plastik Rekonstruksi. 2013; 2: 96-100.
- [4] Suriadi. *Perawatan Luka Edisi I*. Jakarta: Sagung Seto; 2004.
- [5] Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku Ajar Patologi Volume 1. Edisi 7. Jakarta: EGC; 2007.
- [6] Slevin M, Krupinski J, Badimon L. Controlling the Angiogenic Switch in Developing Atherosclerotic Plaques: Possible Targets for Therapeutic Intervention. Journal of Angiogenesis Research. 2009; 1(4): 1-10.
- [7] Noer MS. Penanganan Luka Bakar Akut. Surabaya: Airlangga University Press; 2006.
- [8] Hidayat TSN. Peran Topikal Ekstrak Gel Aloe Vera Pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dalam Pada Tikus. Surabaya: Departemen Ilmu Bedah Plastik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2013.
- [9] Patil MVK, Kandhare AD, Bhise SD. Pharmacological Evaluation of Ameliorative Effect of Aqueous Extract of *Cucumis sativus* L. Fruit Formulation on Wound Healing in Wistar Rats. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2011; 2(4): 207-213.
- [10] Uzodike EB, Onuoha IN. The Effect of Cucumber (*Cucumis sativus*) on Acid Induced Corneal Burn in Guinea Pigs. JNOA. 2009; 5: 3-7.
- [11] Jeon H, Kim H, Choi D, Kim D, Park SY, Kim YJ, Kim YM, Jung Y. Quercetin Activates an Angiogenic Pathway, Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1-Vascular Endothelial Growth Factor, by Inhibiting HIF-Prolyl Hydroxylase: a Structural Analysis of Quercetin for Inhibiting HIF Prolyl Hydroxylase. Mol Pharmacol. 2007; 71: 1676-1684
- [12] Majewska I, Gendaszewska-Darmach E. Proangiogenic Activity of Plant Extracts in Accelerating Wound Healing-a New Face of Old Phytomedicines. Biochimica Polonica. 2011; 58(4): 449-460.
- [13] Venter NG, Costa AMA, Marques RG. A New Model for Standardization of Experimental Burn Wounds. 2015; 41: 542 – 547.
- [14] Haghdoost F, Mahdavi MMB, Zandifar A, Sanei MH, Zolfaghari B, Javanmard SH. Pistacia atlantica Resin Has a Dose-Dependent Effect on Angiogenesis and Skin Burn Wound Healing in Rat. 2013; 1-8.
- [15] Frisca, Sardjono CT, Sandra F. Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis. JKM. 2009; Vol. 8 (2): 174-187.
- [16] Morison MJ. Seri Pedoman Praktis Manajemen Luka. Jakarta: EGC; 2003.
- [17] Lee JL, Hayes ER. Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan. Jakarta: EGC; 1996.