e-ISSN 2685-8894; p-ISSN 2460-9773
Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan Vol.11 No.2, November 2021

EFEKTIVITAS SALEP EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH(*Piper crocatum*) TERHADAP LUKA INSISI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Ratna Widyawati[1*], Retina Yunani[1], Ferrini Kasy[1], Junianto Wika Adi Pratama[1]
[1]Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
*Email : drhratnagrey@gmail.com

Abstract

This study aims to see the effectiveness of red betel leaf extract ointment against incision wounds in white rats. The tannin and saponin compounds found in red betel leaf extract function to stimulate the formation of collagen which plays a role in the wound healing process. This study used an experimental research method with the test materials being 21 male white rats (Rattus norvegicus), red betel leaf extract on wound adhesions, the total number of erythrocytes and hemoglobin in white rats due to incision wounds, divided into 3 treatment groups with 7 samples. The results of the mean value of wound attachment in the groups P0 18 ± 0.5, P1 8.5 ± 0.4 and P2 6.5 ± 0.0. The mean results of erythrocyte values in the P0 group were 6.16 ± 0.90a, P1 6.46 ± 0.45a, and P2 6.20 ± 0.63a. and the results of the mean hemoglobin values in the P0 group 11.8 ± 1.1a , P1 12.3 ± 0.7a , and P2 12.1 ± 1.2a . The results of the study showed that the administration of red betel leaf extract ointment (Piper crocatum) on wound attachment had a significant effect at a concentration of 45%, because it was believed that red betel leaf extract ointment could increase peristaltic movements. While the total number of erythrocytesand hemoglobin due to incision wounds in white rats (Rattus norvegicus) there was no significant difference.

***Key words** : Erythrocytes,Haemoglobin, Incision wound in white rat (Rattus norvegicus), Red betel leaf extract ointment, Wound attachment.*

PENDAHULUAN

Luka merupakan kerusakan fungsi jaringan dan struktur tubuh yang disebabkan karena trauma dan perubahan patologi baik fisik maupun kimiawi. Saat terjadi luka, makhluk hidup tersebut akan mengalami perubahan kondisi tertentu, seperti hilangnya keseluruhan atau sebagian fungsi organ, respon stres simpatis, kontaminasi bakteri dan kematian sel, pada dasarnya luka akut maupun luka kronik akan sembuh dengan sendirinya melalui proses alami yang terjadi didalam tubuh (Laumal, 2020).

Luka insisi dibuat dengan cara menginsisi kulit menggunakan instrumen tajam seperti *blade* atau pisau, luka tersebut akan menimbulkan masalah jika penanganannya kurang baik sehingga dapat menyebabkan luka kronis akibat tidak tercapainya proses penutupan luka yang sempurna (Widyawati dkk., 2019). Luka insisi dibuat dengan potongan bersih menggunakan instrumen tajam, luka insisi atau luka bedah operasi seringkali menimbulkan komplikasi infeksi dengan presentase 14%-16% (Suharto dan Etika, 2019). Luka insisi dapat terjadi karena disengaja, seperti luka operasi, dan luka tidak disengaja, seperti luka aksidental yang diakibatkan oleh benda tajam maupun tumpul.

Proses penyembuhan luka berlangsung dalam 3 fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi. Saat tubuh mengalami luka, maka serangan radikal bebas akan meningkat didalam tubuh, ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif ini memainkan peran penting dalam patofisiologi berbagai penyakit. Stres oksidatif yang terjadi pada sel darah merah (eritrosit) mengakibatkan kadar eritropoietin turun dan mengganggu sintesis hemoglobin. Stres oksidatif juga mengakibatkan integritas sel darah merah menjadi lemah sehingga sel darah merah menjadi sangat sensitif dan mudah lisis

(Lovita dkk., 2014). Menetralkan dan menangkal adanya radikal bebas maka dibutuhkan tanaman obat yang mengandung antioksidan, kandungan ini dapat ditemukan di dalam daun sirih merah (*Piper crocatum*) karena memiliki kandungan senyawa flavonoid dan polifenol sebagai antioksidan (Ramadhan dkk., 2019).

Secara fitokimia daun sirih merah mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, peptida dan minyak Atsiri, dimana senyawa aktif alkaloid dan flavonoid ini memiliki fungsi sebagai antiinflamasi yang efektif, senyawa tanin dan saponin berfungsi untuk memacu pembentukan kolagen yang berperan dalam proses penyembuhan luka, senyawa peptida sebagai antioksidan (Kendra dkk,. 2013). dan senyawa minyak atsiri yang terkandung memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membantu mencegah terjadinya infeksi pada luka. Senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirih merah ini dapat memberikan aktivitas antiiflamasi paling baik dengan dosis 50 mg/kg BB (Ulviani dkk., 2016).

Berdasarkan latar belakang di atas, dimana masyarakat sering menggunakan tanaman herbal dan tradisional sebagai salah satu alternatif dalam perawatan luka, serta masih sedikit yang meneliti tentang manfaat dari daun sirih merah, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) pada perlekatan luka, jumlah eritrosit dan hemoglobin akibat luka insisi pada tikus putih *(Rattus norvegicus).*

MATERI DAN METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2021 di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, di BPKI Ketintang, dan untuk pemeriksaan eritrosit dan hemoglobin dilakukan di Laboratorium Klinik Utama "PACAR", Kota Surabaya, Jawa Timur. Bahan dan alat penelitian ini adalah 21 ekor tikus putih *(Rattus norvegicus)* jantan, umur 2-3 bulan, berat 150 g, daun sirih merah, etanol 96%, ketamin, acepromacin, vaselin, kandang tikus, sekat kandang, tempat pakan dan minum tikus, scalpel, *blade*, spuit 3 ml, tabung EDTA, glove, masker, rotary evaporator, waterbath, botol, blender, container kecil, penggaris, spidol, kapas steril, tissue, gunting, kertas label, *cool box*.

Jenis Penelitian yang digunakan adalah penelitian ekperimental. Penelitian ini dilakukan dengan ekstrak daun sirih merah untuk melihat pengaruhnya terhadap perlekatan luka, jumlah total eritrositdan hemoglobin pada tikus putih akibat luka insisi, dengan menggunakan 21 ekor tikus putih dengan 3 kelompok perlakuan.

Prosedur Penelitian

Persiapan hewan coba

Penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar*, denganberat badan 150 g, umur 2-3 bulan, dan berkelamin jantan sebagai hewan coba. Hewan coba diadaptasikan selama 7 hari dan di tempatkan pada kandang yang dialasi sekam padi, diberi pakan pelet, dan minuman berupa air keran yang diberikan rutin yaitu pagi dan sore secara *ad libitum* (tak terbatas). Adaptasi dilakukan untuk meminimalisir efek stress pada hewan coba yang dapat berpengaruh pada metabolism.

Pembuatan Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum)*

Pembuatan Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dilakukan dengan metode esktraksi maserasi, sebanyak 100 g serbuk daun sirih merah, direndam dalam etanol 96% hingga volume 1000 ml, lalu dikocok selama 30 menit, dan didiamkan selama 24 jam sampai mengendap. Hasil rendaman ini dimasukan ke dalam labu evaporasi yang dipasang pada evaporator dan *water bath* yang di isi air hingga penuh. lalu semua alat dipasang, temasuk rotary evaporator dan pemanas *water bath* (diatur sampai 70-80^{o}C), disambung dengan aliran listrik. Kemudian ditunggu sampai larutan etanol berhenti menetes pada labu penampung (±1,5 sampai 2 jam untuk satu labu). Hasil yang akan diperoleh kira-kira sepertiga dari bahan alami kering. Selanjutnya hasil ekstraksi disimpan pada *freezer* dan dimasukan ke dalam botol (Negara dkk., 2014).

Pembuatan Salep Ekstrak Daun Sirih Merah

(*Piper crocatum)*

Dalam penelitian ini pembuatan salep ekstrak daun sirih merah, dilakukan dengan mencampur antara ekstrak daun sirih merah dengan vaselin. Konsentrasi yang digunakan yaitu 30% dengan perbandingan 15 mg ekstrak daun sirih merah dicampur 50 mg vaselin, dan 45% dengan perbandingan 22,5 mg ekstrak daun sirih merah dicampur 50 mg vaselin. Penggunaan vaselin 50 mg sudah mampu menutupi luka dengan panjang 3 cm (Negara dkk., 2014).

Pembuatan Luka Insisi

Dalam pembuatan luka insisi, perlu menentukan lokasi dibagian sepertiga bagian tubuh tikus putih. Setelah itu, tikus di anastesi dengan menginjeksikan ketamin dengan dosis 50 mg/kg BB dan acepromacin dengan dosis 2,5 mg/kg BB diinjeksikan secara intraperitoneal. Selanjutnya, lakukan pemotongan bulu di sekitar punggung tikus putih hingga tidak terdapat bulu pada kulit, menggunakan gunting agar perlakuan insisi pada hewan coba lebih mudah. Sebelum tikus putih di insisi, lakukan desinfeksi menggunakan air hangat, luka insisi dibuat secara memanjang dengan panjang 3 cm dan kedalaman 3 mm menggunakan pisau bedah, yang dibuat secara bergantian pada setiap ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Perlekatan Luka

Hasil pengamatan perlekatan luka pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kontrol P0 dan kelompok P1,P2 menggunakan salep ekstrak daun sirih merah. Pengamatan dilakukan pada setiap perlakuan dengan metode scoring terhadap semua tikus putih. Kondisi luka diamati pada hari ke-10 dengan memperhatikan parameter perlekatan pada luka.

Sampel Darah

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) diadaptasi selama 7 hari, dengan diberikan pakan standar serta minum ad libitum, pada hari ke 1-10, tikus putih (*Rattus norvegicus*) di berikan perlakuan terhadap kontrol P0 dan kelompok P1,P2 dan diberikan salep ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan cara dioleskan pada luka insisi. Selanjutnya, pada hari ke 10 dilakukan pengambilan sampel darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan masing-masing darah sebanyak 2 ml, dan di simpan dalam tabung EDTA.

Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dalam penelitian ini yaitu menggunakan tikus putih *(Rattus norvegicus)* jantan sebanyak 21 tikus dengan pembagian 7 ekor tikus per kelompok dan besar sampel penelitian dibagi menjadi 3 kelompok, pengambilan sampel darah tikusputih *(Rattus norvegicus)* di ambil di jantung tikus putih *(Rattus norvegicus).* Darah yang keluar ditampung dalam tabung EDTA kira-kira sebanyak 2 ml, kemudian tabung dikocok membentuk angka delapan untuk menghomogenkan darah dan cairan antikoagulan yang ada dalam tabung supaya darah tidak membeku. Darah yang sudah berada di dalam tabung EDTA lalu dimasukan ke dalam *cool box* untuk di antar ke laboratorium PACAR, untuk melakukan pemeriksaan total eritrosit dan hemoglobin pada darah tikus putih *(Rattus norvegicus).*

Analisis Data

Data hasil pemeriksaan perlekatan luka dianalisis dengan Uji Kruskal-Wallis dengan signifikansi 5%, untuk total jumlah eritrosit dan hemoglobin pada tikus putih *(Rattus norvegicus)* dianalisis dengan uji Analisis of Varian (ANOVA) dengan signifikansi 5%.

HASIL

Tabel 1. Nilai rata-rata perlekatan luka pada tikus putih jantan menggunakan uji Kruskal-Wallis

Perlakuan	Mean ± SD
P0 Kontrol	18 ± 0.5
P1 (salep ekstrak daun sirih merah 30%)	8.5 ± 0.4

P2 (salep ekstrak daun sirih merah 45%)	6.5 ± 0.0

Ket : semakin rendah nilai Mean Rank maka semakin tinggi nilai perlekatan luka

Nilai rata-rata perlekatan luka tertinggi terdapat pada tikus dengan tanpa perlakuan P0 yaitu 18.00 dan rata-rata nilai perlekatan luka terendah terdapat pada tikus dengan perlakuan P2 yaitu 6.50. Hasil ini di dukung Uji Kruskal-Wallis dengan dengan nilai asymp sig .000 signifikansi 5% (P<0.05). sehingga dapat dikatakan terdapat pengaruh nyata salep ekstrak daun sirih merah terhadap nilai perlekatan luka

Tabel 2. Nilai rata-rata eritrosit pada tikus putih jantan menggunakan uji Analisis of Varian (ANOVA)

Perlakuan	**Rata-rata ± SD**
P0 Kontrol	6.16 ± 0.90[a]
P1 (salep ekstrak daun sirih merah 30%)	6.46 ± 0.45[a]
P2 (salep ekstrak daun sirih merah 45%)	6.20 ± 0.63[a]

Nilai rata-rata eritrosit tertinggi terdapat pada tikus dengan perlakuan P1 yaitu 6.46 dan nilai rata- rata eritrosit terendah terdapat pada tanpa perlakuan P0 yaitu 6.16. Hasil ini didukung uji Analisis of Varian (ANOVA) dengan nilai sig. .731 (0,731) signifikansi 5%(P>0,05), sehingga dapat dikatakan pemberian salep ekstrak daun sirih merah pada nilai eritrosit tidak berbeda nyata.

Tabel 3. Nilai rata-rata hemoglobin pada tikus putih jantan menggunakan uji Analisis of Varian (ANOVA)

Perlakuan	**Rata-rata ± SD**
P0 Kontrol	11.8 ± 1.1[a]
P1 (salep ekstrak daun sirih merah 30%)	12.3 ± 0.7[a]
P2 (salep ekstrak daun sirih merah 45%)	12.1 ± 1.2[a]

Nilai rata-rata Hemoglobin tertinggi terdapat pada tikus dengan perlakuan P1 yaitu 12.3 dan nilai rata- rata Hemoglobin terendah terdapat pada tanpaperlakuan P0 yaitu 11.8. Hasil ini di dukung uji Analisis of Varian (ANOVA) dengan nilai sig. .670 (0,670) signifikansi 5% (P>0,05), sehingga dapat dikatakanpemberian salep ekstrak daun sirih merah pada nilai eritrosit tidak berbeda nyata.

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka secara fisiologis, dapat memperbaiki jaringan kulit yang rusak pada tubuh (Arisanty, 2013). Penyembuhan luka adalah serangkaian proses biologis yang berfungsi untuk meningkatkan ataupun menggantikan jaringan yang mati/rusak dengan jaringan yang baru serta jaringan regenarasi (Kartika, 2015). Proses ini berfungsi untuk menghindari terjadinya infeksi. Penyembuhan luka ini terdiri dari tiga tahap, yaitu tahap inflamasi, tahap proliferasi dan tahap maturase (Arisanty, 2013).

Perlekatan Luka

Penyembuhan luka yang tertunda pada tahap inflamasi dapat terjadi dalam kurun waktu yang Panjang (Fithriyah dkk., 2013). Di bagian ini peneliti membahas aspek yang diamati secara makroskopis dari proses penyembuhan Luka sayatan selama peradangan. Menurut Nugraha (2016), ketika terjadi cedera, Vasokonstriksi terjadi di arteri dan kapiler untuk membantu menghentikan pendarahan. Proses ini terdiri dari adrenalin, norepinefrin dan Prostaglandin dilepaskan oleh sel yang rusak. Pembuluh darah vaskular rileks 10 sampai 15 menit setelah cedera. Vasodilatasi terdiri dari histamin, serotonin, prostaglandin, Dan kinin, zat ini menyebabkan peningkatan aliran darah di area tersebut merusak dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Aliran darah meningkat menuju ke area luka menyebabkan area luka tampak merah dan hangat.

Dari hasil penelitian ini, tampak pemberian salep ekstrak daun sirih merah pada masing-masing konsentrasi mampu

mempengaruhi proliferasi sel akibat adanya bahan aktif yang terkandung dalam salep ekstrak daun sirih merah. Kelompok senyawa flavonoid, saponin, tannin, alkaloid dan minyak atsiri memiliki daya antioksidan dan kemampuan untuk menangkal radikal bebas. Flavonoid tersebut akan berinteraksi dengan biomembran untuk melindungi sel dari aktivitas radikal bebas. Flavonoid dapat mencegah kerusakan sel dari radikal bebas dengan cara mengoksidasinya menjadi molekul yang lebih stabil. Flavonoid umumnya bersifat toksik pada *immortalized cells*, tetapi tidak toksik pada sel normal. Hal ini dikarenakan flavonoid menghambat protein membranal tyrosine kinase sehingga dapat meregulasi proliferasi sel dengan baik. Disisi yang lain, antioksidan mampu memblokir inisiasi dari susunan radikal bebas sehingga growth factor dapat memicu proliferasi sel fibroblast.

Senyawa flavonoid juga memiliki peran sebagai stimulan dengan mempercepat aktivitas Transforming Growth Factor-β sehingga dapat meningkatkan proliferasi sel fibroblas. Aktivitas antioksidan dari flavonoid juga dapat menstabilkan komponen radikal bebas sehingga aktivasi radikal bebas dapat dihambat, adanya senyawa saponin juga memacu vascular endothelial growth factor (VEGF) sehingga jumlah makrofag meningkat bermigrasi ke area luka, meningkatkan sel fibrolast di jaringan luka. Senyawa alkaloid yang terkandung juga berfungsi sebagai antibakteri. Senyawa tannin juga berfungsi sebagai antioksidan, antibakteri dan menghentikan pendarahan sehingga mempercepat proses perlekatan pada luka tersebut (Hariyati., 2017).

Menurut (Wibawati., 2012) Daun sirih merah mempunyai banyak kandungan yang sangat bermanfaat bagi kesehatan di seluruh bagian tanamannya untuk meningkatkan gerakan peristaltik. Dengan peningkatan peristaltik, berarti dapat memperlancar peredaran darah sehingga kandungan oksigen juga menjadi lebih baik sehingga sangat membantu proses penyembuhan luka dan dapat meredakan rasa nyeri pada luka. Sedangkan kandungan karvakrol bersifat sebagai antiseptik serta mencegah infeksi. Kandungan kimia minyak atsiri dalam daun sirih bertindak sebagai antiseptik, antibakteri, dan mencegah terjadinya infeksi sehingga mempercepat proses perlekatan pada luka (Hariyati., 2017).

Eritrosit

Eritrosit berperan sebagai transpor zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan kimia hasil metabolisme. Jumlah eritrosit tergantung pada perbedaan ras hewan, umur hewan, dan kondisi lingkungan. Peningkatan jumlah eritrosit diduga terjadi akibat kandungan zat aktif yang terdapat pada salep ekstrak daun sirih merah yang memiliki efek mampu membunuh bakteri penyebab luka insisi. Dikarenakan daun sirih merah yang digunakan mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan minyak atsiri yang dapat membantu persembuhan luka dan memperlancar aliran darah (Reveny, 2011). Wardhana dkk., (2011) juga menyatakan bahwa kandungan zat aktif flavonoid juga dapat menurunkan permeabilitas kapiler sehingga perdarahan kapiler dapat dicegah dan kerusakan kapiler dapat diperbaiki.

Penurunan jumlah eritrosit kelompok perlakuan disebabkan karena radikal bebas yang akan mengikat protein, DNA dan lipid penyusun membran sel (Heryani dkk., 2011). Dimana Radikal bebas juga berpengaruh terhadap hormon eritropoietin yang merupakan suatuhormon glikoprotein yang penting pada proses eritropoiesis terutama dalam merangsang poliferasi sel eritrosit. Radikal bebas bersifat toksik terhadap pertumbuhan sel melalui gangguan DNA (Wedhasari, 2014). Peroksidasi lipid membran sel memudahkan sel eritrosit mengalami hemolisis, abnormalitas atau kerusakan yang disebabkan keracunan suatu zat menyebabkan konsentrasi jumlah eritrosit dibawah normal. Selanjutnya faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi eritrosit adalah nutrisi pakan, temperatur lingkungan dan faktor iklim lainnya (Suproto dan Junaidi, 2015).

Hemoglobin

Hemoglobin merupakan protein khusus yang ada dalam sel darah merah, penurunan kadar hemoglobin kelompok perlakuan diakibatkan oleh terbentuknya senyawa radikal bebas dalam tubuh.

Tingginya senyawa radikalbebas ini dapat memicu stres oksidatif pada sel termasuk sel eritrosit, sehingga menyebabkan kerusakan pada sel eritrosit. Rusaknya eritrosit dapat menyebabkan pelepasan ion Fe dari ferritin sehingga dapat mempengaruhi kadar hemoglobin dalam darah. Radikal bebas juga dihasilkan oleh eritrosit melalui auto oksidasi hemoglobin yang membentuk methaemoglobin. Pembentukan methaemoglobin menyebabkan pengurangan oksigen dan daya dukung darah (Ochtavia dkk., 2017). Sehingga hemoglobin cenderung meningkat, agar kebutuhan oksigen dalam tubuh dapat terpenuhi. Kadar Hemoglobin dipengaruhi oleh jenis kelamin, umur, dan musim. Sirih merah mengandung flavonoid, alkaloid senyawa polifenolat, tanin dan minyak atsiri. Flavonoid berfungsi sebagai antibakteri dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein extraseluler yang mengganggu integritas membran sel bakteri (Widhyari dkk., 2018).

KESIMPULAN

Pada penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh dari pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap perlekatan luka pada konsentrasi salep 45%, karena diyakini bahwa salep ekstrak daun sirih merah dapat meningkatkan gerakan peristaltic. Sedangkan tidak terdapat pengaruh dari pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap jumlah total eritrosit dan hemoglobin akibat luka insisi pada tikus putih *(Rattus norvegicus)*.

REFRENSI

Abdurrahmat AS.2014. Luka, Peradangan dan Pemulihan. Jurnal Entropi. 9(1): 729-738.

Aiba S., Manalu W., Suprayogi A., dan Maheshwari H. 2016. Gambaran Nilai Hematologi Tikus Putih Betina Dara pada Pemberian Tombong Kelapa. Acta Veterinaria Indonesiana. 4(2): 74-81.

Akbar B. 2010. Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilisasi. Adabia Press, Jakarta.

Arifin W.N., dan Zahiruddin W. M. 2017. Sample Size Calculation In Animal Studies Using Resource Equation Approach. Malay Journal Medical Science. 24(5): 101-105.

Arisanty, I. P. 2013. Konsep dasar Manajemen perawatan Luka. (pamilih eko karyuni, Ed.). jakarta: EGC.

Fedrianto C. H. 2016. Perbandingan Stemcell antara Amoniotik Memberan dan Bioplacenton terhadap Lama dan tingkat Kesembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Surabaya.

Fithriyah N., Arifin S., dan Santi E. 2013. Lumatan Daun Sirih Merah *(Piper crocatum)* terhadap lama Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kulit Kelinci (Cavia cobaya). 1(1): 24-31.

Geli B. P. D. 2019. Efektivitas Sediaan Salep Ekstrak Bunga Kecombrang *(Etlingera elatior)* terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Surabaya.

Hariyati L. I. 2017. Efekivitas Ekstrak Ethanol Sirih Merah *(Piper crocatum)* terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)*. [Skripsi]. Program Studi Pendidikan Ners. Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga. Surabaya.

Harvey J. W. 2012., Veterinary Hematology A Diagnostic Guide and Color Atlas. by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Hernani M. Y., Mufrod dan Sugiyono. 2012. Formulasi Salep Ekstrak Air Tokek (*Gekko gecko L.)* untuk Penyembuhan Luka. Majalah Farmaseutik. 8(1): 120-126.

Heryani, L.G.S., S.N.N.W. Susanti, I. Kardena, dan D.N.D.I. Laksmi. 2011. Paparan Formalin Menghambat Proses Spermatogenesis pada Mencit. Jurnal Veteriner. 12(3): 214-215.

Juliantina R. F., Dewa A. C., Bunga N., Titis N., dan Endrawati T. B. 2016. Manfaat Sirih Merah *(Piper crocatum)* sebagai Agen Anti Bakterial terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia. 1(1): 15-30.

Kartika R. W. 2015. Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing, 42(7), 546-550.

Kendra A. A. S., Gelgel K. T. P., Pertiwi N. W. L., Anthara M. S., Dharmayudha A. A. G., dan Anggreni L. D. 2013. Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Putih Penderita Diabetes Melitus. Jurnal Veteriner. 14(4): 527- 533.

Khalizah N. 2016. Gambaran Jumlah Eritrosit, Kadar Hemoglobin dan Nilai Hematokrit Sapi Perah PFH (Peranakan Friesian Holstein) pada Periode Laktasi dan Periode Kering di Peternakan Kud Dadi Jaya Purwodadi Pasuruan. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Surabaya.

Laumal E. Y. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Getah Buah Pepaya *(Carica papaya L.)* terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Surabaya.

Laut M., Ndaong N., Utami T., Junersi M., dan Seran Y. B. 2019. Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting-Anting *(Acalypha indica Linn.)* terhadap Kesembuhan Luka Insisi pada Mencit *(Mus musculus)*. Jurnal Kajian Veteriner. 7(1): 1-11.

Lovita A. N D., Rahayu I. D., dan Prijadi B. 2014. Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Kadar Hemoglobin Maternal Tikus Rattus norvegicus Bunting yang Dipapar Asap Rokok Subakut. Majalah Kesehatan FKUB. 1(1): 60- 68.

Negara R. F. K., Ratnawati R., dan Dewi D. 2014. Pengaruh Perawatan Luka Bakar Derajat II menggunakan Ekstrak Etanol Daun Sirih *(Piper betle Linn.)* terhadap Peningkatan Ketebalan Jaringan Granulasi pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)* Jantan Galur Wistar. Majalah Kesehatan FKUB. 1(2): 86-94.

Novita R., Munira dan Hayati R. 2017. Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Pliek U sebagai Antibakteri. Jurnal Action. 2(2): 103-108.

Nugraha, Patimah, K. (2016). Rencana Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Diagnosis Nanda -I 2015-2017 Intervensi NIC dan Hasil NOC. In Rencana Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Diagnosis Nanda -I 2015-2017 Intervensi NIC dan Hasil NOC. Jakarta: EGC.

Nugraha G. 2017. Panduan Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Dasar. CV. Trans Info Media. 2:133-145.

Nugroho S. W., Fauziyah K. R., Sajuthi D., dan Darusman H. S. 2018. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih *(Rattus norvegicus)* Galur Wistar dan Sprague-Dawley. Acta Veterinaria Indonesiana. 6(2): 32-37.

Ochtavia Z., Asmilia N., dan Dasrul. 2017. Kadar Hemoglobin dan Jumlah Eritrosit Tikus Putih *(Rattus norvegicus)* Strain Wistar setelah Pemberian Formalin. JIMVET. 01(2): 180-187.

Oktaviani D. J., Widiyastuti S., Maharani D. A. Amalia A. N., Ishak A. M., dan Zuhrotun A. 2019. Bahan Alami Penyembuh Luka. Majalah Farmasetika. 4(3): 45-56.

Parfati N., dan Windono T. 2016. Sirih Merah *(Piper crocatum Ruiz & Pav.)* Kajian Pustaka Aspek Botani, Kandungan Kimia, dan Aktivitas Farmakologi. Media Pharmaceutica Indonesiana. 1(2): 106-115.

Ramadhan S., Retno S., I., dan Aditya M. 2019. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar Glutation Peroksidase Tikus Jantan Hiperglikemik. Journal of Tropical Biology. 7(1): 1-10.

Ramadhian M. R., dan Widiastini A. A. 2018. Kegunaan Ekstrak Daun Pepaya*(Carica papaya)* pada Luka. J Agromedicine. 5(1): 513-517.

Reveny J. 2011. Daya anti mikroba ekstrak dan fraksi daun sirih merah (Piper betle Linn.). JID 12(1): 6-12.

Rinawati., Agustina R., dan Suhartono E. 2015. Penyembuhan Luka dengan Penurunan Eritema pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)* yang diberikan Getah Batang Jarak Cina *(Jatropha multifida L.)* Penyembuhan Luka dengan Penurunan Eritema. 3(1): 1-11.

Santana, G. Silva, Fábio A. Alves, Licínio E. da Silva, Maria L. Barreto, Jemima F. R. da Silva, Alexia Gonçalves, Ana L. M. Guaraldi, and Kátia C. L. Almeida. 2019. Compared Anatomy and Histology between Musmusculus Mice *(Swiss)* and Rattus norvegicus Rats *(Wistar)*. Animal Sciences & Zoology. 1-34.

Saputra M. S., Yuniarti E., dan Sumarmin R. 2018. Influence of Extract Leaf Leaf *(Piper Crocatum Ruiz & Pav.)* on Blocking Blood Glucose *(Mus Musculus L.)* Formula Indicated Sukrosa. 2(1): 61-71.

Soepraptini J., Widyayanti K., dan Estoepangestie A. T. S. 2011. Perubahan Bentuk Eritrosit pada Hapusan Darah Anjing sebelum dan sesudah Penyimpanan dengan Menggunakan Citrate Phosphate Dextrose. Jurnal Ilmiah Kedokteran Hewan. 4(1): 15-18.

Suharto I. P. S., dan Etika A. N. 2019. Ekstrak Jahe *(Zingiber Officinale Roscoe)* berpengaruh terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi. Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan. 7(1): 27-36.

Suproto, D.A, dan S. Junaidi. 2015. Pemberian Vitamin C pada Latihan Fisik Maksimal dan Perubahan Kadar Hemoglobin dan Jumlah Eritrosit. Journalof Sport Sciences and Fitnes. 4(3): 32-33.

Sutanti C. M. 2020. Efektivitas Ekstrak Buah Nanas terhadap Jumlah Total Eritrosit dan Hemoglobin Ikan Lele *(Clarias batrachus)* yang diinfeksi dengan Aeromonas hydrophilla. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Surabaya.

Theoret C. 2017. Chapter 1 Physiology of Wound Healing in Equine Wound Management. 3thEd. John Wiley and Sons Inc.

Ulviani F., Yusriadi., dan Khaerati K. 2016. Pengaruh Gel Ekstrak Daun Sirih Merah *(Piper crocatum Ruiz & Pav)* terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Kelinci *(Oryctolagus cuniculus)*. Journal of Pharmacy. 2(2): 103- 110.

Wardhana AH, Muharsini S, Santosa S, Arambewela LSR. Kumarasinghe SPW. 2011. Pengobatan myiasis dengan sediaan krim minyak atsiri daun sirih hijau (Piper betle L) pada domba yang diinfestasi dengan larva Chrysomyia bezziana. Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner. Bogor (ID): Balai Besar Penelitian Veteriner. Hlm. 586-597.

Werdhasari, A. 2014. Peran antioksidan Bagi Kesehatan. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia. 3(2): 59-60.

Wibawati, P.A.,2012. Pengaruh ekstrak daun sirih merah (Piperbetle Var. Rubrum) terhadap waktu kesembuhan luka insisi yang diinfeksi Staphylococcus aureus pada tikus putih [tesis]. Surabaya, Universitas Airlangga. 3(1) :30-48.

Widhyari D. S., Ietje W., Aulia A. M., April H. W., Dodi D., Lina N. S., dan Muhammad B. 2018. Potensi Salep Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Profil Eritrogram Sebagai Terapi pada Luka Miasis. Jurnal Veteriner. 19(1): 30-34.

Widyastuti D. A. 2013. Profil Darah Tikus Putih Wistar pada Kondisi Subkronis Pemberian Natrium Nitrit. Jurnal Sain Veteriner. 31(2): 201-215.

Widyawati R., Olan R. P. A. N., Bernadeta P. L. G., dan Miarsono S. 2019. Efektivitas Sediaan Salep Ekstrak Bunga Kecombrang *(Etlingera elatior)* terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih *(Rattus norvegicus)*. Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan. 9: 1-5.