

**UJI AKTIVITAS SALEP FASE MINYAK EKSTRAK IKAN TOMAN
(*Channa micropeltes*) TERHADAP LUCA SAYAT PADA
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Udi Wijaya¹, Mohammad Andrie², Andhi Fahrurroji³

^{1,2,3}Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak
wijayaudi90@gmail.com

ABSTRAK

Ikan gabus (*Channa striata*) telah terbukti memiliki aktivitas penyembuhan luka sayat. Ikan toman (*Channa micropeltes*) merupakan famili terdekat ikan gabus dan memiliki kandungan zat aktif yang sama dengan ikan gabus. Ikan toman diekstrak dengan cara pengukusan dan pengepresan, Fase minyak yang didapat diuji aktivitasnya dan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan salep. Berdasarkan uji statistik yang telah dilakukan menunjukkan salep fase minyak ekstrak ikan toman memiliki aktivitas penyembuhan luka, dimana seluruh kelompok perlakuan berbeda secara signifikan ($p<0,05$) dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan salep fase minyak ekstrak ikan toman dengan konsentrasi paling efektif adalah konsentrasi 5% karena memiliki efek penutupan luka sayat yang menyamai ($p>0,05$) kemampuan salep konsentrasi 10%, 20% dan kontrol positif pada hari ke-3. Sedangkan salep fase minyak ekstrak ikan toman yang memiliki aktivitas terbaik adalah salep konsentrasi 10%, karena pada hari ke-7 kelompok perlakuan salep konsentrasi 10% luka telah menutup 100% menyamai kemampuan salep konsentrasi 20% dan kontrol positif. Salep fase minyak ekstrak ikan toman konsentrasi 10% memiliki warna kuning, homogen, tidak berasa, sedikit berbau amis dan berbau jeruk, dengan nilai rata-rata daya sebar 1,528 cm², daya lekat 25,493 detik, pH 6,682. Salep fase minyak ekstrak ikan toman memiliki potensi penyembuhan luka yang menyamai salep optimal minyak ikan gabus sebagai kontrol positif.

Kata kunci : Ikan toman, salep, fase minyak ekstrak, penyembuhan luka sayat, *Macbiophotonic image J.*

OIL PHASE OINTMENT ACTIVITY TEST OF GIANT SNAKEHEAD FISH (*Channa micropeltes*) EXTRACT IN WOUND HEALING ON WISTAR STRAIN MALE RATS

ABSTRACT

Snakehead fish (*Channa striata*) has been proven to have a slice of wound healing activity. Giant snakehead fish (*Channna micropeltes*) is the closest relatives of snakehead fish and has identical active substance as snakehead fish has. Giant snakehead fish was extracted by steaming and pressing. The activity of

oil phase obtained was tested and formulated into ointment dosage form. Statistical tests showed the ointment of giant snakehead fish extract oil phase had activity in wound healing, in which all treatment groups significantly differed ($p < 0.05$) with the negative control group. The most effective concentration of ointment treatment group of giant snakehead fish extract oil phase is the 5% concentration because it had the effect of wound closure was equal ($p > 0.05$) to ointment concentration ability of 10%, 20% and a positive control on day 3. While ointment of giant snakehead fish extract oil phase which had the best activity was the 10% concentration ointment. This was because on day 7, the treatment group ointment containing 10% wound had been closed 100 % equaling 20% concentration ointment ability and positive control. The ointment of giant snakehead fish extract oil phase with 10% concentration was yellow, homogeneous, no taste, a bit fishy, with an average value of 1.528 cm² dispersive power, 25.493 seconds adhesion, 6.682 pH. The ointment of phase giant snakehead fish extract oil phase had potential to match wound healing of snakehead fish optimal ointment as a positive control.

Keywords : Giant snakehead fish, ointment , extract oil phase , wound healing,
Macbiophotonic image J.

PENDAHULUAN

Minyak Ikan gabus telah terbukti dapat membantu proses penyembuhan luka sayat¹. Ikan toman merupakan kerabat dekat ikan gabus dengan famili yang sama (Channidae)².

Fase minyak ekstrak ikan toman mengandung asam lemak omega-3 dan omega-6. Penggunaan asam lemak omega-3 dan omega-6 secara bersamaan telah terbukti mampu menyembuhkan luka sayat pada kaki tikus yang telah diberi perlakuan diabetes kronis³.

Luka merupakan hilang atau rusaknya sebagian jaringan tubuh³. Pengujian secara ilmiah dilakukan menyatakan bahwa salep minyak ikan gabus memiliki aktivitas dan efektivitas penyembuhan luka sayat dengan membuktikan bahwa sediaan

salep minyak ikan gabus pada konsentrasi zat aktif 10% dapat memberikan hasil terbaik terhadap penutupan luka sayat dengan luka menutup hari ke-84¹.

Sediaan salep fase minyak ekstrak ikan toman dalam penelitian dipilih karena memiliki stabilitas baik, berupa sediaan halus, mampu menjaga kelembapan kulit, tidak mengiritasi kulit. Selain itu juga penggunaan salep ditujukan untuk kulit dan mukosa pada kulit sehingga mampu melepaskan obat dari dasar salep dan dapat mengabsorpsi obat lebih cepat sehingga dapat memberikan efek terapeutik yang maksimal⁴.

Berdasarkan hal tersebut di atas, dilakukan penelitian uji aktivitas salep fase minyak ekstrak

ikan toman yang memiliki kandungan asam lemak omega -3 dan omega-6 yang diduga dapat membantu proses penutupan luka sayat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktvititas penyembuhan luka sayat dan dosis efektif salep fase minyak ekstrak ikan toman pada tikus jantan galur wistar jika dibandingkan dengan salep minyak ikan gabus formula optimal sebagai kontrol positif.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan adalah alat *press* Hidrolik (modifikasi), alat sentrifugasi (*PLC Series*), beaker glass 500 mL (*Pyrex*), gelas ukur 250 mL(*Pyrex*), kompor gas (SNI), cawan porselin, panci kukus (modifikasi), pipet volume (*Pyrex*), tabung reaksi (*Pyrex*), timbangan analitik (*Precisa* tipe XB 4200C), erlenmeyer (*Pyrex*), penggaris (modifikasi), *scalpel blade* 1022.24 No. 11, pinset, kaca bulat, beban 1 g, 3 g, 5 g, 80 g, 1 kg, gelas objek.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daging ikan toman, ekstrak ikan toman, fase minyak ekstrak ikan toman, vaselin kuning, Vitamin E, *cera flava*, dan minyak kulit jeruk (*essential citrus*).

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus

putih jantan galur *wistar* (*Rattus norvegicus*).

Determinasi Hewan

Ikan toman (*Channa micropeltes*) yang digunakan dideterminasi di Laboratorium Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura, Pontianak.

Pengambilan dan Pengolahan Sampel

Ikan toman yang digunakan berusia 6-12 bulan, bobot 600-1000 g. Bagian yang digunakan adalah bagian dagingnya yang telah dibersihkan, dikukus, dalam panci selama 30 menit dengan suhu 70-80°C. Daging ikan toman dibungkus dengan kain flannel dan dimasukkan ke dalam alat *press hidraulik*, dilakukan pengepresan dengan tekanan tinggi. Hasil ekstrak yang telah diperoleh di masukkan ke dalam tabung reaksi, ditutup dengan *clean pack* dan alumunium foil, kemudian disentrifugasi selama 60 menit pada kecepatan 6000 *rpm*. Diambil fase minyak ekstrak ikan toman dan dipisahkan kembali menggunakan corong pisah. Tahap terakhir fase minyak ekstrak yang diperoleh disimpan di dalam wadah dan ditutup dengan alumunium foil dan *clean pack*^{5,6,7}.

Formulasi Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman

Salep dibuat ke dalam tiga formulasi dengan variasi dosis terlihat pada (Tabel 1).

Tabel 1. Formulasi Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman

No.	Nama Bahan	Formula 5%	Formula 10%	Formula 20%
1.	Minyak ikan toman (g)	2,5	5	10
2.	Vitamin E (g)	0,01	0,01	0,01
3.	Cera flava (g)	2,5	2,5	2,5
4.	Vaseline flavum (g)	44,99	42,49	37,49
5.	<i>Essential citrus oil</i> (g)	qs	qs	qs

Keterangan: qs = quantum satis (sesukanya)

Pembuatan Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman

Vaseline kuning dan cera flava ditimbang sesuai jumlah yang dibutuhkan. Kemudian dilebur di atas cawan porselen menggunakan penangas air (*Waterbath*) dengan suhu 61-65°C sambil diaduk dengan menggunakan batang pengaduk. Setelah homogen, diangkat dari penangas sambil terus diaduk hingga dingin. Setelah dingin ditambahkan minyak ikan dengan konsentrasi yang telah ditentukan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan vitamin E sebagai antioksidan dan diaduk lagi hingga homogen. Tambahkan *essential citrus* secukupnya dan kemudian sediaan diaduk hingga homogen. Sediaan ditimbang kembali bersama cawan porselin, dilihat pengurangan bobot yang terjadi. Jika terjadi pengurangan bobot ditambahkan vaselin kuning sesuai jumlah bobot yang berkurang, kemudian diaduk hingga homogen dan hasilnya dimasukkan ke dalam pot salep ^{4,8}.

Pengukuran Luas Area Perlukaan

Luka sayat pada hewan uji difoto dengan kamera digital.

Masing-masing foto dilakukan kuantifikasi dengan menggunakan parameter luas area luka sayat. Kuantifikasi dibantu program komputer *Macbiophotonics image J* sampai diperoleh hasil pengukuran luas area luka sayat ⁹.

Pengujian Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman Terhadap Hewan Uji

Sebanyak 15 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok sebanyak masing-masing 3 ekor.

- K1: Diberi sediaan salep fase minyak ekstrak ikan toman konsentrasi 5 % (Dosis I)
 - K2: Diberi sediaan salep fase minyak ikan ekstrak toman konsentrasi 10 % (Dosis II)
 - K3: Diberi sediaan salep fase minyak ekstrak ikan toman konsentrasi 20 % (Dosis III)
 - K4: Diberi basis salep (kontrol negatif)
 - K5: Diberi salep minyak ikan gabus (kontrol positif)
- Tikus dianestesi menggunakan eter 10% dengan jalur inhalasi. Perlukaan dilakukan pada punggung tikus dengan membuat sayatan sepanjang 2,5 cm dengan kedalaman 2 mm menggunakan skapel steril nomor 11.

Pengamatan dilakukan dengan menghitung perubahan luas luka

pada setiap kelompok hewan uji menggunakan program *Macbiophotonic Image J*¹⁰.

Analisis Data

Analisis data dilakukan secara statistik dengan metode ANOVA (*Analysis Of Variant*) yang dibantu dengan program SPSS 17.0 for windows.

Uji Sifat Fisik Sediaan

Organoleptik

Pemeriksaan organoleptik yang dilakukan meliputi tekstur, warna, dan bau yang diamati secara visual¹¹.

Daya Sebar

Ditimbang 0,5 g salep, diletakkan ditengah antara dua kaca arloji. Kaca arloji bagian atas dibebani dengan meletakkan anak timbangan dengan bobot 150 g. Pengukuran dilakukan hingga diameter penyebaran gel konstan¹².

Daya Lekat

Pemeriksaan daya lekat dilakukan dengan meletakkan salep sebanyak 0,5 g diatas gelas objek yang telah diketahui luasnya dan gelas objek yang lain diletakkan di atas salep tersebut. Kemudian ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit. Dipasang gelas objek pada alat tes, beban seberat 80 gram kemudian dilepaskan dan dicatat waktunya hingga kedua gelas objek ini terlepas¹².

pH

Penentuan pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Alat pH meter dicelupkan konsentrasi 10% dan 20% memiliki kemampuan penyembuhan luka yang lebih baik jika dibandingkan

langsung ke dalam sediaan gel. Kemudian dilihat sampai angka konstan¹².

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Hewan

Berdasarkan hasil determinasi sampel ikan yang dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Tanjungpura Pontianak, menyatakan bahwa sampel ikan yang digunakan adalah ikan toman (*Channa micropeltes*).

Hasil Uji Aktivitas Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman

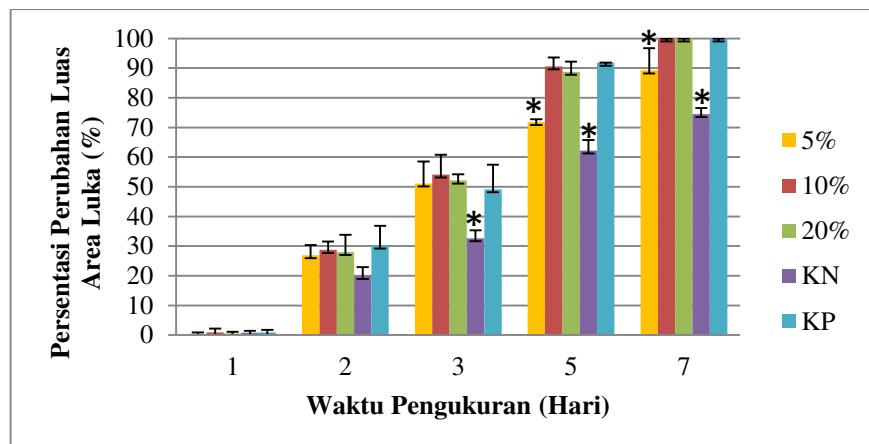
Hasil analisis yang dapat dilihat pada (Gambar 1) menunjukkan pada hari ke-1 dan ke-2 terjadi peningkatan persentasi penutupan luka pada hari ke-2, hal ini berarti proses penutupan luka secara alami telah berlangsung yaitu fase inflamasi¹³.

Hari ke-3 kelompok perlakuan salep fase minyak ekstrak ikan toman konsentrasi 5%, 10%, 20% dan salep kontrol positif tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p>0,05$) antar perlakuan, tapi keempat perlakuan tersebut memiliki perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) dengan kontrol negatif (KN).

Hari ke-5 terjadi perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) antara kelompok perlakuan salep konsentrasi 5% dengan kelompok perlakuan salep konsentrasi 10% dan 20%. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan salep kelompok perlakuan salep konsentrasi 5%. Namun, kelompok perlakuan salep

konsentrasi 10% dan 20% memiliki kemampuan yang sama dalam

memberikan efek penutupan luka sayat.



Gambar 1. Grafik Rata-rata Persentasi Perubahan Luas Luka pada Uji Aktivitas Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman. KN = Kontrol Negatif, KP = Kontrol Positif, * = ($p < 0,05$).

Hari ke-7 tidak dilakukan uji analisis menggunakan *one way anova*, karena data yang didapat tidak memenuhi syarat dimana pada hari ke-7 data sudah tidak homogen. Selain itu, data hari ke-1, 2, 3, dan hari ke-5 sudah dapat mewakili data secara keseluruhan dan telah memenuhi syarat untuk dilakukan uji *one way anova* dengan *post hoc test* menggunakan metode *Tukey*. Percepatan penutupan luka yang terjadi dikarenakan adanya nutrisi yang terkandung dalam sediaan. Nutrisi yang terkandung dalam salep fase minyak ekstrak ikan toman yang dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka adalah asam lemak omega-3 dan omega-6^{3,15}.

Asam Arakidonat (AA) merupakan turunan dari Omega-6. Asam lemak omega-3 terdapat dalam untuk melakukan fagositosis. Pada waktu yang bersamaan, netrofil mengeluarkan mediator kimiawi

bentuk *Eicosa Pentaenoic Acid* (EPA) dan *Docosa Hexaenoic Acid* (DHA)¹⁶.

Asam Arakidonat merupakan substrat utama pembentuk *eucosanoids* jenis tromboksan, prostasiklin, dan leukotrien. Dengan bantuan enzim siklookksigenase asam arakidonat dikonversi menjadi *eucosanoids* jenis prostaglandin dan turunannya (prostasiklin dan tromboksan). Prostasiklin (PGI2) berfungsi menghambat pembekuan darah dan memperlancar aliran darah, sedangkan tromboksan (TXA2) yang terbentuk di platelet menyebabkan keping darah menyatu dan membeku⁶.

Asam arakidonat juga dikonversi menjadi leukotrien (LT4) dengan bantuan enzim lipooksigenase. LT4 berfungsi menarik netrofil ke arah luka sebagai sinyal untuk merekrut lebih banyak lagi sel netrofil dan lekosit untuk memusnahkan senyawa asing.

Aksi dari netrofil harus dicegah pada tahap tertentu karena agen dan enzim yang dikeluarkan netrofil dapat merusak sel dan jaringan sel. Pencegahan terjadi dengan bantuan enzim 15-lipoooksigenase (15-LO). Enzim 15-LO dapat mengkonversi asam arakidonat menjadi *lipoxins*, bersamaan dengan konversi ini pembentukan leukotrien dihentikan. *Lipoxins* merupakan mediator anti-inflamasi yang dapat menghalangi infiltrasi sel netrofil yang menuju ke arah terjadinya inflamasi sehingga inflamasi dapat dicegah dengan tepat waktu dan tidak berkelanjutan^{6,16,18}.

Mediator anti inflamasi lainnya yang juga bekerja menghalangi infiltrasi netrofil adalah *resolvins* E1 dan *protectin* D1. *Resolvins* E1 merupakan turunan dari EPA sedangkan *protectin* D1 merupakan turunan dari DHA. Mediator anti-inflamasi (*lipoxins*, *resolvins*, dan *protectin*) dapat memobilisasi sel makrofag untuk memakan sel netrofil dan membersihkan sisa-sisa proses fagositosis. Proses ini mengakhiri fase inflamasi atau biasa disebut dengan *resolution*^{16,19}.

Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk *fibroblast* dan sel inflamasi. *Fibroblast* juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut¹³.

Asam lemak omega-3 khususnya EPA telah terbukti dapat membantu *fibroblast* dalam mensintesis kolagen. EPA berperan meningkatkan jumlah sitokin jenis IL-6 yang mana dengan meningkatnya IL-6 terjadi peningkatan produksi kolagen oleh *fibroblast*. Dengan meningkatnya jumlah kolagen maka proses penyembuhan luka juga akan berlangsung dengan cepat²⁰.

Tahap terakhir dalam penyembuhan luka adalah fase maturasi. Pada fase ini terjadi reorganisasi dimana kolagen yang dihasilkan *fibroblast* menumpuk. Serabut kolagen yang menumpuk pada permulaan terdistribusi acak membentuk persilangan (matriks) dan beragregasi menjadi bundel-bundel fibril yang secara perlahan menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekakuan dan kekuatan ketegangan^{13,20}.

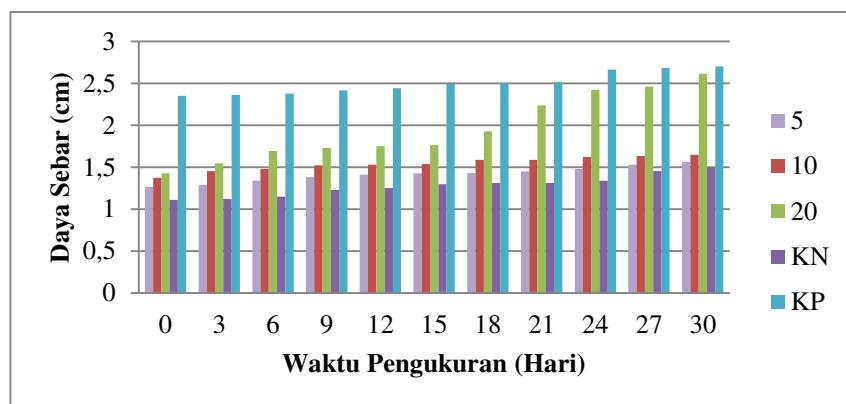
IV.7. Hasil Evaluasi Uji Sediaan Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman

IV.7.1. Hasil Uji Organoleptik

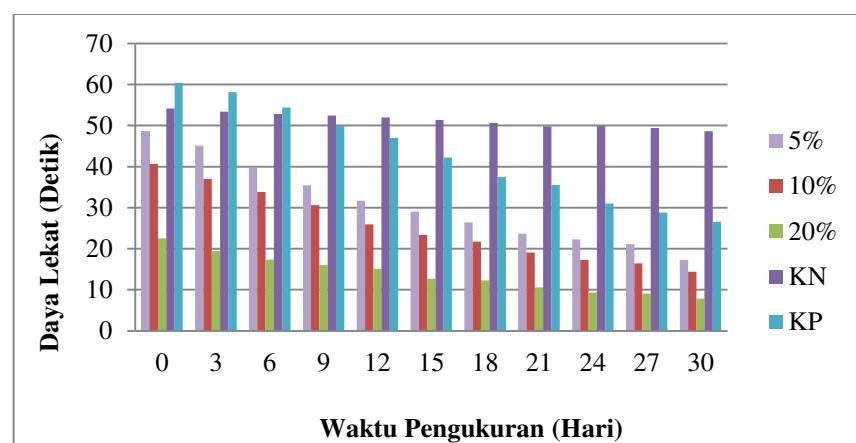
Uji organoleptik yang dilakukan pada evaluasi berguna untuk mengetahui kualitas sediaan salep yang digunakan. Hal ini juga berhubungan dengan penerimaan sediaan salep untuk dapat diaplikasikan pada kulit. Hasil uji organoleptik yang dilakukan dapat dilihat pada (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Uji Organoleptik

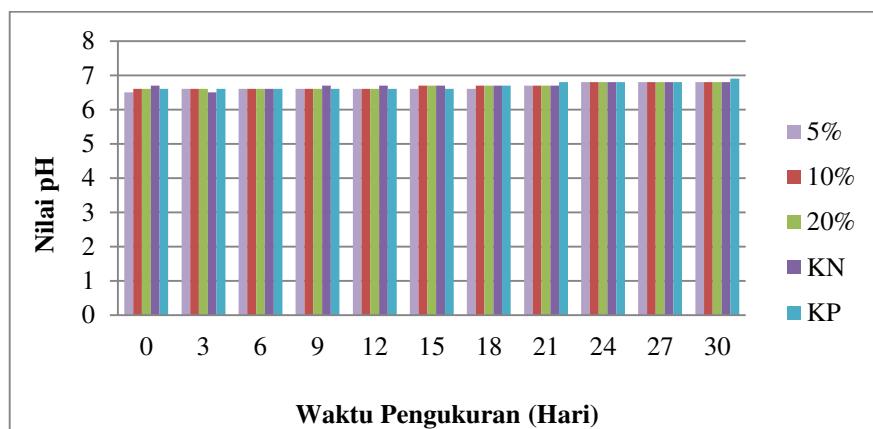
Formula	Pengamatan Organoleptik			
	Warna	Konsistensi	Rasa	Bau
5% (2,5 g)	Kuning	Homogen	Tidak Berasa	Bau khas <i>essential citrus</i> , sedikit berbau amis
10% (5 g)	Kuning	Homogen	Tidak Berasa	Bau khas <i>essential citrus</i> , sedikit berbau amis
20% (10 g)	Kuning	Homogen	Tidak Berasa	Bau khas <i>essential citrus</i> , sedikit berbau amis
KN	Kuning	Homogen	Tidak Berasa	Bau khas <i>essential citrus</i>
KP	Putih kekuningan	Homogen	Tidak Berasa	sedikit berbau amis



Gambar 4. Grafik Hasil Rata-rata Uji Daya Sebar. KN = Kontrol Negatif, KP = Kontrol Positif



Gambar 5. Grafik hasil rata-rata nilai uji daya lekat. KN = Kontrol Negatif, KP = Kontrol Positif



Gambar 6. Grafik hasil rata-rata nilai uji pH. KN = Kontrol Negatif, KP = Kontrol Positif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Salep fase minyak ekstrak Ikan toman (*Channa micropeltes*) yang telah diteliti memiliki aktivitas penutupan luka sayat. Dosis efektif yang memberikan aktivitas penutupan luka pada tikus jantan galus wistar adalah salep konsentrasi 5% yaitu pada hari ke-3. Salep fase minyak ekstrak ikan toman (*Channa micropeltes*) yang memiliki aktivitas terbaik adalah salep konsentrasi 10% karena luka menutup 100% pada hari ke-7 dan menyamai kemampuan salep konsentrasi 20% dan kontrol positif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sinambela, H.Y. 2012. Optimasi Formulasi Sediaan Salep Minyak Ikan Gabus (*Channa Striata Bloch*) sebagai Obat Luka Sayat dengan Metode Simplex Lattice Design. *Skripsi*. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
2. Asmawi, S.1986. *Pemeliharaan Ikan dalam Keramba*. PT Gramedia: Jakarta.
3. Naveh H.R., Jafari, Taghavi, M>.M., Shariati, M., Vazeirnejad, R., dan Rezvani, M.E. 2011. Both Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Stimulate Foot Wound Healing in Chronic Diabetic.
4. Rat. Afr. J. Pharm. Pharmacol., 5(14): 1713-1717.
5. Syamsuni, H.A. 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: EGC, hal: 63-66.
6. Shafri, M.A., Mat Jais, A.M. 2012. Therapeutic Potential of Haruan (*Channa striatus*): From Food to Medicinal Uses. *Mal. J. Nutr.*, 18(10): 125-136.
7. Astawan, M. 1998. Teknik Ekstraksi dan Pemanfaatan Minyak Ikan untuk Kesehatan. *Buletin Teknologi dan Industri Pangan*, 9(1): 44-51.

8. Khamidinal, Hadipranoto N, dan Mudasir. 2007. Pengaruh Antioksidan terhadap Kerusakan Asam Lemak Omega-3 pada Proses Pengolahan Ikan Tongkol. *Majalah Kaunia*. **3**(2): 122-136.
9. Anief. M., 1998, *Imu Meracik Obat*. Edisi 6, UGM Press: Yogyakarta, hal. 55-62.
10. Wilson, David M., Iwata, Brian A., Bloom, Sarah E. 2012. Computer-assisted Measurement of Wound Size Associated with Self-injurious Behaviour. *J. App. Behav. An.*, **45**(4): 797-808.
11. Kenisa, Y.P., Istiati dan Setyari J, W. 2012. Effect of Robusta Coffee Beans Ointment on Full Thickness Wound Healing. *Dent. J. (Maj. Ked. Gigi)*, **45**(1): 52-56.
12. Sulaiman, T.N.S., dan Kuswahyuning, R. 2008. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Semipadat*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Hal: 13-15, 33-38, 41, 74-76.
13. Pramita, F.Y. 2013. Formulasi Sediaan Gel Antiseptik Ekstrak Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds). *Skripsi*. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
14. Triyono, Bambang. 2005. Perbedaan Tampilan Kolagen di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobupivakain, *Tesis*, Program Magister Biomedika da PPDS I, Universitas Diponegoro: Semarang.
15. Mansjoer, A. 2000. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi III, Penerbit Media Aesculapius FKUI: Jakarta. Hal: 396.
16. Woodward, M. et al. 2009. *Nutrition & Wound Healing: Expert Guide for Healthcare Professionals*. Nestle Nutrition Healthcare. 6-8.
17. Charles N. Serhan. 2007. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways, *Annu. Rev. Immunol.* **25**: 101–137.
18. Fox, S.I. 2003. *Fox: Human Physiology, Eighth Edition*. The McGraw-Hills Companies, Boston. **8**(15): 446-462
19. Monteiro, Ana P.T. et al. 2011. Leukotriene B₄ Mediates Neutrophil Migration Induced by Heme. *The Journal of Immunology*. **186**: 6562-6567.
20. Charles N. Serhan. 2006. Resolvins and Protectins: Novel Lipid Mediators in Anti-inflammation and Resolutions. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition*. **50**(S2): 68-78.