

ARTIKEL PENELITIAN

Pemberian Zink Oksida 13 % Topikal Berpengaruh Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Muhammad Budi Aulia¹, Nita Andrini²,

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jalan Gedung Arca Nomor 53, Medan Kota, Medan, Sumatera Utara 20217

² Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jalan Gedung Arca Nomor 53, Medan Kota, Medan, Sumatera Utara 20217

Email korespondensi: vanbudi12@gmail.com
nita.andrini@gmail.com

Abstrak : Luka adalah suatu kondisi di mana terputusnya kontinuitas struktur anatomi kulit yang bervariasi dimulai dari lapisan epitel dari kulit, sampai lapisan yang lebih dalam seperti jaringan sub kutis, lemak dan otot. Penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti asupan nutrisi, infeksi, status imunologi, dan penyakit-penyakit penyerta. Beberapa nutrisi yang berperan dalam mempercepat penyembuhan luka seperti vitamin C, zink, dan protein. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian zink oksida 13 % topikal terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar. Penelitian ini berjenis eksperimental dengan desain penelitian *true experiment* dengan rancangan *pre-test and post-test control group design*. Subjek penelitian yang diambil dengan metode *purposive sampling* diperoleh masing-masing sebanyak 15 ekor pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Data analisis menggunakan uji Wilcoxon dan uji Mann Whitney. Uji Wilcoxon menunjukkan $P=0.001$ ($P<0.05$) sehingga terdapat perbedaan antara kondisi luka sebelum dan setelah pemberian zink oksida 13% topikal pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Uji Mann Whitney menunjukkan terdapat pengaruh pemberian zink oksida 13% topikal terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar ($P=0.000$). Pemberian zink oksida 13% topikal berpengaruh terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus galur Wistar.

Kata Kunci: Zink oksida 13% topikal, penyembuhan luka sayat

PENDAHULUAN

Kulit merupakan yang terdapat pada permukaan tubuh sebagai pelindung terbesar dan berfungsi sebagai penghalang atau pelindung fisik tingkat pertama terhadap

lingkungan. Fungsinya terdiri dari pengaturan suhu, perlindungan terhadap sinar ultraviolet (UV), perlindungan dari patogen, mikroorganisme, dan racun. Kulit juga berperan dalam imunologi, persepsi

sensoris, kontrol kehilangan cairan, dan homeostasis secara umum.¹ Luka merupakan proses pemutusan dari struktur anatomi yang berawal dari lapisan epitel sampai dengan lapisan terdalam seperti otot, lemak, dan jaringan subkutis.² Proses penyembuhan luka pada kulit terdiri dari proses biologis yang kompleks yang melibatkan kerja berbagai jenis sel, senyawa kimia dan ECM (*matriks ekstraseluler*). Jika proses ini terganggu, maka proses penyembuhan luka akan berakhir pada pembentukan suatu massa jaringan fibrotik yang dikenal sebagai *scar* (bekas luka).³ Faktor penyembuhan luka ialah beberapa penyakit penyerta, status imunologi, infeksi, dan asupan nutrisi. Contoh nutrisi yang memiliki peran pada penyembuhan luka adalah protein, zink, serta beberapa vitamin seperti vitamin C.⁴

Unsur zink (Zn) adalah mikronutrien esensial dan merupakan mineral kedua terbanyak yang didistribusikan oleh tubuh setelah zat besi (Fe). Zink (Zn) merupakan kofaktor untuk lebih dari 300 enzim dan lebih dari 2000 faktor transkripsi. Pada kulit manusia, Konsentrasi zink (Zn) di epidermis lebih tinggi daripada di dermis. Zink dapat diformulasikan dalam beberapa jenis seperti zink oksida, zink asetat, zink glukonat, dan zink sulfat. Zink oksida (ZnO) pada umumnya dapat digunakan pada kulit yang mengalami luka ataupun inflamasi. Pemberian zink oksida (ZnO) secara topikal memiliki peran dalam sintesis protein dan kolagen serta meningkatkan mitosis keratinosit, sehingga berkontribusi dalam penyembuhan luka.⁵⁻⁸

Pada bidang kedokteran, proses penutupan luka dibutuhkan nutrisi yang mengandung zink tepatnya untuk pasien pasca operasi. Proses replika pada beberapa sel tubuh serta sintesis protein merupakan alasan penting dari penggunaan zink pada proses penutupan luka. Pada keadaan defisiensi zink dapat menyebabkan beberapa masalah klinis seperti dermatitis, alopesia, diare dan gangguan penyembuhan luka.⁹

Penelitian yang dilakukan di Universitas *Louisville, Kentucky* membandingkan hasil penyembuhan luka eksisi pada dua kelompok yaitu 44 pasien yang diobati dengan balutan standar medis dan 36 pasien yang diobati dengan balutan yang mengandung zink oksida. Sebanyak 91,7 % pasien yang menerima balutan zink oksida sembuh total, sedangkan hanya 65,9 % pasien yang menerima balutan standar medis sembuh.¹⁰

Penelitian lain membuktikan bahwa pemberian zink secara topikal mampu meningkatkan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatikus pada hewan coba. Oleh karena itu pada hewan uji coba yang memiliki kondisi diabetes dengan ulkus traumatikus bisa dipercepat penyembuhannya dengan menggunakan nutrisi yang mengandung zink.¹¹

Berdasarkan uraian di atas, peneliti mengambil judul “efek pemberian zink oksida 13 % topikal terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar (*Rattus Norvegicus*)”. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian zink oksida 13 % topikal terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar.

METODE

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain penelitian *true experiment* dengan rancangan *pre-test post-test control group design* untuk menganalisis efek pemberian zink oksida 13 % topikal terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan galur Wistar

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* (tikus putih galur wistar) yang memiliki ciri-ciri memiliki umur tiga bulan yang terdapat di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Sampel penelitian adalah *Rattus norvegicus*, dengan kriteria kriteria inklusi yaitu, (a) tikus putih jenis galur Wistar, (b) erat badan 150 gram sampai 250 gram, dan (c) tikus aktif yang memiliki warna bulu putih. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu tikus mengalami penurunan keadaan fisik atau tidak aktif dan tikus yang meninggal pada penelitian. Banyaknya sampel yang digunakan dihitung dengan menggunakan persamaan.

$$\text{Rumus} = (n-1)(t-1) \geq 15$$

Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan rumus tersebut, maka jumlah sampel untuk 2 kelompok masing-masing adalah 16 ekor. Sebelum diberi perlakuan tikus di aklimatisasi dahulu sebelum satu minggu. Kelompok kontrol tidak diberi perlakuan apa pun sampai hari ke-7, kelompok perlakuan diberi zink oksida 13 % topikal 2 kali sehari sampai hari ke-7.

Kelompok kontrol dilakukan dengan tidak diberi perlakuan apa pun. Sedangkan kelompok perlakuan diberikan zink oksida 13 % topikal.

Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian ini dilaksanakan di Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan dimulai dari bulan September 2022 hingga Februari 2023.

Analisis Data

Data yang didapatkan selanjutnya diolah terlebih dahulu pada proses pengolahan data, yang meliputi tahapan *editing, coding, input data* dan *save data*. Setelah dilakukan pengolahan data dengan benar, selanjutnya adalah proses analisis data. Analisis data yang dilakukan meliputi analisis univariat.

HASIL

Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk melihat gambaran proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar pada kelompok yang diberikan dan tidak diberikan perlakuan zink oksida 13% topikal.

Tabel 1. Hasil Analisis Univariat Kondisi luka sayat sebelum dan setelah diberikan perlakuan pada kelompok eksperimen dan kelompok kontrol berdasarkan Skor REEDA

	Kelompok Eksperimen		Kelompok Kontrol	
	n	%	n	%
Pretest				
Skor 0 : Healed	0	0.0	0	0.0

	Kelompok Eksperimen		Kelompok Kontrol	
	n	%	n	%
Skor 1-5 : <i>Moderately Healed</i>	0	0.0	1	6.7
Skor 6-10 : <i>Mildly healed</i>	14	93.3	14	93.3
Skor 11-15 : <i>Not Healed</i>	1	6.7	0	0.0
Posttest				
Skor 0 : <i>Healed</i>	11	73.3	0	0.0
Skor 1-5 : <i>Moderately Healed</i>	4	26.7	15	100.0
Skor 6-10 : <i>Mildly healed</i>	0	0.0	0	0.0
Skor 11-15 : <i>Not Healed</i>	0	0.0	0	0.0

Pada Tabel 1 di atas dapat dilihat skor proses penyembuhan luka sayat sebelum diberikan perlakuan pada kelompok eksperimen dan kelompok kontrol masing-masing didominasi oleh 93.3% tikus dengan skor 6-10 (*mildly healed*), dan 6.7% tikus lainnya pada kelompok eksperimen memiliki skor 11-15 (*not healed*), sedangkan 6.7% tikus pada kelompok kontrol memiliki skor 1-5 (*moderately healed*).

Kemudian skor luka sayat setelah diberikan zink oksida 13 % topikal pada kelompok eksperimen didominasi oleh 73.3% tikus dengan skor 0 (*healed*), dan 26.7% tikus lainnya pada kelompok eksperimen memiliki skor 1-5 (*moderately healed*). Sedangkan luka sayat pada kelompok kontrol setelah hari ke-7 semuanya (100%) memiliki skor 1-5 (*moderately healed*).

Perbandingan Kondisi Luka Sebelum dan Setelah Perlakuan Pada Kelompok Eksperimen dan Kelompok Kontrol

Pada perbandingan ini dilakukan uji normalitas dan hasilnya dipaparkan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Pengujian Normalitas Data Kondisi Luka Sayat Sebelum dan Setelah diberikan perlakuan pada Kelompok Eksperimen dan Kelompok Kontrol

Kelompok		Shapiro Wilk (Sig.)	Keterangan
Eksperimen	Pretest	0.000	Tidak berdistribusi normal
	Posttest	0.000	Tidak berdistribusi normal
Kontrol	Pretest	0.273	Berdistribusi normal
	Posttest	0.004	Tidak berdistribusi normal

Pada Tabel 2, yaitu penyembuhan luka sayat sebelum dan sesudah pada kelompok eksperimen, serta penyembuhan luka sayat sebelum dan sesudah pada kelompok kontrol masing-masing diperoleh data tidak terdistribusi normal, sedangkan data luka sayat sebelum dilakukan perlakuan pada kelompok kontrol terdistribusi normal. Dengan demikian uji perbandingan penyembuhan luka sayat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan dan tidak diberikan perlakuan dilakukan menggunakan statistik non parametrik, di mana uji perbandingan untuk sampel yang berpasangan menggunakan *Wilcoxon Test*. Selanjutnya data dilanjutkan dengan

menggunakan *Wilcoxon Test*. Hasil dari uji *Wilcoxon Test* dipaparkan pada Tabel berikut.

Tabel 3. Hasil Pengujian Kondisi Luka Sayat Sebelum dan Setelah perlakuan Pada Kelompok Eksperimen dan Kelompok Kontrol

Kelompok		Rerata	P-Value	Kesimpulan
Eksperimen	Pretest	8.07	0.001	Berbeda Signifikan
	Posttest	0.27		
Kontrol	Pretest	7.47	0.001	Berbeda Signifikan
	Posttest	1.87		

Pada tabel 3 diperoleh *p-value* pada Eksperimen dan kontrol masing-masing sebesar 0.001 (<0.05), sehingga dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan kondisi luka sebelum dan setelah pemberian zink oksida 13 % topikal pada kelompok eksperimen dan kelompok kontrol.

Perbandingan kondisi luka setelah diberikan perlakuan

Untuk mengetahui perbandingan ini dilakukan uji normalitas. Hasil dari uji normalitas disajikan dalam tabel berikut ini.

Tabel 4. Pengujian Normalitas Data Kondisi Luka Setelah diberikan perlakuan

Kelompok	P-Value	Kesimpulan
Eksperimen	0.000	Tidak terdistribusi normal
Kontrol	0.004	Tidak terdistribusi Normal

Pada uji *shapiro-wilk* pada Tabel 4 menunjukkan bahwa data selisih penyembuhan luka sayat sesudah diberikan perlakuan maupun tidak diberikan perlakuan

tidak terdistribusi normal, dengan demikian uji perbandingan kondisi luka setelah diberikan perlakuan antara menggunakan *Mann Whitney Test*. Hasil dari uji *Mann Whitney Test* disajikan pada tabel berikut ini.

Tabel 5. Hasil Uji Perbandingan Kondisi Luka Setelah diberikan perlakuan

Kelompok	Mean Rank	P-Value	Kesimpulan
Eksperimen	8.80	0.000	Berpengaruh Signifikan
Kontrol	22.20		

Hasil pengujian menggunakan *Mann Whitney Test* yang disajikan pada Tabel 5 diperoleh nilai signifikansi (*P-value*) sebesar 0.000 ($P<0.05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian zink oksida 13% topikal terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar.

DISKUSI

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 3 didapatkan keadaan luka sebelum dan setelah pemberian zink oksida 13 % topikal pada kelompok eksperimen menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini dibuktikan dengan pengujian menggunakan *Wilcoxon* yang diperoleh angka signifikansi (*P-value*) sebesar 0.001 dengan nilai rerata 8.07 pada kondisi luka sebelum perlakuan dan 0.27 pada kondisi luka setelah perlakuan. Sehingga terdapat penyembuhan luka yang baik setelah diberikan zink oksida 13 % topikal daripada sebelum diberikan zink oksida 13 % topikal pada kelompok eksperimen. Hasil pengamatan kondisi luka sebelum diberikan

zink oksida 13 % topikal pada kelompok eksperimen menunjukkan terjadinya proses awal penyembuhan luka dengan kondisi luka tampak indikator inflamasi ditandai dengan kemerahan dan edema pada sekitar tepi luka, perdarahan (*Discharge*), dan kedua tepi luka masih terbuka. Fase inflamasi berfungsi untuk mencegah infeksi pada luka.¹² Telah dibuktikan bahwa zink oksida topikal mampu mempercepat diferensiasi monosit menjadi makrofag pada fase inflamasi. Dengan demikian, makrofag akan bekerja lebih cepat dalam pembersihan mikroba/debris.¹³ fase inflamasi dapat berlangsung hingga hari ke 3-4.¹⁴ Hasil pengamatan pada hari ketujuh setelah diberikan zink oksida 13 % topikal menunjukkan nilai skoring REEDA telah berkurang. Hal tersebut bisa lebih baik nya kondisi luka. *Approximation* merupakan indikator yang masih ada. Oleh karena itu, kesempurnaan dalam proses penutupan luka akan terjadi dengan merata. Sehingga berdasarkan analisis peneliti. dapat diketahui bahwa luka telah mencapai fase proliferasi yaitu proses penyembuhan luka. Fibrosat akan memicu luka menuju ke tengah yang awalnya berasal dari tepi di mana luka sedang mengalami kontraksi.¹⁵ Zink topikal mampu meningkatkan migrasi *fibroblast* dan mengoptimalkan *angiogenesis*.¹³ Hasil penelitian senada dengan Devita dkk yang memaparkan pemberian zink topikal 10 % terhadap luka insisi pada tikus *Sprague Dawley* jantan menunjukkan hasil yang baik berdasarkan gambaran histopatologi, yaitu diketahui pada hari kelima jumlah leukosit

menurun dan terdapat proses menutupnya lapisan dermis dan epidermis.¹⁶

Hasil penelitian pada Tabel 3 pada kelompok kontrol memaparkan perbedaan yang signifikan, hal ini dibuktikan dengan pengujian menggunakan *Wilcoxon* yang diperoleh angka signifikansi (*P-value*) sebesar 0.001 dengan nilai rerata 7.47 pada kondisi luka sebelum perlakuan dan 1.87 pada kondisi luka setelah perlakuan pada kelompok kontrol. Sehingga terdapat perbedaan kondisi luka sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok kontrol. Hasil pengamatan kondisi luka sebelum perlakuan pada kelompok kontrol menunjukkan terjadinya proses awal penyembuhan luka dengan kondisi luka tampak indikator perdarahan bawah kulit ditandai dengan bercak ungu kehitaman di tepi luka (*echymosis*), perdarahan (*Discharge*), kedua tepi luka masih terbuka, serta tampak inflamasi yang ditandai oleh kemerahan dan edema. Sedangkan, hasil pengamatan pada hari ketujuh pada kelompok kontrol menunjukkan hasil skoring REEDA masih bernilai 1-5 yang berarti penyembuhan luka dengan tingkat sedang. Proses penyembuhan luka bisa berlangsung sampai berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun. Namun, proses penyembuhan luka bisa berlangsung lebih cepat ataupun lebih lambat.¹⁷ Hal ini karena penyembuhan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain rasa stres, hormon, usia, infeksi, oksigenase jaringan, serta nutrisi.¹⁸

Hasil penelitian pada Tabel 5 menunjukkan Hasil pengujian menggunakan *Mann-Whitney* diperoleh angka signifikansi

(*P-value*) sebesar 0.000 ($p < 0.05$). Sehingga terdapat perbedaan kondisi luka setelah pemberian zink oksida 13 % topikal antara kelompok perlakuan dan kontrol. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian zink oksida 13 % topikal terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar, setelah dibuktikan dengan uji perbandingan menggunakan *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*.

Selain itu, pada penelitian ini diperoleh luka sayat setelah diberikan zink oksida 13% topikal, 73.3% diantaranya dinyatakan sembuh total dan 26.7% lainnya sembuh dengan tingkat sedang. Sedangkan luka sayat yang tidak diberikan zink oksida 13% topikal semuanya (100%) dinyatakan sembuh dengan tingkat sedang.

Dapat diketahui hasil penelitian senada oleh penelitian di Universitas Louisville, Kentucky, di mana penelitian tersebut membandingkan hasil penyembuhan luka eksisi pada dua kelompok yaitu 44 pasien yang diobati dengan balutan standar medis dan 36 pasien yang diobati dengan balutan yang mengandung zink oksida. Sebanyak 91,7 % pasien yang menerima balutan zink oksida sembuh total, sedangkan hanya 65,9 % pasien yang menerima balutan standar medis sembuh.¹⁰ Penelitian lain membuktikan bahwa pemberian zink secara topikal mampu meningkatkan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatikus pada hewan coba. Oleh karena itu, pada hewan uji coba pada kondisi diabetes bisa dengan cepat dalam proses penyembuhan.¹¹

Fungsi zink dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori, yaitu katalitik (sebagai kofaktor untuk berbagai enzim), regulasi (dalam respons imun, penyembuhan luka, sintesis protein, sintesis DNA, dan berpartisipasi dalam pembelahan sel), dan struktural (terlibat dalam sintesis kolagen).¹⁹ Zink topikal memainkan peran penting dalam mengatur fase proses penyembuhan luka, seperti, pada fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.²⁰

Pada fase inflamasi, saat terjadi luka, monosit bermigrasi ke jaringan yang mengalami cedera yang dimana mereka menempel pada sel endotel, masuk ke jaringan dan berdiferensiasi menjadi makrofag yang mampu membersihkan patogen/jaringan yang rusak. Telah ditunjukkan bahwa pemberian zink oksida topikal menghasilkan peningkatan adhesi monosit. Zink dapat berkontribusi dalam me-modulasi diferensiasi monosit menjadi makrofag M1 atau makrofag M2. Makrofag M1 penting untuk proses awal inflamasi dan pembersihan mikroba/debris, sementara makrofag M2 berperan dalam remodeling/perbaikan jaringan selanjutnya.¹³

Selanjutnya pada fase proliferasi Selama penyembuhan luka, penting untuk mengatasi peradangan dan memulai re-epitelisasi, proses di mana sel-sel epitel mengalami pertumbuhan dan perkembangan untuk mengisi kembali jaringan yang terluka untuk penutupan luka. Selama re-epitelisasi, terjadi proliferasi dan migrasi dari keratinosit, fibroblast, sel epitel dan sel endotel. Pemberian zink topikal mampu

meningkatkan proses re-epitelisasi, migrasi fibroblast yang dimediasi oleh ROS, dan mengoptimalkan angiogenesis. Sekitar dua atau tiga hari setelah terjadi luka, fibroblast mulai memasuki luka, menandai permulaan fase proliferasi jaringan. fibroblast akan bermigrasi ke daerah luka yang akan menghasilkan kolagen/matriks ekstraseluler untuk mengisi kavitas luka. Kolagen berfungsi untuk mengatur migrasi epitel, keratinosit, dan mikrovaskular menuju lokasi cedera untuk menutup luka. Salah satu pengatur utama deposisi matriks ekstraseluler adalah TGF-B (*Transforming Growth Factor Beta*).¹³ TGF-B merupakan penyekresian dari protein yang dimana terdapat regulasi pada non aktif dari beberapa sel, diferensiasi, dan poliferasi.^{21,22} TGF-B berperan dalam produksi protein matriks ekstraseluler, salah satunya yaitu kolagen. Faktor transkripsi untuk TGF-B disebut juga dengan SMAD.²¹ Zink adalah kofaktor penting untuk SMAD sehingga memainkan peran utama dalam pembentukan jaringan granulasi.¹³

Kemudian pada fase remodeling Matriks ekstraseluler (ECM) terdiri dari molekul kompleks seperti kolagen, laminin, fibronectin, dan proteoglikan. ECM berfungsi sebagai migrasi seluler, epitelisasi, adhesi dan kontraksi luka. Salah satu enzim yang penting untuk perbaikan luka epidermis adalah *matrix metalloproteinase* (MMP). MMP adalah enzim utama yang berfungsi untuk degradasi ECM. Kulit manusia yang memiliki epidermis, MMP berfungsi dalam mendegradasi kolagen tipe III diubah jadi

kolagen tipe I. Dalam proses penyembuhan luka, MMP memiliki peran penting seperti, melisis matriks ekstraseluler (ECM) yang rusak, *Remodelling* matriks ekstra seluler bekas luka, dan membantu proses migrasi sel epidermis. Zink diperlukan untuk meningkatkan kinerja dari MMP dikarenakan zink merupakan kofaktor MMP.^{2,13}

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian yang dilakukan adalah terdapat pengaruh pemberian zink oksida 13 % topikal terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur Wistar.

Pada Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu peneliti tidak dapat memantau tikus setiap saat di tempat penelitian. Akibatnya, terdapat 2 ekor tikus yang mati saat penelitian berlangsung dengan kemungkinan disakiti oleh tikus lainnya. Melalui artikel ini, peneliti ingin menyampaikan saran kepada penelitian selanjutnya diharapkan dapat menyediakan lebih banyak kandang untuk hewan coba penelitian dengan menempatkan 1-2 hewan coba pada satu kandang agar tidak terjadi hal-hal yang tidak diinginkan seperti, hewan coba yang menyakiti satu sama lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhadj M, Oakley AM. *Anatomy, Skin (Integument)*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/#!po=86.3636>
2. Primadina N, Basori A,

- Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Med - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya*. 2019;3(1):31.
doi:10.30651/jqm.v3i1.2198
3. Han B, Fang WH, Zhao S, Yang Z, Hoang BX. Zink sulfide nanoparticles improve skin regeneration. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2020;29:102263.
doi:10.1016/j.nano.2020.102263
 4. Firdaus NZ, Alda AA, Gunawan IS. Potensi Kandungan Biji Anggur dalam Mempercepat Penyembuhan Luka. *J Penelit Perawat Prof*. 2020;2(2):139-146.
doi:10.37287/jppp.v2i2.85
 5. Damayanti EH, Budyono C. Tinjauan Pustaka: Pengaruh Vitamin C, Vitamin D, dan Zink Terhadap COVID-19. *urnal Kedokt Unram*. 2021;10(4):694-702.
 6. Ågren MS, Phothong N, Burian EA, Mogensen M, Haedersdal M, Jorgensen LN. Topical zink oxide assessed in two human wound-healing models. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(5):1-2.
doi:10.2340/00015555-3829
 7. Larsen HF, Ahlström MG, Gjerdrum LMR, et al. Noninvasive measurement of reepithelialization and microvasculature of suction-blister wounds with benchmarking to histology. *Wound Repair Regen*. 2017;25(6):984-993.
doi:10.1111/wrr.12605
 8. Ågren MS, Chafanska L, Eriksen JO, et al. Spatial expression of metallothionein, matrix metalloproteinase-1 and Ki-67 in human epidermal wounds treated with zink and determined by quantitative immunohistochemistry: A randomised double-blind trial. *Eur J Cell Biol*. 2021;100(3):151147.
doi:10.1016/j.ejcb.2020.151147
 9. Chasapis CT, Ntoupa PSA, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Recent aspects of the effects of zink on human health. *Arch Toxicol*. 2020;94(5):1443-1460.
doi:10.1007/s00204-020-02702-9
 10. Thompson CB, Wiemken TL, Brown TS. Effect of postoperative dressing on excisions performed on the leg: A comparison between zink oxide compression dressings versus standard wound care. *Dermatologic Surg*. 2017;43(11):1379-1384.
doi:10.1097/DSS.0000000000001209
 11. lukman hakim hidayat, priyo hadi D radhitia. Effect of Topical ZnSO₄ 1 % on the MMP-9 Expressions and the Number of Fibroblast in Traumatic Ulcer Healing of Diabetes Melitus Wistar Rats Diabetes mellitus is the worldwide metabolic disease and lead to higher mortality in every years around the globe. *Pengaruh pemberian ZnSO₄ 1 % Top terhadap ekspresi mmp-9 dan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatikus*

- tikus wistar diabetes melitus*. 2018;2(2):163-171.
12. Sjamsuhidajat. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi II.; 2010.
 13. Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zink in wound healing modulation. *Nutrients*. 2018;10(1). doi:10.3390/nu10010016
 14. Nugraha, Patimah. *Rencana Asuhan Keperawatan Medikal-Bedah : Diagnosis Nanda-1 2015-2017 Intervensi Nic Hasil Noc.*; 2016.
 15. Maryunani A. *Perawatan Luka Modern (Modern Wound Care) Terkini Dan Terlengkap.*; 2015.
 16. Kedokteran Hewan J, Anggraeni D, Anggraeni D, Adji D, Murwanti R. Kesembuhan Luka Setelah Pemberian Topikal Zink Pada Tikus Dengan Pakan Lemak Tinggi Wound Healing Following Zink Topical Application on Rat with High Fat Diet. Published online 2014:105-108.
 17. Daisa F, Andrie M, Taurina W. The Effectiveness Test of Oil Phase Ointment Containing Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract on Open Stage II Acute Wounded Wistar Strain Male Rats. *Maj Obat Tradis*. 2017;22(2):97. doi:10.22146/tradmedj.27920
 18. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219-229. doi:10.1177/0022034509359125
 19. Żwieriełło W, Styburski D, Maruszewska A, et al. Bioelements in the treatment of burn injuries – The complex review of metabolism and supplementation (copper, selenium, zink, iron, manganese, chromium and magnesium). *J Trace Elem Med Biol*. 2020;62. doi:10.1016/j.jtemb.2020.126616
 20. Kodama A, Komori K, Koyama A, et al. Impact of Serum Zink Level and Oral Zink Supplementation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Infrainguinal Bypass for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Circ J*. 2022;86(6):995-1006. doi:10.1253/circj.CJ-21-0832
 21. Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zink in wound healing modulation. *Nutrients*. 2018;10(1):1-20. doi:10.3390/nu10010016
 22. Hermendy & Pawarti DR. Peran Transforming Growth Factor beta (TGF- β) Pada Ranitis Alergi. *Tht*. 2017;10(1):27-36.
 23. Aisyah R, Jatmiko SW. Jalur Sinyal TGF- β Berperan Dalam Self Renewal, Diferensiasi, Dan Proliferasi Stem Cell. *Saintika Med*. 2019;15(1):50. doi:10.22219/sm.vol15.smumm1.8002