
Efektivitas Penggunaan Saliva Dibandingkan Povidin-Iodin 10% Terhadap Penyembuhan Luka Pada Kutaneus Tikus *Sprague Dawley*

**The Effectiveness Of Saliva Compare To 10% Povidin-
Iodine Of Healing Injury In Rats Cutaneous Sprague
Dawley**

Ivan Arie Wahyudi¹, Malida Magista², Merry Angel²

¹Bagian Biomedika, Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Gajah Mada

²Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Gajah Mada

Abstrak

Saliva merupakan bagian dari lingkungan rongga mulut yang mempunyai peran penting menjaga integritas dari jaringan rongga mulut, pada proses mastikasi dan fonasi. Saliva mengandung *growth factors* seperti *Epidermal Growth Factor* (EGF) yang diyakini berfungsi sebagai faktor penyembuhan luka dalam rongga mulut sehingga luka lebih cepat sembuh dibandingkan dengan luka di kulit. Penggunaan povidon-iodin 10% untuk membersihkan, mengirigasi, *dressing* luka masih kontroversial dikarenakan povidon-iodin 10% tidak secara efektif membantu menyembuhkan luka dengan tampak keadaan luka yang tidak sembuh secara sempurna, mengurangi kekuatan rekonstruksi kulit, ataupun terjadinya infeksi. Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas saliva sebagai faktor yang mempercepat penyembuhan luka pada kutaneus dibandingkan dengan povidon-iodin 10% dengan mengamati kecepatan penyembuhan luka dan hasil remodeling kulit. Pengamatan dilakukan pada proses penyembuhan luka selama 21 hari sesuai dengan fase-fase penyembuhan yang akan dilalui yaitu fase inflamatori, fase proliferaatif, dan fase *remodelling* jaringan. Pengamatan dilakukan pada aspek klinis dan histologis. Aspek klinis dilihat pada perubahan area hiperemia dan edema pada daerah luka hasil eksisi. Evaluasi histologis pada luka dilakukan pada hari ke-1, 3, 5, 7, 14, dan 21 setelah perlakuan dengan parameter ketebalan epitel dan kepadatan serabut kolagen. Hasil penelitian menunjukkan terdapat kecepatan penyembuhan luka dan hasil rekonstruksi yang berbeda meskipun secara analisis statistik perbedaan tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$). Saliva yang mengandung EGF, yang berfungsi memacu proliferasi sel, diferensiasi sel, dan migrasi sel, akan mempercepat penyembuhan luka dengan rekonstruksi luka yang paling baik. Penyembuhan luka menggunakan NaCl lebih baik dibandingkan dengan penggunaan povidin-iodin 10% karena NaCl menciptakan keadaan lembab pada area luka dapat mempercepat terbentuknya stratum corneum dan angiogenesis untuk proses penyembuhan luka. Kesimpulan: saliva dapat mempercepat penyembuhan luka, sehingga kedepannya saliva dengan kandungan EGF nya dapat menjadi sumber obat yang baru untuk penyembuhan luka. **Kata kunci:** saliva, povidon-iodin 10%, luka kutaneus

Abstract

Saliva is a part of the oral environment has an important role for maintaining the integrity of the oral tissues, the process of mastication and phonation. Saliva contains the growth factors such as Epidermal Growth Factor (EGF), which are believed to function as a factor in wound healing in the oral cavity faster than in the skin. The using of 10% povidone-iodine for cleaning, irrigation, dressing wounds is still controversial because of 10% povidone-iodine does not effectively help heal wounds with visible circumstances not fully healed, reducing the strength of skin reconstruction, or infection. The aim of this study was to determine the effectiveness of saliva as a factor in

cutaneous wound healing compared with 10% povidone-iodine by the observe speed of wound healing and skin remodeling results. Observations were made on the wound healing process for 21 days in accordance with the phases of healing that will be passed the inflammatory phase, the proliferative phase, and the phase of tissue remodeling. Observations were made on clinical and histological aspects. Clinical aspects of the changes seen in the area of hyperemia and edema on the results of excision wound area. Histological evaluation of the wound performed on days 1,3,5,7,14 , and 21 after injury with epithelial thickness parameter. The results showed there were speed wound healing and reconstruction of a different outcome despite the statistical analysis the difference was not significant ($p>0,05$). Saliva containing EGF, which serves stimulate cell proliferation, cell differentiation, and cell migration, will accelerate wound healing with the best reconstruction. Wound healing using NaCl better than the use of povidin - iodine 10 % for NaCl creates moist conditions on the wound area can speed up the formation of the stratum corneum and angiogenesis in the wound healing process. Conclusion: Salivary might accelerate wound healing, so that future content of EGF with its saliva might be a source of new drugs for wound healing.

Keywords: Saliva, 10% povidone-iodine, cutaneous wounds

Pendahuluan

Kulit, sebagai organ tubuh yang letaknya gen yang berlebihan pada area luka akan paling luar dan terbesar dalam tubuh serta didegradasi oleh beberapa enzim proteolitik fungsinya sebagai *barrier* tubuh, mudah dan menyebabkan penyempurnaan perbaikan mengalami luka. Luka dapat disebabkan kajaringan. Substansi-substansi biologis, seperti rena trauma fisik, mekanik, maupun kimia. *cytokines*, *chemokines*, dan *growth factors* Pada suatu tahap, luka akan mengalami se-

rangkaian proses perbaikan dan penyem-

buhan yang merupakan cara untuk memper-

baiki sel dan jaringan yang rusak dengan

penggantian oleh jaringan baru yang sempur-

na atau terbentuk jaringan parut ¹.

Penyembuhan luka merupakan proses

dinamik dan interaktif yang melibatkan memiliki sejumlah fungsi biologis yang berdiator-mediator yang dapat larut, sel-sel peran dalam menjaga kesehatan mulut. darah, matriks ekstraselular, dan sel-sel

parenkimal. Penyembuhan luka terdiri dari remineralisasi, *buffering*, perlindungan anti-tiga fase: fase inflamasi, fase proliferaatif, dan mikrobial, pembersihan dan pemeliharaan *remodelling* jaringan. Pada fase inflamasi, integritas mukosa. Saliva menyediakan res-adanya bekuan darah menyebabkan hemostaervoir alami faktor-faktor pertumbuhan sis; beberapa mediator lepas dan merekrut

neutrofil, yang secara cepat digantikan oleh yang paling tinggi adalah EGF (*epidermal sel-sel mononuklear* pada area injuri. Infiltrat *growth factor*). Berbagai studi pada hewan neutrofil dan makrofag membersihkan area dan manusia menunjukkan bahwa EGF ber-

gen terjadi selama transisi dari jaringan granulasi ke pembentukan jaringan parut. Kola-

ikut terlibat dalam setiap fase pada proses

penyembuhan luka .

Saliva mengandung sejumlah besar protein yang berperan dalam penyembuhan luka

telah diketahui secara luas . Beberapa sudi

membuktikan bahwa mukosa oral dapat sem-

buh lebih cepat dibandingkan kulit . Saliva

Fungsi-fungsi tersebut meliputi: lubrikasi,

(*growth factors*). Sejauh ini, *growth factor*

luka dari benda-benda asing, bakteri, dan

jaringan yang rusak. Fase prolifera-
tif mem-

iliki karakteristik adanya proliferasi fibrolainnya pada saliva yang juga berperan pent-
blas, deposisi matriks ekstraseluler, dan reing dalam penyembuhan luka adalah NGF
epitelisasi. *Remodelling* dan organisasi kola-

peran penting dalam penyembuhan luka oral

5

dan sistemik . Faktor-faktor pertumbuhan

(*nerve growth factor*) dan SLPI (*secretory*

IDJ, Vol. 2 No. 1 Tahun 2013

leukocyte protein inhibitor). Saliva juga
mengandung substansi-substansi aktif
biologis, seperti kalikrein, amilase, lisozim,
imunoglobulin, dan renin. Lisosim dipercaya
dapat meningkatkan penyembuhan dengan
menekan infeksi².

Perawatan luka memerlukan teknik dan
obat yang tepat untuk mempercepat
penyembuhan luka dan mencegah terjadinya
infeksi. Disinfektan iodin mempunyai sifat
antiseptik (membunuh kuman) baik bakteri
gram positif maupun negatif. Iodin bersifat
iritatif dan toksik bila masuk ke pembuluh
darah. Proses penggunaan iodin diawali
dengan pengenceran terlebih dahulu karena
iodin dalam konsentrasi tinggi dapat
menyebabkan iritasi kulit, selain itu,
penggunaan iodin yang berlebihan dapat
menghambat proses granulasi luka. Pada
perawatan luka secara umum biasanya
digunakan iodin 10% sebagai disinfektan
luka¹.

Saliva sebagai faktor yang mempercepat
penyembuhan luka rongga mulut dapat
digunakan untuk penyembuhan luka kutaneus
dengan hasil rekonstruksi permukaan luka
yang baik dan lebih cepat². Povidon-iodin
10% merupakan disinfektan yang sering
diaplikasikan pada luka pada kutaneus,
padahal pemberian povidon-iodin 10%
mengakibatkan luka tampak tidak sembuh
secara sempurna dan mengurangi kekuatan
kulit lokasi luka⁶.

Metode Penelitian

Ethical clearance diperoleh dari Komisi
Penelitian Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran Gigi UGM. Subjek
penelitian adalah 30 tikus *Sprague Dawley*
sehat berumur 2-2,5 bulan dengan berat
200250 gram, tidak ada kelainan anatomis,
dan telah diadaptasikan selama satu minggu
sebelum digunakan untuk penelitian. Bahan
untuk perlakuan subjek penelitian: anestesi
ketamin dan eter, Alkohol 70%, Saliva tikus,
Povidon-iodin 10%, Larutan fisiologis (NaCl
0,9 %) Bahan untuk pembuatan preparat
histologist: Larutan *buffered* formalin 10%
untuk fiksasi jaringan, Larutan dekalsifikasi
formic acid HCl, Alkohol 20%, 80%, 95%,
100%, *Xylol*, Parafin cair, Akuades, Bahan
pengecatan Hematoksilin Eosin (HE), Bahan
pengecatan Mallory, *Anilline Blue W. S.* (larut
air), *Orange G*, *Phospotungsic acid*, Bahan
mounting balsam Canada. Alat pembuatan
luka: *Punch biopsy* dengan diameter 2 mm dan
kedalaman 7 mm. Alat perlakuan terhadap
hewan coba: Mikropipet. Alat untuk
pembuatan sediaan histologis: Tabung kaca
dan tutupnya, *Automatic Tissue Processor*,
Cetakan blok paraffin, *freezer*, mikrotom,
water bath, *hot plate*, *object glass*, *deck glass*,
staining jar, Mikroskop cahaya

Teknik pengamatan:1) Teknik
pengamatan klinis: Evaluasi klinis dilakukan
pada hari ke-1, 3, 5, 7, 14, dan 21 pasca
perlukaan dengan mengamati perubahan area
hiperemia dan edema pada luka. 2) Teknik
pengamatan histologis: Pembuatan sediaan
histopatologis (pengecatan
HematoksilinEosin dan Mallory).

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan analisis statistik nonparametrik Kruskal Wallis.

Hasil Dan Pembahasan

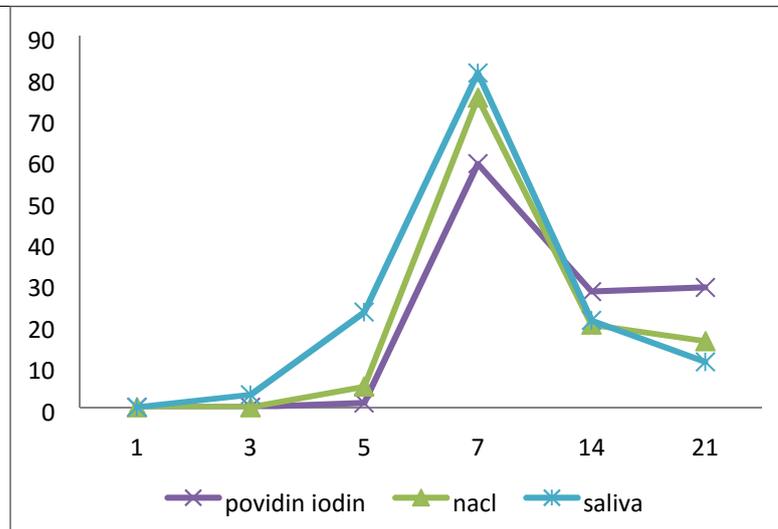
Hasil pengukuran ketebalan epitel kutaneus tikus pada kelompok perlakuan NaCl, povidin iodin dan saliva tersaji dalam tabel 1, selain itu untuk memperjelas pola dalam gambar 1.

peningkatan ketebalan jaringan epitel dapat dilihat **povidin, dan saliva**

Tampak pada tabel 1 dan gambar 1 bahwa pada hari ke-1 pasca perlukaan menunjukkan belum tampak pembentukan sel epitel. Pada hari ke-3 mulai tampak pembentukan sel epitel. Jaringan epitel semakin menebal dan mencapai puncaknya pada hari ke-7 pasca perlukaan. Pada hari ke-14 dan 21 proses reepitelisasi mengalami penipisan jaringan

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku ketebalan epitel kutaneus tikus pada kelompok perlakuan NaCl, povidin iodin, dan saliva

Hari	rerata±simpangan baku		
	Kelompok NaCl	Kelompok Povidin-iodin 10%	Kelompok Saliva
1	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
3	2.56±3.07	0.85±1.36	5.20±6.29
5	4.84±5.46	1.04±1.34	23.10±14.27
7	75.53±6.92	59.36±14.71	81.61±8.17
14	20.23±1.89	28.00±2.15	21.38±2.49
21	16.13±0.79	29.51±0.79	11.43±1.13



Gambar 1. Pola peningkatan rerata ketebalan jaringan epitel pada kelompok NaCl,

epitel. pada gambar 1 tampak bahwa pemberian saliva pada luka kutaneus memberikan percepatan penyembuhan yang terbaik sedangkan pemberian NaCl menunjukkan penyembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian povidiniodin 10%.

Data hasil penelitian menurut uji normalitas Shapiro-Wilk tidak memiliki distribusi normal dikarenakan signifikansi antara

kelompok NaCl, povidin iodin, dan saliva antara ketiga kelompok dilakukan uji *Kruskal* secara berurut-urut ialah 0,01 ($P < 0,05$), se- *Wallis*. Tabel 2 menunjukkan hasil analisis hingga untuk mengetahui perbedaan rerata data penelitian menggunakan *kruskal wallis*.

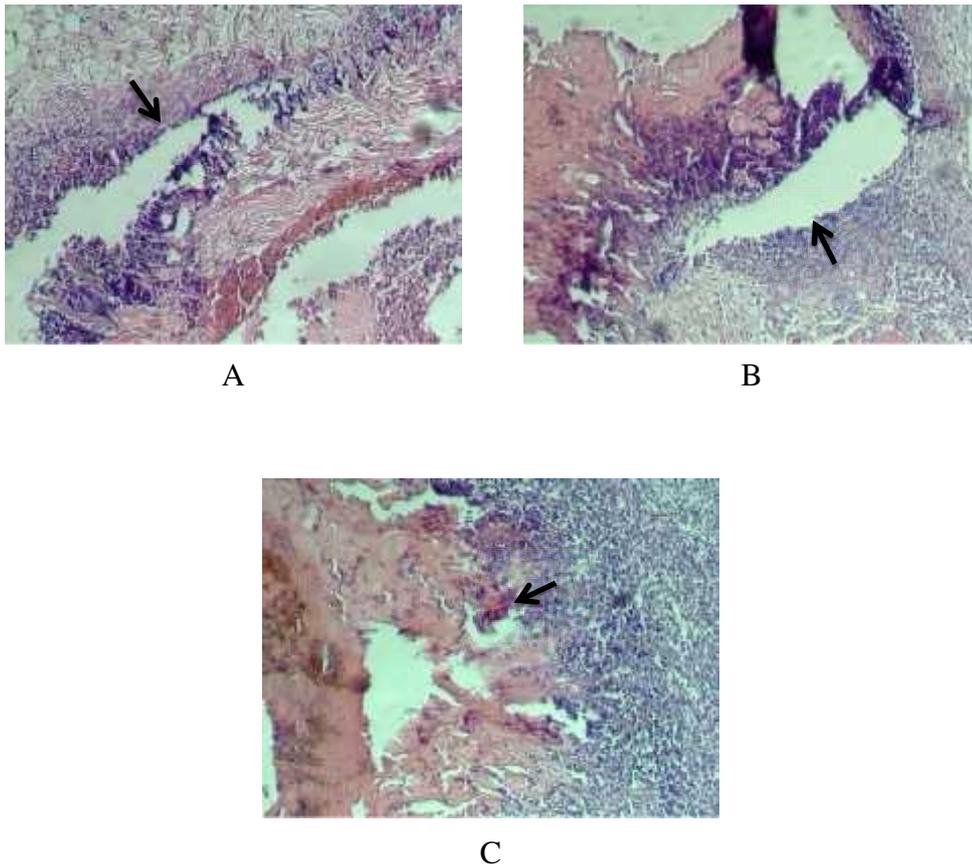
Tabel 2. Hasil analisis data menggunakan uji *kruskal-wallis*

Hari	treatment	pembanding	signifikansi
1	NaCl	Povidin iodin 10%	0,317
		Saliva	0,368
	Povidin iodin	NaCl	0,317
		Saliva	0,317
	Saliva	NaCl	0,368
		Povidin iodin 10%	0,317
3	NaCl	Povidin iodin 10%	0,317
		Saliva	0,368
	Povidin iodin	NaCl	0,317
		Saliva	0,317
	Saliva	NaCl	0,368
		Povidin iodin 10%	0,317
5	NaCl	Povidin iodin 10%	0,317
		Saliva	0,368
	Povidin iodin	NaCl	0,317
		Saliva	0,317
	Saliva	NaCl	0,368
		Povidin iodin 10%	0,317
7	NaCl	Povidin iodin 10%	0,317
		Saliva	0,368
	Povidin iodin	NaCl	0,317
		Saliva	0,317
	Saliva	NaCl	0,368
		Povidin iodin 10%	0,317
14	NaCl	Povidin iodin 10%	0,317
		Saliva	0,368
	Povidin iodin	NaCl	0,317
		Saliva	0,317
	Saliva	NaCl	0,368
		Povidin iodin 10%	0,317

21	NaCl	Povidin iodin 10%	0,317
		Saliva	0,368
	Povidin iodin	NaCl	0,317
		Saliva	0,317
	Saliva	NaCl	0,368
		Povidin iodin 10%	0,317

Keterangan: signifikan = $p < 0,05$

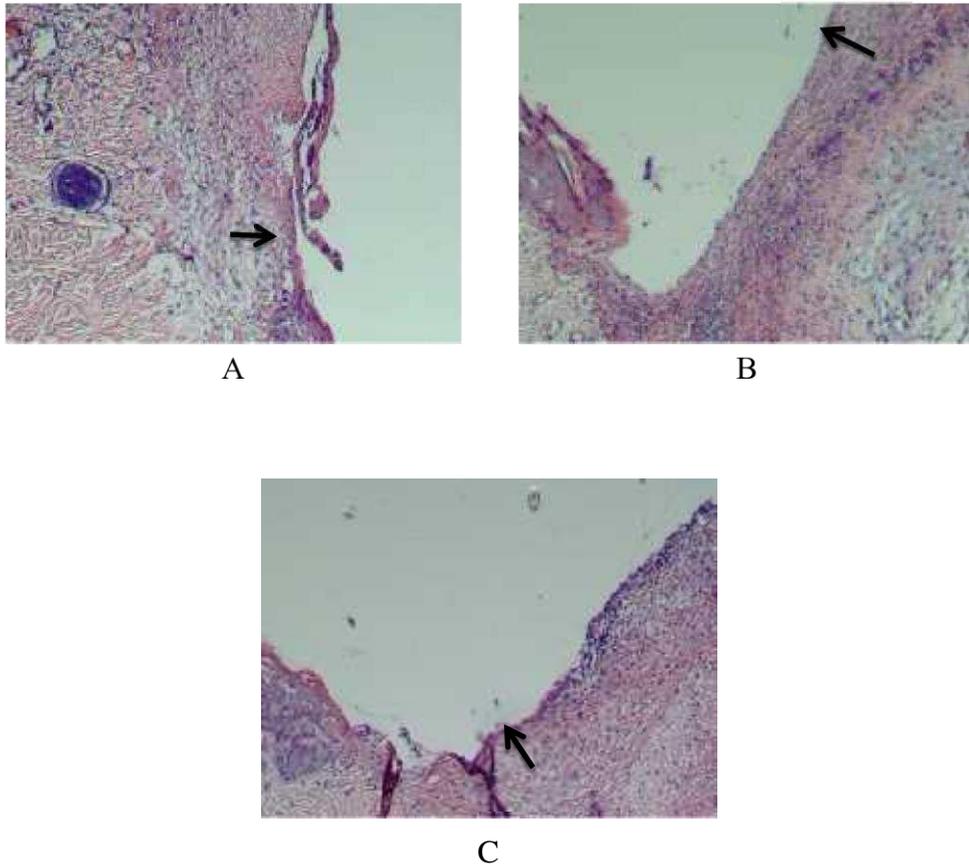
Analisis data menunjukkan bahwa ke- NaCl, povidin-iodin 10%, dan saliva pada kelompok perlakuan NaCl, povidin-iodin 10%, perlakuan kutaneus memiliki perbedaan nadan saliva tidak memiliki perbedaan yang mun secara uji statistik perbedaan tersebut signifikan, sehingga pemberian perlakuan tidak signifikan.



Gambar 2. Gambaran histologis perlukaan pada kutaneus pada hari pertama setelah perlukaan. Belum tampak pembentukan jaringan epitel pada (A)kelompok kontrol, (B) kelompok povidin iodin, dan (C) kelompok saliva.

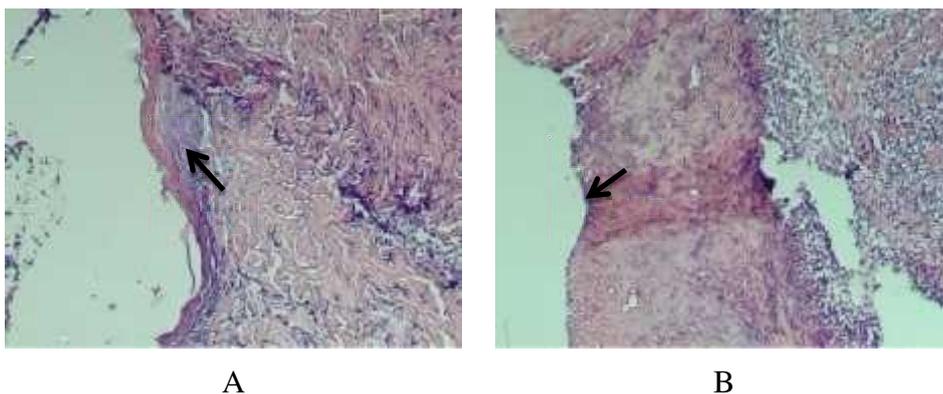
Gambaran histologis hari pertama pak diatas permukaan luka. Jaringan epitel setelah perlukaan tampak dominasi infiltrasi belum terbentuk pada hari pertama setelah sel inflamasi pada perlukaan tampak pada perlukaan.

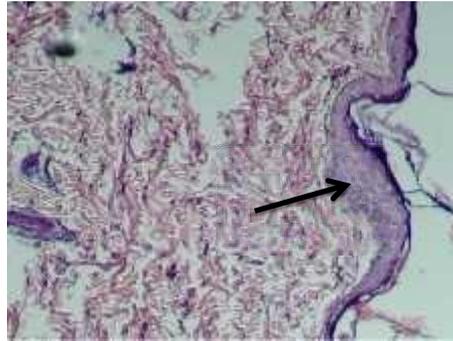
ketiga kelompok perlakuan. *Clot* darah tam-



Gambar 3. Gambaran histologis perlukaan pada kutaneus pada hari ketiga. Epidermis mulai terbentuk tipis pada (A)kelompok kontrol, (B) kelompok povidin iodin, dan (C) kelompok saliva

Pada hari ketiga setelah perlukaan tam- tampak pembentukan jaringan epitel yang pak pada gambaran histologis infiltrasi sel paling lambat dibandingkan dengan keinflamasi dan awal pembentukan jaringan lompok yang lain. epitel. pada kelompok povidin iodin 10%

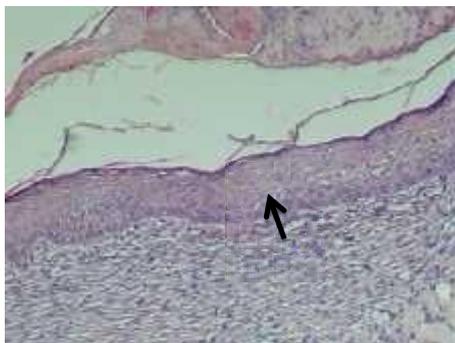




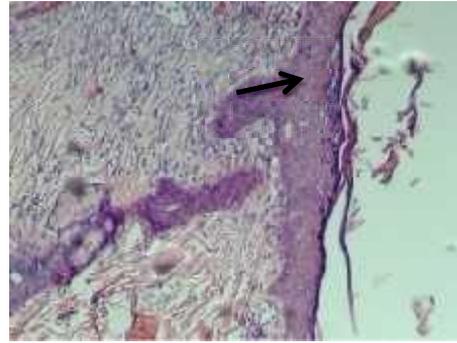
C

Gambar 4. Gambaran histologis perlukaan pada kutaneus pada hari kelima setelah perlukaan. Tampak epidermis mulai menebal. Pada kelompok NaCl (A) dan kelompok saliva (C) telah tampak jaringan epitel yang menebal sedangkan pada kelompok povidin iodine 10% (B) pembentukan jaringan epitel masih tipis.

Gambaran histologis hari kelima ke- Penebalan jaringan epitel tampak pada kelompok NaCl dan kelompok saliva namun kelompok NaCl dan kelompok saliva namun jukkan penurunan infiltrasi sel inflamasi se- pada kelompok povidin iodine 10% jaringan dangkan kelompok povidin iodine 10% masih epitel masih tipis. tampak dominasi infiltrasi sel inflamasi.



A



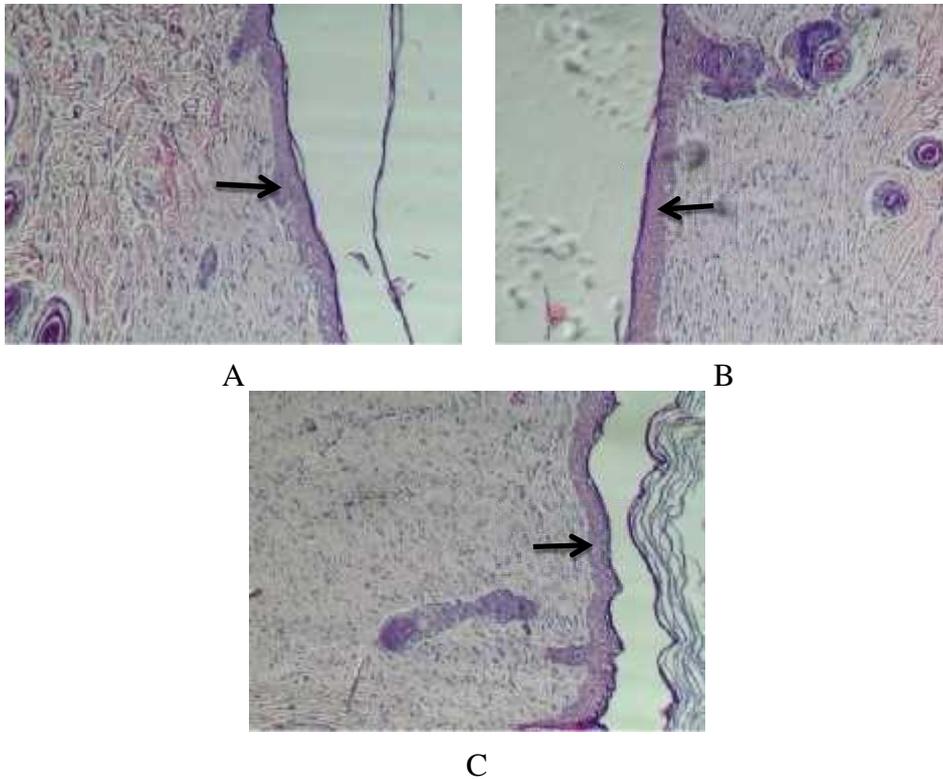
B



C

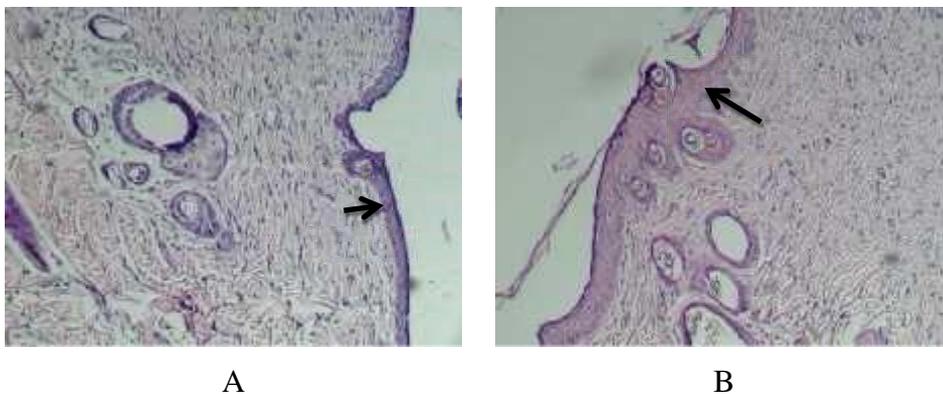
Gambar 5. Gambaran histologis perlukaan pada kutaneus pada hari ketujuh setelah perlukaan. Terjadi puncak penebalan jaringan epitel pada ketiga kelompok. Epitel (B) kelompok povidin iodine dan (C) kelompok saliva memiliki ketebalan yang baik dan terdapat retepeg.

Hari ketujuh setelah perlukaan menun- pada ketiga kelompok hampir sama dan jukkan puncak penebalan jaringan epitel pada tampak retepeg yang telah terbentuk. Ketebalan jaringan epitel



Gambar 6. Gambaran histologis perlukaan pada kutaneus pada hari keempat belas setelah perlukaan. Terjadi penipisan sel epitelium. Epitelium (A) kelompok NaCl,(B) kelompok povidin iodin, dan (C) menipis dan terdapat retepeg.

Gambaran histologis pada ketiga ke- tel yang menipis dan tersusun rapi. Ketebalan lompok perlakuan pada hari keempat belas jaringan epitel pada ketiga kelompok hampir setelah perlukaan menunjukkan jaringan epi- sama.





C

Gambar 7. Gambaran histologis perlukaan pada kutaneus pada hari kedua puluh satu setelah perlukaan. Sel epitelium (A) kelompok NaCl dan (C) kelompok saliva paling tipis dan teratur.

Hari kedua puluh satu setelah perlukaan masih menunjukkan penipisan jaringan epitel. Pada gambaran histologis tampak sel epitel yang tipis dan teratur pada kelompok saliva sedangkan pada kelompok povidin iodine 10% jaringan epitel masih tampak lebih tebal dan tidak teratur.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian saliva berpengaruh untuk mempercepat proses penyembuhan luka dengan hasil rekonstruksi yang terbaik walaupun tidak signifikan secara analisis data. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya bahwa saliva sebagai faktor yang mempercepat penyembuhan luka rongga mulut dapat digunakan untuk penyembuhan luka kutaneus dengan hasil rekonstruksi permukaan luka yang baik dan lebih cepat².

Saliva mengandung berbagai komponen yang berfungsi sebagai antibakteri dan antivirus. Komponen immunoglobulin A, lisosim, dan laktoperoksidase merupakan antibakteri yang dikandung oleh saliva⁷. Selain itu saliva juga mengandung *growth factor* seperti *epidermal growth factor* (EGF)

dan *Nerve Growth Factor* (NGF) yang dapat mempercepat penyembuhan luka⁸.

Epidermal Growth Factor (EGF) pada saliva hewan mempunyai peran penting dalam proses selular ketika terdapat proses penyembuhan luka yaitu termasuk proliferasi sel, diferensiasi sel, dan migrasi sel, sehingga dapat disimpulkan bahwa *growth factors*, terutama EGF, bertanggung jawab terhadap percepatan penyembuhan luka pada tikus dikarenakan adanya saliva⁸. EGF yang disekresikan oleh makrofag dan platelet menstimulasi proliferasi fibroblas yang memproduksi kolagen, selain itu EGF juga dapat mempercepat waktu penyembuhan ketika diaplikasikan secara topikal⁹. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian saliva hewan pada luka kutaneus akan mempercepat penyembuhan luka dikarenakan komponen EGF didalamnya.

Kelompok pemberian povidin iodine 10% menunjukkan proses penyembuhan luka yang lebih rendah kecepatan penyembuhan dan hasil rekonstruksinya dibandingkan dengan kelompok pemberian NaCl dan saliva. Povidine iodine merupakan elemen non metalik yang tersedia dalam bentuk garam yang di kombinasi dengan bahan lain. Walaupun iodine bahan non metalik, iodine berwarna hitam kebiru-biruan, kilau metalik dan bau

yang jelas. Iodine hanya larut sedikit di air tetapi dapat larut keseluruhan dalam alkohol¹⁰. Perawatan luka memerlukan teknik dan obat yang tepat untuk mempercepat penyembuhan luka dan mencegah terjadinya infeksi. Disinfektan iodin mempunyai sifat antiseptik (membunuh kuman) baik bakteri gram positif maupun negatif (Haris, 2009), namun pendapat lain menyatakan¹¹, penggunaan povidine iodine 10% kurang begitu efektif, meskipun cairan tersebut merupakan antiseptik yang baik untuk mencegah infeksi bakteri. Pemberian povidon-iodin 10% mengakibatkan luka tampak tidak sembuh secara sempurna dan mengurangi kekuatan kulit lokasi luka⁶.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian NaCl ternyata memberikan efek yang baik untuk penyembuhan luka bahkan lebih baik dibandingkan dengan pemberian povidin iodin 10%. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bakkara¹¹, proses penyembuhan luka bersih menggunakan Sodium Chlorida 0,9% lebih cepat dibandingkan dengan penggunaan povidine iodine 10%. Hal ini disebabkan karena kandungan Sodium Chlorida seimbang dan bersifat fisiologis atau sama seperti cairan tubuh. Suasana lembab yang diciptakan Sodium Chlorida dalam merawat luka dapat mempercepat terbentuknya stratum corneum dan angiogenesis untuk proses penyembuhan luka. Sebab pada fase proliferasi dalam fisiologis penyembuhan luka, cairan Sodium Chlorida yang digunakan sangat membantu melindungi granulasi jaringan agar tetap lembab sehingga membantu proses penyembuhan. Suasana lembab pada perawatan luka akan mempercepat fibrinolisis, mempercepat angiogenesis, menurunkan resiko infeksi, mempercepat pembentukan growth factor serta

mempercepat terjadinya pembentukan sel aktif pada kulit.

Penyembuhan luka dengan pemberian saliva dan NaCl mempercepat penyembuhan luka dibandingkan dengan pemberian povidin iodin 10%. Kandungan EGF pada saliva akan membantu proliferasi sel sehingga akan mempercepat penyembuhan luka, sedangkan pada NaCl, kandungannya yang seimbang dan bersifat fisiologis atau sama seperti cairan tubuh akan memberikan suasana lembab untuk mempercepat terbentuknya stratum corneum dan angiogenesis untuk proses penyembuhan luka.

Kesimpulan

Saliva memengaruhi proses penyembuhan luka kutaneus dengan kecepatan dan hasil rekonstruksi yang terbaik dibandingkan larutan fisiologis NaCl 0,9% dan povidin-iodin 10%, baik dari aspek klinis maupun histologis ketebalan epitel dan kepadatan kolagen. Dalam hal ini, growth factors, terutama EGF, yang terdapat dalam saliva merupakan faktor yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka pada kutaneus.

Daftar Pustaka

1. Haris R.A., 2009. *Efektivitas Penggunaan Iodin 10%, Iodin 70%, Iodin 80%, dan NaCl Dalam Percepatan Proses Penyembuhan Luka Pada Punggung Tikus Jantan Sprague Dawley*. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah. Surakarta.
2. Abbasian B., Azizi S., Esmaeili A. 2010. Effects of Rat's Licking Behavior on Cutaneous Wound Healing. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 13

3. Tandheelkd NT. 2011, Saliva and Wound Healing. *NCBI PubMed*. 118 (5): 253-256.
4. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. 2003. Differential Injury Responses in Oral Mucosal and Cutaneous Wounds. *Journal of Dental Research*. 82 (8): 621-626.
5. Fogorv Sz. 2003. Role of Saliva, Salivary Glands, and Epidermal Growth Factor (EGF) on Oral Wound Healing. *NCBI PubMed*. 96 (1): 17-20.
6. Kramer S.A., 1999. Effect of PovidineIodine on Wound Healing: A Preview. *J Vasc Nurs*.17(1):17-23.
7. Newman, 2006. *Carranza's Clinical Periodontology Tenth Edition*. Elseiver: Los Angeles.
8. Oudhoff, 2008. Histatin Are The Major Wound-Closure Stimulating Factor in Human Saliva as Identified in A Cell Culture Assay. *The FASEB Journal*. (22)3805-3811.
9. Singer A.J dan Dagum A.B., 2008. Current Management of Acute Cutaneus Wounds. *N Engl J Med*. 359:1037-1046.
10. Lilley L.L dan Aucker R.S., 1999. *Pharmacology and the nursing process*. Mobsy: St Louis.
11. Bakkara C.J, 2012, *Pengaruh Perawatan Luka Bersih Menggunakan Sodium Klorida 0,9% dengan povidine iodine 10% terhadap penyembuhan luka Post Appendiktomi di RSUD Kota Tanjung Pinang*. Student paper USU Repository. Diunduh dari <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/31496> tanggal 9 Desember 2012.