

Vol 21, No 2 Juni 2020  
Terakreditasi Dirjen Penguatan  
Riset dan Pengembangan,  
Kemenristek Dikti RI  
S.K. No. 36a/E/KPT/2016

**Jurnal Veteriner**

Jurnal Kedokteran Hewan Indonesia  
(Terbit : Maret, Juni, September, Desember)

pISSN: 1411-8327; eISSN: 2477-5665  
Website : ojs.unud.ac.id  
Jurnal Tiga Bulanan

86, ... “berdamailah dengan Corona”, kata Jokowi



Setiap naskah yang dikirim ke redaksi untuk dipublikasikan dalam Jurnal Veteriner dipandang sebagai karya asli penulis dan bila diterima, naskah tersebut tidak diperkenankan dipublikasikan lagi secara keseluruhan ataupun sebagian tanpa seijin Jurnal Veteriner

## DEWAN EDITOR/EDITOR BOARD JURNAL VETERINER

### PIMPINAN DEWAN EDITOR/EDITOR IN CHIEF

**I Wayan Batan**, Laboratory of Veterinary Clinical Diagnosis, Clinical Pathology and Radiology Veteriner, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia

### DEWAN EDITOR/EDITORIAL BOARD

**Nyoman Mantik Astawa**, Lab of Veterinary Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Denpasar, Bali, Indonesia; **Nyoman Sadra Dharmawan**, Laboratory of Veterinary Clinical Diagnosis, Clinical Pathology and Radiology Veteriner, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Rama Jayaraj**, Faculty of Engineering, Health, Science and the Environment, Charles Darwin University, Darwin, Northern Territory 0909 Australia; **Randall C. Kyes**, Division of Global Programs, Washington National Primate Research Center, University of Washington, Seattle, United States of America; **R. Wasito**, Department of Patology, Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia; **Wasmen Manalu**, Department of Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, Indonesia; **I Wayan Teguh Wibawan**, Department of Animal Diseases and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, Indonesia; **Komang Gede Wiryawan**, Department of Nutrition and Feed Technology, Faculty of Animal Science, Bogor Agricultural University, Bogor, Indonesia; **Tongku Nizwan Siregar**, Faculty of Veterinary Medicine, Syiah Kuala University, Banda Aceh, Indonesia; **Max UE Sanam**, Faculty of Veterinary Medicine, Nusa Cendana University, Kupang, East Nusatenggara, Indonesia; **Fedik Abdul Rantam**, Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University, Surabaya, East Java, Indonesia; **Mohamad Lazuardi**, Division Pharmacy-Veteriner, Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University, Surabaya, East Java, Indonesia; **Adji Santoso Dradjat**, Faculty of Animal Husbandry, University of Mataram, Lombok, West Nusatenggara, Indonesia; **Iwan Harjono Utama**, Laboratory of Veterinary Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine Udayana University, Bali, Indonesia; **I Ketut Puja**, Laboratory of Veterinary Histology, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **I Ketut Suatha**, Lab of Anatomy and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Tjok Gde Oka Pemayun**, Lab of Reproduction, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **I Ketut Berata**, Lab Veterinari Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Roostita L. Balia**, Padjadjaran University, Bandung, West Java, Indonesia; **Aida Louise Tendend Rompis**, Animal Biomedical and Molecular Biology Laboratory, Udayana University, Bali, Indonesia; **Anak Agung Ayu Mirah Adi**, Laboratory of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Bibin Bintang Andriana**, Department of Biomedical Chemistry, Graduate School of Science & Technology, Kwansai Gakuin University, Japan; **I Nyoman Suarsana**, Lab of Veterinary Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Gusti Ayu Yuniati Kencana**, Lab of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Alan Dargantes**, College of Veterinary Medicine, Central Mindanao University, University Town, Musuan, Bukidnon, Philippines; **Sri Subekti**, Dept of Veterinary Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University, Surabaya, East Java, Indonesia; **Risa Tiuria**, Lab of Veterinary Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, West Java, Indonesia; **Hastari Wuryastuti**, Department of Veterinary Clinical Nutrition, Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia; **I Wayan Suardana**, Lab of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia; **Dewa Ketut Harya Putra**, Lab of Animal Physiology, Faculty of Animal Husbandry, Udayana University, Denpasar Bali, Indonesia; **Fadjar Satridja**, Lab of Veterinary Helminthology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, West Java, Indonesia; **Siti Isrina Oktavia Salasia**, Department of Veterinary Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia; **Arief Boediono**, Lab of Veterinary Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, West Java, Indonesia; **Edy Kurnianto**, Lab of Genetics and Animal Reproduction, Study Program of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture and Animal Husbandry, Diponegoro University, Semarang, Central Java, Indonesia; **Adnyane Mudite**, Lab of Veterinary Histology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University, Bogor, West Java, Indonesia;

**Deni Noviana**, Division of Surgery and Radiology, Departement of Clinic, Reproduction and Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University (IPB), Indonesia; **Aris Haryanto**, Department of Veterinary Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia; **Thomas Mata Hine**, Departement of Reproduction and Animal Health, Faculty of Animal Husbandry, Nusa Cendana University, East Nusatenggara, Indonesia; **Ietje Wientarsih**, Division of Veterinary Pharmacy, Departement of Clinic, Reproduction and Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University (IPB), Indonesia; **Upik Kesumawati Hadi**, Divison of Parasitology and Medical Entomology, Department of Animal Infectious Diseases and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Bogor Agricultural University

### MANAJER JURNAL/JOURNAL MANAGER

I Gusti Made Krisna Erawan

### EDITOR PELAKSANA/ASSOCIATE EDITOR

I Nyoman Suartha; I Gusti Ngurah Sudisma; Ni Gusti Agung Ayu Suartini; I Made Kardena; I Putu Sampurna; I Made Sukada; Anak Agung Sagung Kendran; Ni Nyoman Werdi Susari; Putu Ayu Sisyawati Putriningsih; Tjokorda Sari Nindhia

**Kerjasama**  
**Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana**  
**& Perhimpunan Dokter Hewan Indonesia, Jakarta**



## DAFTAR ISI

Vol 21, No 2 Juni 2020  
Terakreditasi Dirjen Penguatan  
Riset dan Pengembangan,  
Kemenristek Dikti RI  
S.K. No. 36a/E/KPT/2016

**Jurnal Veteriner**

Jurnal Kedokteran Hewan Indonesia  
Indonesia Veterinary Journal

pISSN: 1411-8327; eISSN: 2477-5665  
Website : ojs.unud.ac.id  
Terbit sejak 18 Desember 2000

Naskah Asli  
Original Article

- WINDA RAHMANIA, MOKHAMAD FAKHRUL ULUM, SITI ZAENAB, DENI NOVIANA**  
Prevalensi Kelainan Ginjal Anjing yang Dirawat Rumah Sakit Hewan Pendidikan dan Klinik Hewan Melalui Pemeriksaan Ultrasonografi  
(*PREVALENCE OF RENAL ABNORMALITIES IN TREATING DOGS TO THE VETERINARY TEACHING HOSPITAL AND ANIMAL CLINIC BY USING ULTRASONOGRAPHY*) ..... 167-175
- ROMY MUHAMMAD DARY MUFA, NUNUK DYAH RETNO LASTUTI, FEDIK ABDUL RANTAM, LUCIA TRI SUWANTI, ENDANG SUPRIHATI, DIDIK HANDIJATNO, MUFASIRIN**  
Deteksi *Cryptosporidium canis* pada Anjing di Kota Surabaya  
(*CRYPTOSPORIDIUM CANIS DETECTION IN DOGS IN THE CITY OF SURABAYA*) ..... 176-182
- NI NYOMAN SURYANI, I WAYAN SUARNA, I GDE MAHARDIKA, NI PUTU SRINI**  
Peningkatan Performa dan Kualitas Daging Sapi Bali yang Diberi Imbunan Tepung Jagung Dalam Ransum  
(*MAIZE FLOUR SUPPLEMENTATION IMPROVE PERFORMANCE AND MEAT QUALITY OF BALI CATTLE*) ..... 183-191
- HERAWATI, FEBRY SYSDITYAWAN RAMADHAN, DYAH AYU OKTAVIANIE, YUDIT OKTANELLA**  
Polimorfisme Gen *Oviductal Glycoprotein-1* pada Oviduk Kambing Peranakan Etawa Penderita Kista Ovarium  
(*OVIDUCTAL GLYCOPROTEIN-1 GENE POLYMORPHISM IN THE OVIDUCT OF ETTAWA CROSSBREED GOATS SUFFERING FROM OVARIAN CYST*) ..... 192-198
- LEILA NUR AZIAH, AGUSTIN INDRAWATI, I WAYAN TEGUH WIBAWAN**  
Keberhasilan Mendeteksi Gen Penyandi Resistensi Tetracycline dan *Plasmid Mediated Quinolones* pada Bakteri *Salmonella* Ayam di Bandung dan Purwakarta  
(*GENE ENCODING RESISTANCE TO TETRACYCLINE AND PLASMID MEDIATED QUINOLONES WERE DETECTED IN SALMONELLA BACTERIA OF CHICKENS IN BANDUNG AND PURWAKARTA*) ..... 199-207
- FITRIA SUSANTI, SRI MURTINI, I WAYAN TEGUH WIBAWAN**  
Respons Kekebalan Ayam IPB D1 yang Memiliki Gen TLR4 terhadap Infeksi Bakteri *Salmonella enteritidis*  
(*IMMUNE RESPONSE OF IPB D1 CHICKENS WITH TLR4 GENES AGAINSTSALMONELLA ENTERITIDIS BACTERIAL INFECTION*) ..... 208-215
- PRESTALIA DWI RACHMAWATI, TATANG SANTANU ADIKARA, HANI PLUMERIASTUTI, RAHAJU ERNAWATI, JOLA RAHMAHANI, DIDIK HANDIJATNO, CHRISTIAN MARCO HADI NUGROHO**  
Analisis Filogenetik Gen Hemagglutinin dan Neuraminidase Avian Influenza H9N2 Asal Ayam Petelur di Jawa Timur  
(*PHYLOGENETIC ANALYSIS OF HAEMAGGLUTININ AND NEURAMINIDASEGENES OF AVIAN INFLUENZA H9N2 FROM LAYER INI EAST JAVA*) ..... 216-226
- DOOHAN MAHENDRA, LUCIA TRI SUWANTI, NUNUK DYAH RETNO LASTUTI, MUFASIRIN, ENDANG SUPRIHATI, WIWIK MISACO YUNIARTI, NI KOMANG APRILINA WIDISUPUTRI**  
Deteksi Molekuler *Blastocystis* sp. pada Babi Terinfeksi di Kabupaten Tabanan dan Badung, Provinsi Bali, Indonesia  
(*MOLECULAR DETECTION OF BLASTOCYSTIS INFECTION IN PIGS AT TABANAN AND BADUNG DISTRICT, BALI PROVINCE, INDONESIA*) ..... 227-233
- ERNITA, MUNAWIR, RESTI FAUMI, YUSRIZAL AKMAL, MULIARI, ILHAM ZULFAHMI**  
Perbandingan Secara Anatomi Insang Ikan Keureling (*Tor tambroides*), Ikan Mas (*Cyprinus carpio*) dan Ikan Nila, (*Oreochromis niloticus*)  
(*ANATOMICAL COMPARISON OF GILLS OF THAI MAHSEER'S (TOR TAMBROIDES), CARP (CYPRINUS CARPIO) AND TILAPIA, (OREOCHROMIS NILOTICUS)*) ..... 234-246

## DAFTAR ISI (Lanjutan)

Vol 21, No 2 Juni 2020  
Terakreditasi Dirjen Penguatan  
Riset dan Pengembangan,  
Kemenristek Dikti RI  
S.K. No. 36a/E/KPT/2016

**Jurnal Veteriner**

Jurnal Kedokteran Hewan Indonesia  
Indonesia Veterinary Journal

pISSN: 1411-8327; eISSN: 2477-5665  
Website : ojs.unud.ac.id  
Terbit sejak 18 Desember 2000

- YOVITA DEVINA, VINSYA CANTYA PRAKASITA, DWI CAHYO BUDI SETIAWAN, AGNESIA ENDANG TRI HASTUTI WAHYUNI**  
Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya, Daun Kemangi Serta Temu Ireng, dan Madu terhadap Bakteri *Serratia marcescens*  
(ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PAPAYA LEAVES, BASIL LEAVES AND CURCUMA AERUGINOSA EXTRACT AND HONEY AGAINST *SERRATIA MARCESCENS*)..... 247-255
- ESTI HANDAYANI HARDI, KOMSANAH SUKARTI, MAULINA ANGGRIDINI**  
Peningkatan Efikasi Vaksinasi pada Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) dengan Penambahan Ekstrak Tanaman Terung Asam dan Lempuyang  
(INCREASED EFFICACY OF VACCINATION IN TILAPIA (*OREOCHROMIS NILATICUS*) WITH THE ADDITION OF THE SOLANUM FEROX AND BITTER GINGER (*ZINGIBER ZERUMBET*) PLANT EXTRACTS)..... 256-266
- YONATAN DIMASCAHYO BUDIANTO, LUCIA TRI SUWANTI, WIWIK MISACO YUNIARTI, HANI PLUMERIASTUTI, WIWIEK TYASNINGSIH, BOEDI SETIAWAN**  
Terapi Fotodinamik Mempercepat Kesembuhan Luka Insisi pada Kulit Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinfeksi Bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus*  
(PHOTODYNAMIC THERAPY ACCELERATE SKIN INCISION WOUND HEALING IN WHITE RAT (*RATTUS NOVERGICUS*) INFECTED WITH BACTERIA *METHICILIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS*)..... 267-277
- SISCA VALINATA, SULINAWATI, DIDIK TULUS SUBEKTI**  
Evaluasi Performa dan Kesesuaian Uji Antara Uji Aglutinasi *Toxoplasma Modified Agglutination Test* dengan Berbagai Kit Uji Serologis Komersial  
(EVALUATION OF ASSAY PERFORMANCE AND INTER RELIABILITY AGREEMENT BETWEEN TOXOPLASMA MODIFIED AGGLUTINATION TEST AND SEVERAL COMMERCIAL SEROLOGICAL ASSAY KITS)..... 278-291
- ELISA HERINA DIMARIWU, WIWIEK TYASNINGSIH, JOLA RAHMAHANI, RAHAJU ERNAWATI, MUSTOFA HELMI EFFENDI, DIDIK HANDIJATNO**  
Aktivitas Antimikrob Cuka Apel terhadap *Multidrug Resistance Staphylococcus aureus* yang Diisolasi dari Luka Infeksi Anjing di Surabaya  
(ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF APPLE VINEGAR AGAINST MULTIDRUG RESISTANCE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED FROM DOG INFECTION WOUNDS IN SURABAYA)..... 292-299
- KHAERUDDIN, ANDI NURLINDA, NASRUL ARDI, ABDUL HAKIM FATTAH, ANDI KURNIA ARMAYANTI**  
Penentuan Konsentrasi Susu Skim Terbaik dalam Pengencer Semen Ayam Kampung Berbahan Dasar Ringer Laktat  
(DETERMINATION OF OPTIMUM SKIM MILK CONCENTRATION IN KAMPUNG CHICKEN'S SEMEN EXTENDER BASED ON LACTATED RINGERS)..... 300-308
- RASYIDA ULFA, AKHIRUDDIN MADDU, HUDA SALAHUDDIN DARUSMAN, KOEKOEH SANTOSO**  
Gambaran Leukosit Setelah Pemberian Nanoenkapsulasi Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) pada Burung Puyuh Pascainduksi Imunosupresan Deksametason  
(LEUCOCYTES PROFILE AFTER SUPPLEMENTATION OF NANOENCAPSULATION *ZANTHOXYLUM ACANTHOPODIUM* IN QUAILS POST INDUCTION BY DEXAMETHASONE IMMUNISUPRESANT)..... 309-318
- SUPARDI RUSDIANA, LISA PRAHARANI**  
Analisis Usaha Sapi Perah Kembar di Kecamatan Lembang Kabupaten Bandung Jawa Barat  
(BUSINESS OF DAIRY COW TWIN IN LEMBANG DISTRICT, BANDUNG REGENCY, WEST JAWA)..... 319-332



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN  
DIREKTORAT PENGELOLAAN KEKAYAAN INTELEKTUAL

# Sertifikat

Kumparan dari Keputusan Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor: 36a/E/KPT/2016, Tanggal 23 Mei 2016 Tentang Hasil Akreditasi Terbitan Berkala Ilmiah Cetak Periode I Tahun 2016

Nama Terbitan Berkala Ilmiah  
Jurnal Veteriner  
ISSN: 1411-3527

Penerbit: Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana bekerjasama dengan Perhimpunan Dokter Hewan Indonesia

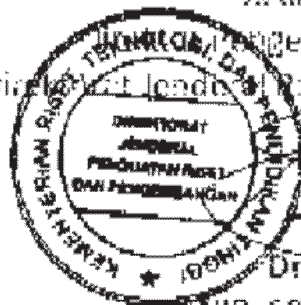
Ditetapkan sebagai Terbitan Berkala Ilmiah

## TELAKHEBITASI

Akreditasi sebagaimana tersebut di atas berlaku selama 5 (lima) tahun sejak ditetapkan

Jakarta, 30 Mei 2016

Direktur Jenderal Pengelolaan Kekayaan Intelektual,  
Direktori Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan



Dr. Sudjaga, M.Sc

NIP. 195901171986111001



# Terapi Fotodinamik Mempercepat Kesembuhan Luka Insisi pada Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinfeksi Bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus*

(PHOTODYNAMIC THERAPY ACCELERATE SKIN INCISION  
WOUND HEALING IN WHITE RAT (*RATTUS NOVERGICUS*) INFECTED  
WITH BACTERIA METHICILIN- RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS)

Yonatan Dimasahyo Budiarto<sup>1</sup>, Lucia Tri Suwanti<sup>2</sup>,  
Wiwik Misaco Yuniarti<sup>3</sup>, Hani Plumeriastuti<sup>4</sup>,  
Wiwiek Tyasningsih<sup>5</sup>, Boedi Setiawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Magister, Ilmu Penyakit dan Kesehatan Masyarakat Veteriner,  
<sup>2</sup>Departemen Parasitologi Veteriner, <sup>3</sup>Departemen Klinik Veteriner,  
<sup>4</sup>Departemen Patologi Veteriner, <sup>5</sup>Departemen Mikrobiologi Veteriner,  
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga  
Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo, Kota Surabaya, Jawa Timur, Indonesia  
Telepon +62 31 5992785, 5993016; Fax. +62 31 5993015  
Email: [tswanti@gmail.com](mailto:tswanti@gmail.com); [dvmyonadims@gmail.com](mailto:dvmyonadims@gmail.com)

## ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek terapi fotodinamik/*photodynamic therapy* (PDT) terhadap kesembuhan luka insisi kulit tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinfeksi bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Evaluasi dilakukan dengan memberikan skor (0 – 4) terhadap faktor-faktor kesembuhan luka seperti epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen. Penelitian ini menggunakan tikus putih sebanyak 25 ekor yang dibagi secara acak ke dalam lima kelompok perlakuan dan masing-masing memiliki lima ulangan, yaitu P0=luka infeksi MRSA+povidone iodine, P1= luka infeksi MRSA+silver sulfadiazine, P2=luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 5 menit, P3=luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 10 menit dan P4=luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 15 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh terapi fotodinamik terhadap kecepatan kesembuhan luka insisi yang diinfeksi bakteri MRSA. Hasil pengamatan histopatologi dan skoring pada kelompok P2, P3 dan P4 menunjukkan peningkatan skor epitelisasi dan kepadatan kolagen dibandingkan dengan kelompok perlakuan P0 dan P1 ( $p<0.05$ ). Skor angiogenesis, sel inflamatori dan sel fibroblas kelompok P0 dan P1 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan terapi fotodinamik P2, P3 dan P4 ( $p<0.05$ ). Kondisi ini menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan P0 dan P1 masih berada pada fase inflamasi, sedangkan pada kelompok P2, P3 dan P4 sudah memasuki fase *remodeling* yang ditandai dengan tingginya skor epitelisasi dan kepadatan kolagen. Pemberian terapi fotodinamik pada luka yang diinfeksi dengan MRSA dapat mempercepat proses kesembuhan luka.

Kata-kata kunci: terapi fotodinamik; MRSA; kesembuhan luka

## ABSTRACT

The aims of this research was to determine the effect of photodynamic therapy (PDT) on the healing of incision wounds in rat skin (*Rattus norvegicus*) that infected with MRSA bacteria by evaluating and give a score (0 – 4) at wound healing factors such as epithelialization, angiogenesis, inflammatory cells, fibroblast cells and collagen density. This study used 25 white rats divided randomly into 5 groups with 5 replications, namely P0 = MRSA infection wound + Povidone Iodine, P1 = MRSA infection wound + Silver Sulfadiazine, P2 = MRSA infection wound + 5-minute PDT irradiation, P3 = MRSA infection wound + 10- minute PDT irradiation and P4 = MRSA infection wound + 15-minute PDT irradiation. Histopathological observations and scoring showed epithelialization and collagen density in groups P2, P3 and P4 increased significantly compared to groups P0 and P1 ( $p<0.05$ ). The histopathological observations and scoring of angiogenesis, inflammatory cells, fibroblast cells of P0 and P1 groups had a higher score than the treatment group with

photodynamic therapy P2, P3 and P4 ( $p < 0.05$ ). This condition showed that in the P0 and P1 groups are still in the inflammatory phase, while in the P2, P3 and P4 groups have entered the remodeling phase which is characterized by high epithelialization scores and collagen density. Giving photodynamic therapy to wounds infected with MRSA can accelerate the wound healing process.

Key words: photodynamic therapy; MRSA; wound healing

## PENDAHULUAN

Infeksi nosokomial sekarang ini menjadi masalah serius terutama pada pasien yang harus menjalani perawatan di rumah sakit hewan untuk jangka waktu yang lama. Saat ini infeksi nosokomial mendapatkan perhatian khusus dan berbagai penelitian terus berkembang dalam dunia kedokteran hewan karena semakin banyak pasien berisiko tinggi, yang menyebabkan infeksi nosokomial sering dijumpai (Kisani *et al.*, 2016).

Penemuan kasus retrospektif dan studi *surveillance* dari *Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC) menunjukkan bahwa target utama terjadinya infeksi nosokomial yaitu *Surgical Site Infections* (SSIs) sebanyak 42% yang biasa terjadi *post* operasi pada hewan akibat luka sayatan yang kurang aseptis, *Urinary Tract Infections* (UTIs) 24%, *Bloodstream Infections* (BSIs) 5%, dan *Pneumonia* 10% dan kombinasi 19% (Morley, 2014).

Kasus *Surgical Site Infections* (SSIs) yang banyak terjadi *post* operasi pada hewan akibat luka sayatan ataupun selepas pemasangan infus yang kurang aseptis, menjadi pintu masuk (*port d'entry*) bagi mikroorganisme untuk masuk ke dalam tubuh (Abbas *et al.*, 2015). Infeksi nosokomial pada kasus *Surgical Site Infections* (SSIs) banyak disebabkan oleh bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yang resisten terhadap satu atau beberapa antibiotik dan termasuk bakteri yang mampu menghasilkan biofilm, toksin dan superantigen sehingga dapat menghindari sistem imun dalam tubuh dan juga mampu melindungi diri dari perusakan oleh antibiotik sehingga bila menginfeksi pada kulit yang tidak utuh (seperti mengalami luka) akan memperberat tingkat keparahan (Marta *et al.*, 2015).

Terapi yang diberikan pada luka kulit yang terinfeksi oleh bakteri MRSA umumnya diberikan antibiotik golongan spektrum luas, bisa dalam bentuk topikal maupun oral. Resistensi bakteri MRSA terhadap banyak antibiotik menjadi masalah, sehingga diperlukan solusi pengobatan lain yang juga mempunyai efektivitas untuk mengeradikasi bakteri yang resisten.

Penelitian ini menggunakan terapi alternatif yaitu *photodynamic therapy* (PDT) untuk membunuh bakteri resisten dalam hal ini MRSA dengan tanpa merusak jaringan lainnya. Interaksi cahaya terapi fotodinamik dengan jaringan terinfeksi memegang peranan penting dalam keberhasilan fotoinaktivasi bakteri MRSA (Fu *et al.*, 2013). Kandungan *fotosensitizer* berupa porfirin pada bakteri MRSA dengan mekanisme cahaya menginduksi porfirin membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui transfer energi atau elektron, dan ROS ini mampu mengoksidasi dan mereduksi molekul-molekul biologi dengan demikian dapat membunuh sel bakteri (Vecchio *et al.*, 2013).

Bakteri MRSA yang menginfeksi kulit mempunyai dinding sel yang tersusun dari *Lipoteichoic Acid* (LTA) dan *Peptidoglycan* (PGN) yang memberikan karakteristik dari molekul patogenitasnya (*Pathogen-Associated Molecule Pattern*/PAMP). Molekul-molekul ini dikenali oleh reseptor patogen yaitu sel dendritik. *Antigen Presenting Cell* (APC) dalam hal ini yang diinduksi oleh fagositosis bakteri dan stimulasi *Toll-like Receptor* (TLR) oleh komponen dinding sel bakteri MRSA mengekspresikan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II (Portou *et al.*, 2015). MHC kelas II akan berikatan dengan Sel T naif dan berdiferensiasi menjadi Th17 lalu menginduksi dan menghasilkan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu: *Epithelial Growth Factor* (EGF) yang memengaruhi epitelisasi, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang memengaruhi pembentukan pembuluh darah baru, *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) yang memengaruhi pembentukan sel radang, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) yang memengaruhi pembentukan fibroblas, *Transforming Growth Factor  $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ) yang memengaruhi pembentukan dan pematangan jaringan kolagen (Murphy, 2017). Epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen merupakan beberapa faktor yang berperan pada proses penyembuhan luka (Han, 2016). Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh *Photodynamic Therapy* (PDT)

terhadap proses penyembuhan luka insisi yang diinfeksi bakteri MRSA.

## METODE PENELITIAN

### Uji Kelayakan Etik

Penelitian ini telah lulus uji kelayakan etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga dengan nomor sertifikat: 049/HRECC.FODM/V/2018.

### Subjek Penelitian

Subjek penelitian yang digunakan adalah 25 ekor tikus putih (*R. norvegicus*), jantan dibagi secara acak ke dalam lima kelompok yang masing-masing memiliki limas ulangan, bakteri MRSA.

### Pelaksanaan Penelitian

Tikus putih dianestesi, kemudian rambut pada punggung tikus putih dicukur seluas 4 cm x 4 cm. Alkohol 70% kemudian dioleskan pada daerah punggung yang telah dicukur. Luka insisi dibuat di daerah punggung tikus dekat vertebrae lumbalis (*Musculus gluteus medius*) sepanjang 2 cm dan kedalaman 0,3-0,5 cm sampai subkutan. Insisi dilakukan dengan menarik *scalpel* ke arah caudal. Bakteri MRSA diinfeksi ke luka insisi hewan coba dengan cara diteteskan sebanyak 50  $\mu$ L dengan menggunakan mikropipet.

Jenis perlakuan terapi yaitu: P0= luka infeksi MRSA+*Povidone Iodine*, P1= luka infeksi MRSA+*Silver Sulfadiazine*, P2= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 5 menit, P3= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 10 menit, P4= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 15 menit. Perlakuan terapi dilakukan sebanyak satu kali sehari selama 14 hari, *Light Emitting Diode* (LED) fotodinamik diletakkan 15 cm di atas hewan coba yang diinfeksi (Fu, 2013). Pada hari ke 1, tikus-tikus percobaan dikorbankan nyawanya dengan cara dieuthanasia, lalu kulit dieksisi untuk dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan *Haematoxylin-Eosin*. Berdasarkan sediaan histopatologi tersebut dikoleksi data perubahan gambaran histopatologi kesembuhan luka berupa skor 0 – 4 yaitu pada epitelisasi (tidak ada, sedikit, sebagian, lengkap dengan *immatured cell*, lengkap dengan *matured cell*), angiogenesis (tidak ada, kurang dari 5 pembuluh, 6 – 10 pembuluh darah, 11 – 15 pembuluh darah, lebih dari 15 pembuluh darah), sel inflamatori (tidak

ada, kurang dari 50, 51 – 100, 101 – 150, lebih dari 150), sel fibroblas (tidak ada, kurang dari 50, 51 – 100, 101 – 150, lebih dari 150) dan kepadatan kolagen (tidak ada, sangat sedikit, sedikit, sedang, rapat) (Kandemir *et al.*, 2013).

### Analisis Data

Data yang didapat dianalisis menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji beda *Mann-Whitney U*, bagi data perlakuan yang terdapat perbedaan nyata dengan batas derajat kemaknaan  $p < 0,05$ . Analisis data dilakukan dengan program komputer *Statistic Product Service Solution* (SPSS) *for windows*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

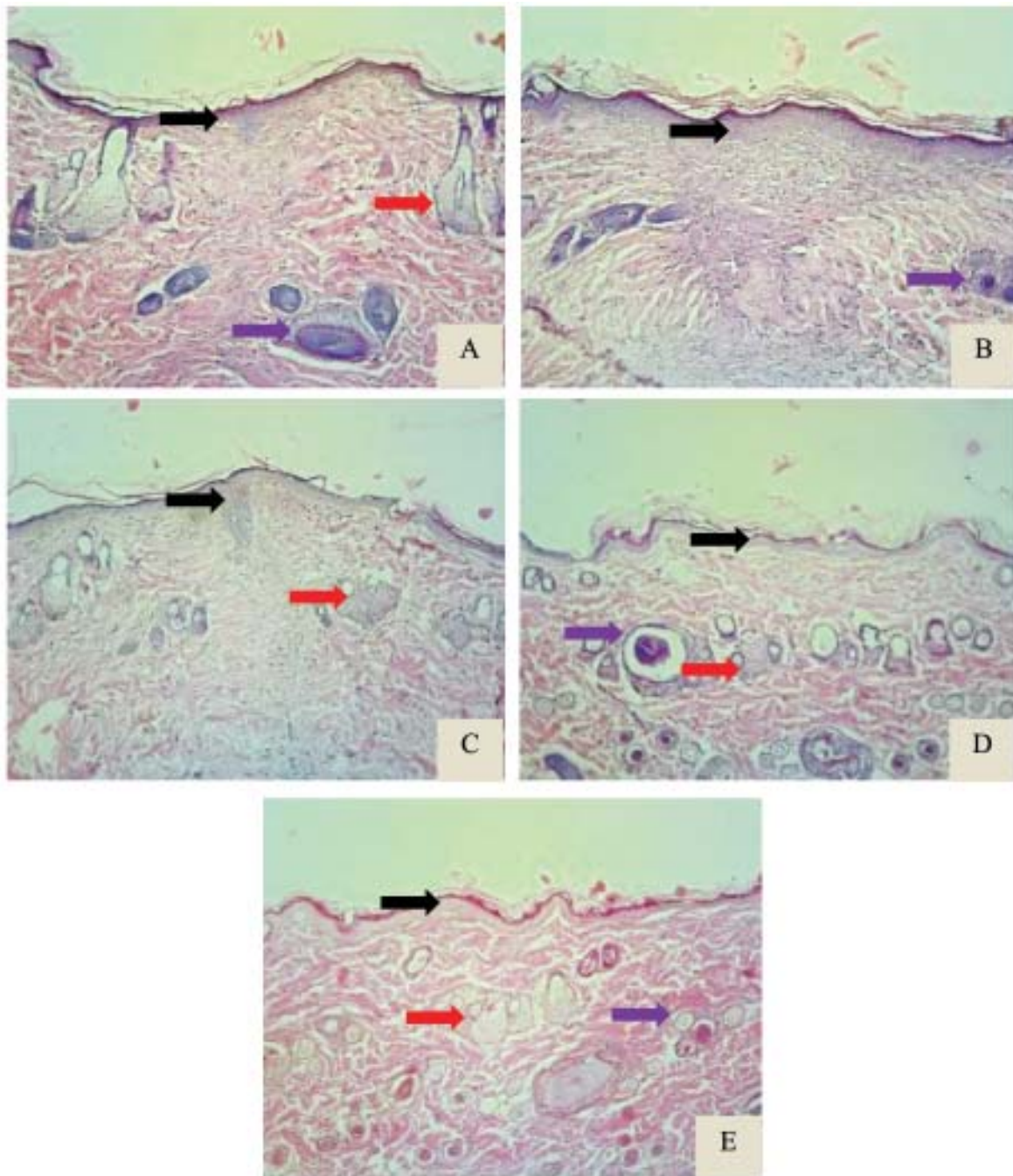
Hasil evaluasi gambaran histopatologi faktor-faktor kesembuhan luka seperti: epitelisasi (Gambar 1), angiogenesis (Gambar 2), sel inflamatori (Gambar 3), sel fibroblas (Gambar 4) dan kepadatan kolagen (Gambar 5), diharapkan dapat menjelaskan efek terapi fotodinamik pada proses kesembuhan luka.

Hasil uji statistika nonparametrik epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen menunjukkan terdapat perbedaan nyata pada seluruh kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ) (Tabel 1). Perbedaan pada setiap kelompok dilakukan uji beda *Mann-Whitney U*, yang menghasilkan epitelisasi luka insisi yang diinfeksi antara kelompok P0 dengan P4 dan P3 berbeda secara signifikan ( $p < 0,05$ ) tetapi tidak berbeda secara signifikan dengan P1 dan P2. Skor epitelisasi luka insisi yang diinfeksi kelompok P1, P2, P3 dan P4 tidak berbeda secara signifikan ( $p > 0,05$ ).

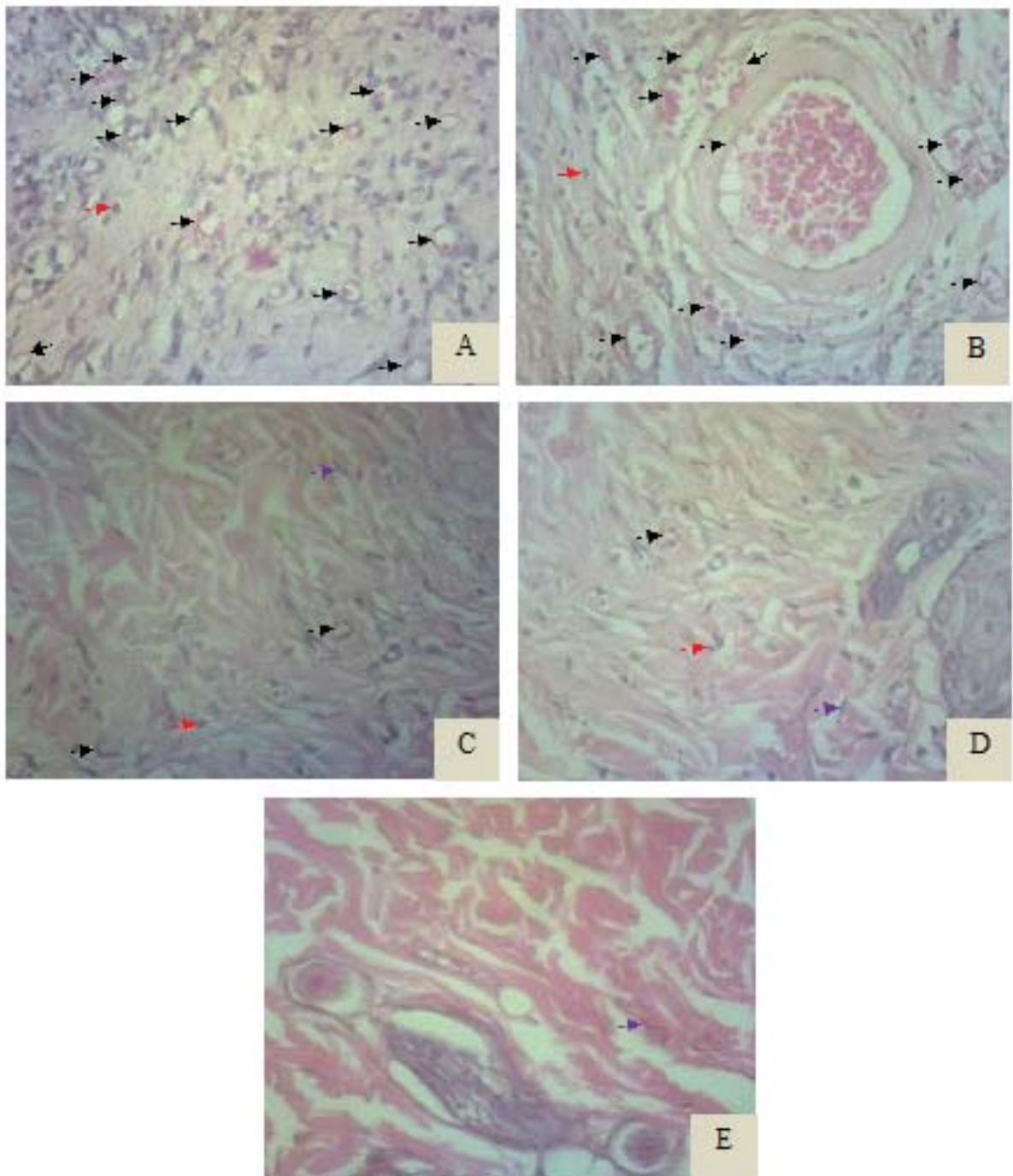
Uji beda *Mann-Whitney U* untuk epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok P0 dengan P1 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ), tetapi antara kelompok P0 dan P1 berbeda nyata dengan kelompok P2, P3 dan P4 ( $p < 0,05$ ). Skor epitelisasi, angiogenesis, sel inflamatori, sel fibroblas dan kepadatan kolagen antara kelompok P2, P3 dan P4 tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ).

Hasil analisis statistika rata-rata skor epitelisasi dan kepadatan kolagen mempunyai kecenderungan/*trend* semakin meningkat dan sebaliknya untuk angiogenesis, sel inflamatori dan sel fibroblas mempunyai *trend* semakin menurun pada kelompok P4 dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain.



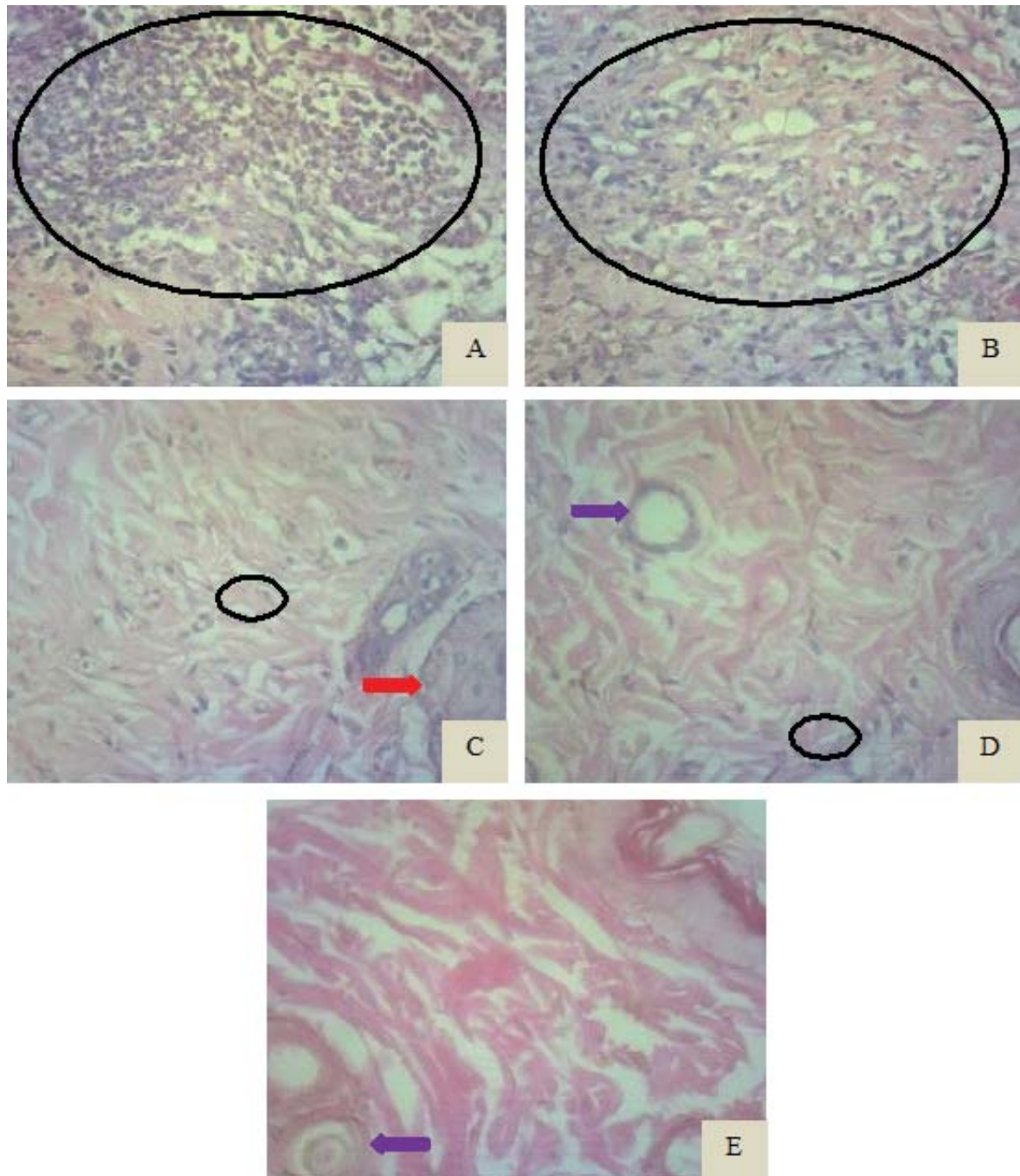


Gambar 1. Histopatologi epitelisasi jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 100 kali). Tanda panah hitam adalah epitelisasi pada *healing center*; tanda panah merah bentukan kelenjar keringat; tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 3. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 3. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 3. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 4. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 4.

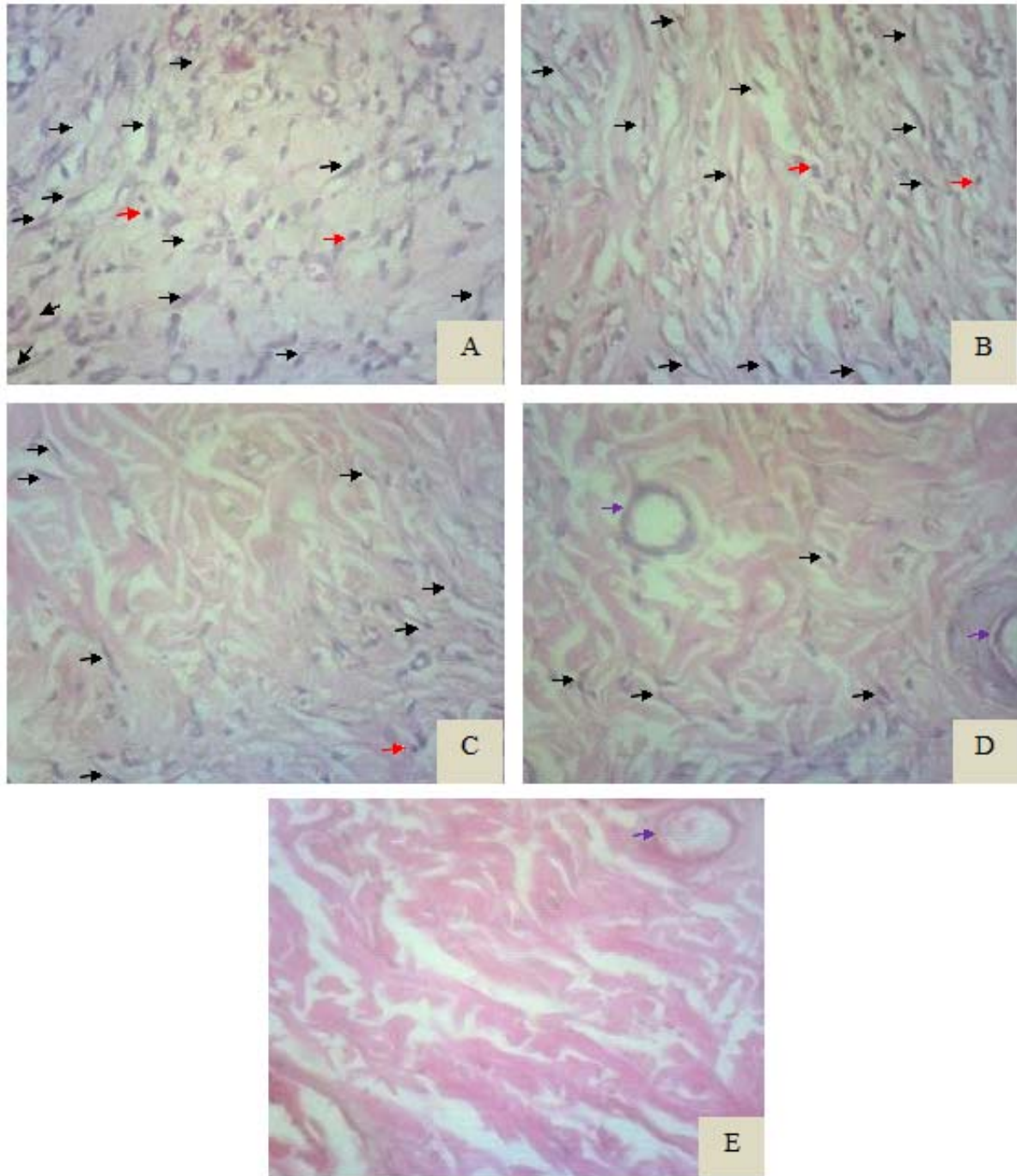


Gambar 2. Histopatologi angiogenesis jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400x), tanda panah hitam adalah bentukan angiogenesis pada *healing center*; tanda panah merah bentukan sel inflamatori; tanda panah ungu bentukan sel fibroblas. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 4. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 4. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 1. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 1. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 0.



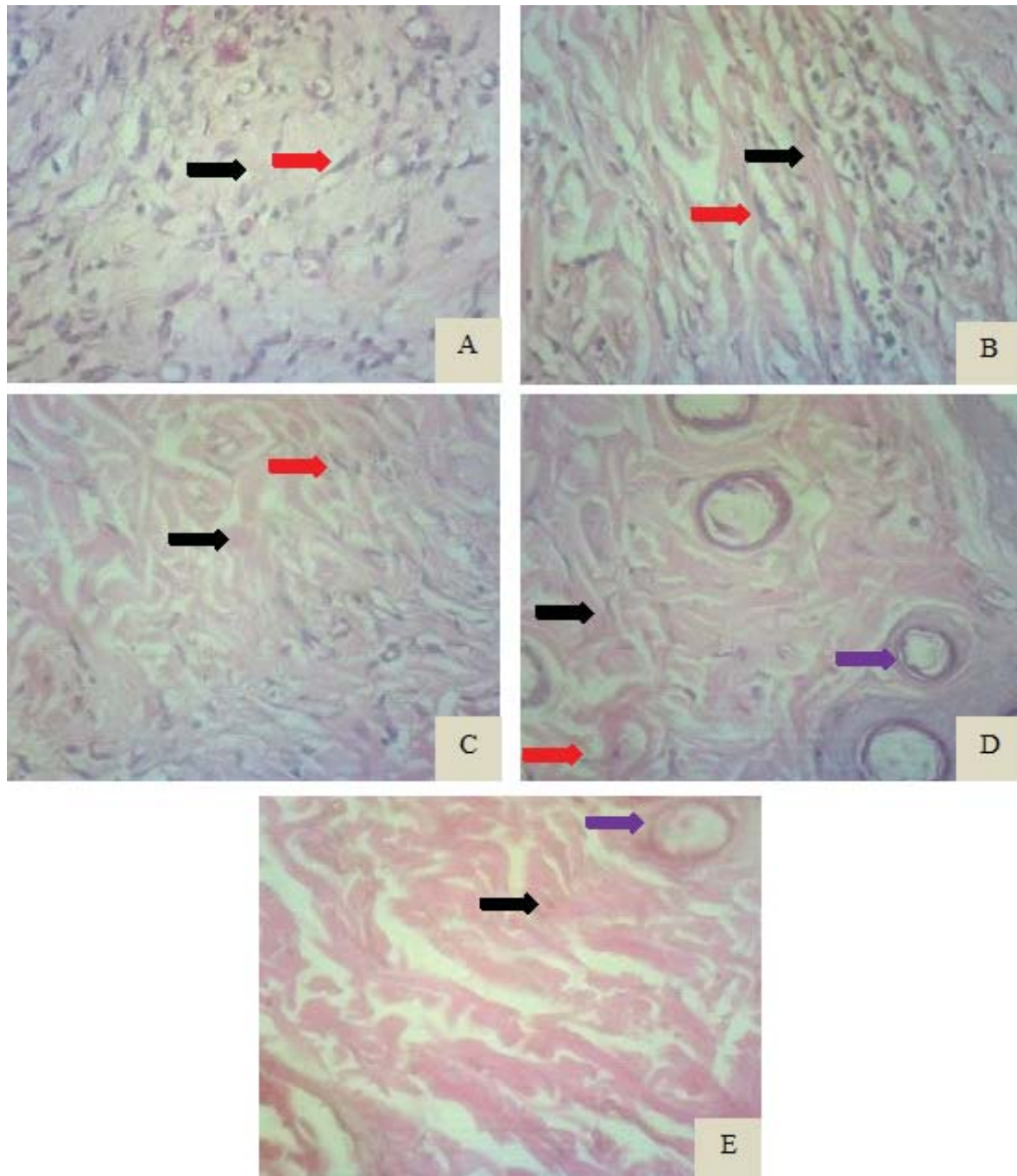


Gambar 3. Histopatologi sel inflamatori jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400 kali), tanda blok oval hitam adalah sel inflamatori pada *healing center*; tanda panah merah bentukan kelenjar keringat, tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 4. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 4. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 1. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 1. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 0.



Gambar 4. Histopatologi sel fibroblas jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400x), tanda panah hitam adalah bentukan angiogenesis pada *healing center*, tanda panah merah bentukan sel inflamatori, tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 4. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 3. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 1. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 1. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 0.





Gambar 5. Histopatologi kolagen jaringan kulit yang dilukai dan diinfeksi bakteri MRSA (H.E; 400 kali), tanda panah hitam adalah epitelisasi pada *healing center*, tanda panah merah bentukan sel fibroblas, tanda panah ungu bentukan folikel rambut. A. Histopatologi kelompok P0 (*Povidone Iodine*) dengan skor 2. B. Histopatologi kelompok P1 (*Silver Sulfadiazine*) dengan skor 3. C. Histopatologi kelompok P2 (PDT 5 menit) dengan skor 4. D. Histopatologi kelompok P3 (PDT 10 menit) dengan skor 4. E. Histopatologi kelompok P4 (PDT 15 menit) dengan skor 4.

Tabel 1. Rataan variabel luka insisi tikus putih yang diinfeksi bakteri *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

| Perlakuan | Rataan ± SD                |                           |                           |                           |                           |
|-----------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|           | Epitel                     | Angiogenesis              | Sel Inflamatorry          | Fibroblas                 | Kolagen                   |
| P0        | 3,20 <sup>a</sup> ± 0,447  | 3,40 <sup>a</sup> ± 0,547 | 3,40 <sup>a</sup> ± 0,547 | 3,80 <sup>a</sup> ± 0,447 | 2,20 <sup>a</sup> ± 0,447 |
| P1        | 3,40 <sup>ab</sup> ± 0,547 | 3,20 <sup>a</sup> ± 0,447 | 2,60 <sup>a</sup> ± 0,547 | 3,20 <sup>a</sup> ± 0,447 | 2,40 <sup>a</sup> ± 0,547 |
| P2        | 3,80 <sup>ab</sup> ± 0,447 | 0,60 <sup>b</sup> ± 0,547 | 0,60 <sup>b</sup> ± 0,547 | 0,80 <sup>b</sup> ± 0,447 | 4,00 <sup>b</sup> ± 0,000 |
| P3        | 4,00 <sup>b</sup> ± 0,000  | 0,60 <sup>b</sup> ± 0,547 | 0,40 <sup>b</sup> ± 0,547 | 0,80 <sup>b</sup> ± 0,447 | 4,00 <sup>b</sup> ± 0,000 |
| P4        | 4,00 <sup>b</sup> ± 0,000  | 0,40 <sup>b</sup> ± 0,547 | 0,20 <sup>b</sup> ± 0,447 | 0,40 <sup>b</sup> ± 0,547 | 4,00 <sup>b</sup> ± 0,000 |

Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ). P0= luka infeksi MRSA+*Povidone Iodine*, P1= luka infeksi MRSA+*Silver Sulfadiazine*, P2= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 5 menit, P3= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 10 menit, P4= luka infeksi MRSA+penyinaran PDT 15 menit

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa proses epitelisasi telah terjadi pada semua kelompok perlakuan, tetapi dengan skor yang berbeda-beda. Hal ini disebabkan oleh kurang efektifnya *povidone iodine* yang hanya memiliki aktivitas antiseptik pada permukaan luka saja. Sedangkan *silver sulfadiazine* kurang efektif karena bakteri MRSA sudah resisten terhadap obat tersebut. Hal ini ditunjukkan dengan masih banyak ditemukan sel inflamatori. Bakteri MRSA menghambat fibroblas mensintesis *extracellular matrix/ECM* (kolagen, fibronektin dan proteoglikan) dan menghambat fibroblas mengekskresikan faktor pertumbuhan yang penting dalam proses epitelisasi (Buckley, 2001).

Epitelisasi paling baik ada pada perlakuan P3 dan P4 jika dibandingkan dengan P2. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi fotodinamik mempunyai kemampuan menurunkan derajat infeksi yang disebabkan bakteri MRSA sehingga proses kesembuhan luka dapat tetap berjalan maksimal dan memberikan lingkungan mikro luka yang optimal untuk proses epitelisasi. Kandungan peroksida dalam dosis rendah yang dihasilkan oleh interaksicahaya dengan jaringan juga membantu proliferasi *matrix metalloproteinase* (MMP) yang mempercepat proses penyembuhan luka (Buckley, 2001).

Hasil pengamatan dan analisis data skor angiogenesis menunjukkan bahwa kelompok P0 dan P1 mendapatkan rata-rata paling tinggi dan berbeda nyata secara statistika jika dibandingkan dengan P2, P3 dan P4 ( $p < 0,05$ ). Pola yang sama terlihat pada hasil pengamatan sel inflamatori pada setiap kelompok perlakuan.

Kondisi ini mengindikasikan bahwa pada

P0 dan P1 masih terjadi pembentukan pembuluh darah baru hingga hari ke 14, karena fase inflamasi masih berlangsung pada kedua kelompok tersebut. Hal ini dapat disebabkan oleh bakteri MRSA pada jaringan kulit yang menghasilkan endotoksin bakteri dan debris seluler yang membuat fase inflamasi semakin lama (Lobmann *et al.*, 2005).

Pada fase inflamasi sel-sel imunokompeten bekerja mengeliminasi bakteri dalam hal ini MRSA pada area luka dan biasanya disertai dengan produksi sitokin-sitokin pro inflamasi. Area luka akan ditandai dengan peningkatan jumlah pembuluh darah baru untuk mencukupi kebutuhan nutrisi dan oksigen ( $O_2$ ), sehingga area tersebut berwarna lebih merah daripada area sekitarnya (Buckley, 2001).

Jumlah sel inflamatori yang tinggi pada P0 dan P1 mengindikasikan bahwa kelompok P0 dan P1 mengalami perpanjangan fase inflamasi. *Povidone iodine* adalah antiseptik topikal yang berfungsi untuk membunuh bakteri hanya di permukaan luka saja. Banyaknya jumlah sel inflamatori pada kelompok ini mengindikasikan bahwa sel inflamatori secara fisiologis melakukan kontrol inflamasi pada luka yang terinfeksi MRSA (Marra, 2014).

Angiogenesis dan sel inflamatori sedikit ditemukan pada kelompok luka yang diinfeksi MRSA dan diberi terapi fotodinamik dengan penyinaran 5 menit, 10 menit dan 15 menit. Hal ini menunjukkan bahwa terapi fotodinamik memiliki kemampuan menekan pertumbuhan MRSA sehingga tidak terjadi perpanjangan masa inflamasi. Semakin cepat dan efektif proses penghambatan atau pemusnahan mikrob pada

luka, maka sistem imun dapat segera bekerja memperbaiki luka tersebut, dengan mulainya fase proliferasi yang mengarah pada penyembuhan luka (Rai dan Kon, 2013).

Hasil pengamatan histopatologi dan analisis data sel fibroblas menunjukkan kelompok P0 dan P1 memiliki rata-rata jumlah fibroblast yang tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diterapi fotodinamik, yaitu P2, P3 dan P4. Hasil yang berbanding terbalik terlihat dari hasil analisis data kolagen. Jumlah rata-rata kolagen tinggi terlihat pada kelompok P2, P3 dan P4 dan hasil ini berbeda secara nyata dengan kelompok P0 dan P1.

Jumlah sel fibroblas yang tinggi pada kelompok P0 dan P1 mengindikasikan bahwa fase inflamasi masih berlangsung dan menyebabkan fase kesembuhan luka tetap berada pada fase tersebut atau mungkin tumpang tindih/*overlapping* dengan awal terjadinya fase proliferasi. Setelah fase inflamasi berakhir, seharusnya proses kesembuhan luka yang normal memasuki fase proliferasi dan *remodeling*. Hal ini menyebabkan tingginya jumlah fibroblas dan rendahnya kolagen pada kelompok tersebut (Koh dan Dipietro, 2013).

Sel fibroblas dengan jumlah sedikit ditemukan pada kelompok P2, P3 dan P4. Ketika terapi fotodinamik dapat menghambat pertumbuhan kuman MRSA, maka proses kesembuhan luka dapat diregulasi dengan baik oleh sistem tubuh. Hal ini menyebabkan fase inflamasi berjalan normal dan fase proliferasi serta *remodeling* juga berjalan dengan normal pula. Jika proses kesembuhan luka berada pada fase *remodeling*, maka secara histopatologi ditandai dengan keberadaan fibroblas dalam jumlah yang tidak terlalu banyak karena area luka didominasi dengan keberadaan kolagen (Monlar, 2017).

Kepadatan kolagen yang rapat dan terbatas jelas ditemukan pada kelompok P2, P3 dan P4. Hal ini juga membuktikan bahwa proses kesembuhan luka sudah berada pada fase proliferasi dan *remodeling*.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terapi fotodinamik berpengaruh terhadap kesembuhan luka insisi pada kulit tikus putih yang diinfeksi bakteri MRSA dengan cara meningkatkan proses epitelisasi, menu-

runkan angiogenesis, menurunkan jumlah sel inflamatori, menurunkan jumlah sel fibroblas dan meningkatkan kepadatan kolagen pada hari ke-14.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh terapi fotodinamik terhadap aktivitas sistem imun tubuh yang berperan pada kesembuhan luka infeksi bakteri MRSA.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada rekan sejawat Program Studi IPKMV FKH Universitas Airlangga yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Andrew H, dan Pillai S. 2015. *Cellular and Molecular Immunology 9<sup>th</sup> Edition*. Philadelphia; WB Elsevier Company: Hlm. 35-168, 339-350, 493-500.
- Buckley CD. 2001. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends in Immunology* 22(4): 199-204.
- Fu X, Fang Y, Yao M. 2013. Antimicrobial Photodynamic Therapy for Methillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *Review. BioMed Research International* 20 (9): 1-4.
- Han SK. 2016. *Innovations and Advances in Wound Healing*. 2<sup>nd</sup> ed. New York USA. Springer- Verlag Berlin Heidelberg. Hlm. 1-28.
- Kandemir FM, Sagliyan A, Ozkaraca M, Gunay C, Han MC, Benzer F. 2013. Effect of Oral Administrations of Pomegranate Seed Extract on Surgical Wound Healing in Rabbits. *Revenue Med Vet* 164: 400-408.
- Kisani A, Awasum K, Udegbunam S, Nnaji T, Muhammed B, Melekwa G, Ankwedel Y. 2016. Management of Nosocomial Diseases in Small Animal Practice: A Review. *Vom Journal of Veterinary Science* 11: 94-100.

- Koh TJ, Dipietro LA. 2013. Inflammation and Wound Healing: The Role of The Macrophage. *NIH Public Access Author Manuscript* 13: 1-14
- Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. 2005. Proteases and Diabetic Foot Syndrome: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Diabetes Care* 28(2): 462-471.
- Marta Z, Hanna M, Justine KR, James PO, Eoghan O. 2015. An Essential Role for Coagulase in *Staphylococcus aureus*; Biofilm Development Reveals New Therapeutic Possibilities for Device-Related Infections. *The Journal of Infection Diseases* 12:\_1883-1893.
- Marra A. 2014. Animal Models in Drug Development for MRSA. Dalam Yinduo J (ed.), *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Protocol, Methods in Molecular Biology*. Second edition. Springer Science Business Media LLC Hlm. 333-344.
- Morley P . 2004. Surveillance for nosocomial infections in veterinary hospitals. *Vet Clinics of North America: Equine Practice* 20: 561–576.
- Murphy K. 2017. *Janeway's Immunobiology*. 9<sup>th</sup> Edition. New York USA. Garland Science, Taylor & Francis Group. Hlm. 39-48
- Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. 2015. The Innate Immune System, Toll- Like Receptors and Dermal Wound Healing: A Review. *Vascular Pharmacology Journal* 71: 31-36.
- Rai M, Kon K. 2013. *Fighting Multidrug Resistance with Herbal Extracts, Essential Oils, and Their Components*. New York USA: Elsevier Inc. Hlm. 65-94.
- Vecchio D, Dai T, Liyi H, Lia F, Gabrio R, Michael RH. 2013. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion. *J Biophotonics* 6(9): 733–742.