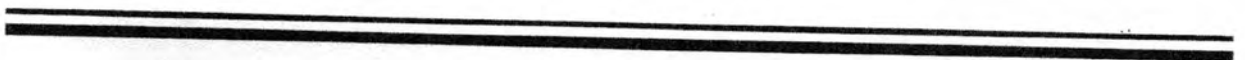


ISSN 2086-0218

JURNAL
KEDOKTERAN GIGI

Vol. 6, No. 2 April 2015



DAFTAR ISI

Pengaruh Teknik Aktivasi Dan Waktu Pasca Aplikasi Bahan Gigi Tiruan Cekat Sementara Resin Komposit Terhadap Kekuatan Fleksural Subiantari Dewi, Haryo Mustiko Dipoyono, Murti Indrastuti	62-69
Perbedaan Ketahanan Fraktur Akar Antara Teknik Preparasi Crowdown Gerakan Continuous Rotation Dan Gerakan Resiprokal Serta Lama Aplikasi Kalsium Hidroksida Agustinus Dwiyogo*, Diatri Nari Ratih, Sri Daradjati	70-75
Pengaruh Instrumen Ni-Ti Rotary Dan Bahan Irigasi Terhadap Ketahanan Fraktur Akar Gigi Pasca Preparasi Saluran Akar Asri Riany Putri, Diatri Nari Ratih, Wignyo Hadriyanto	76-81
Pengaruh Besar Sudut Anchorage Bend Terhadap Besar Intrusi Gigi Anterior Bayu Ananda, Soekarsono, Pinandi, S.P	82-88
Pengaruh Chlorhexidine 0,2% Dan Povidone Iodine 10% Pada Luka Terbuka Terhadap Sel Radang Proliferasi Dn Selapoptosis Benny Widiyanto, Rahardjo, Poerwati Soetji Rahajoe, Rina Susilowati	89-99
Pengaruh Recombinant Human Erythropoientin Terhadap Angiogenesis Pada Proses Penyembuhan (Penelitian Eksperimental pada Tikus Sprague Dawley) Budi Santosa, M. Masykur Rahmat, Poerwati Soetji Rahajoe	100-106
Pengaruh Lama Penyinaran Terhadap Kekuatan Tarik Pelekatan Resin Komposit Bulk Fill Pada Permukaan Dentin Caecilia Lelia Rahmawati, Tunjung Nugraheni, Tri Endra Untara	107-111
Perbedaan Ekspresi Calretinin Sebagai Petanda antara Ameloblastoma Unkistik Dan Kista Dentigerous Cristiani Nadya Pramasari, M. Masykur Rahmat, Maria Goreti Widiastuti	112-118
Pengaruh Konsentrasi Chlorhexidine Gluconate Dan Pemanasan Dengan Alat Ultrasonik Terhadap Pertumbuhan Candida Albicans Pada Pembersihan Plat Gigi Tiruan Resin Akrilik Demmy Wijaya, Erwan Sugiarno, Murti Indrastuti	119-125
Perbedaan Kestabilan Warna Bahan Restorasi Giomer Packable Dan Flowable Terhadap Larutan Teh Kopi Dan Cola Dimas Cahya Saputra, Tunjung Nugraheni, Tri Endra Untara	126-132
Pengaruh Pengulangan Pembakaran Braket Edgewise Standar Terhadap Deformasi Slot Braket Akibat Gaya Torque Kawat Stainless Steel Emi Murniyanti, Wayan Ardhana, Dyah Karunia	133-138
Perbedaan Kebocoran Apikal Pada Obturasi Saluran Akar Menggunakan Bahan Siler Kalsium Hidroksida Resin Epoksi Dan Resin Methacrylate Eveline Cahyani, Wignyo Hadriyanto, Sri Daradjati	139-145

PENGARUH CHLORHEXIDINE 0,2% DAN POVIDONE IODINE 10% PADA LUKA TERBUKA TERHADAP SEL RADANG, PROLIFERASI SEL, DAN SEL APOPTOSIS

Benny Widianto*, Rahardjo**, Poerwati Soetji Rahajoe**, Rina Susilowati***

*Residen Program Studi Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada.

**Staf pengajar Bagian Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada

***Staf pengajar Bagian Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Latar belakang: Chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 10% merupakan larutan antiseptik spektrum luas dan sering digunakan pada bedah mulut tetapi dilaporkan bersifat toksik terhadap sel yang berperan dalam proses penyembuhan. Tujuan penelitian: untuk membandingkan pengaruh pemberian antiseptik chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 10% sebagai bahan irigasi pada luka terbuka terhadap sel radang, proliferasi sel, dan sel apoptosis. Metode penelitian: Tiga puluh enam tikus Sprague dawley dilukai pada punggung sepanjang 20 mm, lebar 5 mm, dan sedalam subkutan kemudian dibagi menjadi 3 kelompok. Tiap kelompok diirigasi menggunakan chlorhexidine 0,2%, povidone iodine 10%, dan saline sebagai kontrol sebanyak 10 ml selama 60 detik. Enam ekor tikus pada tiap kelompok didekapitasi dan dilakukan nekropsi pada hari ke-4 dan ke-7. Jaringan kulit yang dilukai dibuat preparat histologis kemudian dilakukan pengecatan Hematoksilin eosin untuk melihat sel radang, imunohistokimia Prolifering Cell Nuclear Antigen untuk melihat proliferasi sel, imunohistokimia Caspase 3 aktif untuk melihat sel apoptosis. Hasil penelitian: penggunaan chlorhexidine 0,2% pada hari ke-4 menunjukkan jumlah sel radang yang lebih banyak ($p < 0,05$) dan pada hari ke-7 proliferasi sel lebih tinggi ($p < 0,05$) dibandingkan povidone iodine 10% dan saline. Penggunaan povidone iodine 10% dan saline tidak terdapat perbedaan ($p > 0,05$) terhadap jumlah sel radang dan proliferasi sel. Penggunaan ketiga bahan irigasi tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan ($p > 0,05$) terhadap sel apoptosis. Kesimpulan: penggunaan chlorhexidine 0,2% menunjukkan rerata jumlah sel radang lebih banyak dan rerata skor proliferasi sel lebih rendah dibandingkan povidone iodine 10% dan saline sebagai bahan irigasi pada luka terbuka.

Kata kunci: povidone iodine 10%, chlorhexidine 0,2%, saline, sel radang, proliferasi sel, sel apoptosis, *Prolifering Cell Nuclear Antigen*, Caspase 3 aktif.

ABSTRACT

Background: 0.2% chlorhexidine and 10% povidone iodine are broad spectrum antiseptic solution and often used in maxillofacial surgery; however, they are reported to be toxic against cells playing role in recovery process. Purpose: to compare the antiseptic application effect of 0.2% chlorhexidine and 10% povidone iodine as irrigation material on an open cut towards inflammation cells, cell proliferation and apoptotic cells. Method: Thirty six Sprague dawley mice were cut on the back by 20 mm in length and 5 mm in width and as deep as subcutaneous and then divided into three groups. Each group was irrigated using 0.2% chlorhexidine, 10% povidone iodine, and saline as control by 10 ml for 60 seconds. Six mice in each group were decapitated and necropsy was performed on 4th and 7th day. The cut skin tissue was histology prepared and it was then performed hematoxylin eosin staining to find out inflammation cells, immunohistochemistry Prolifering Cell Nuclear Antigen to see cell proliferation, and active 3 Caspase to find out the apoptotic cells. Result: 0.2% chlorhexidine administration on 4th day showed that there were more inflammation cells ($p < 0.05$) and on the 7th day, cell proliferation were higher ($p < 0.05$) compare to that of 10% povidone iodine and saline. There were no difference ($p > 0.05$) in the usage of 10% povidone iodine and saline towards the number of inflammation and proliferation cells. There were no difference ($p > 0.05$) in the application of all three irrigation materials toward apoptotic cells. Conclusion: the administration of 0.2% chlorhexidine suggested that there was more average number of inflammation cells and lower score average of proliferation cells compare to 10% povidone iodine and saline as irrigation material in an open cut.

Keywords: 10% povidone iodine, 0.2% chlorhexidine, saline, inflammation cell, cell proliferation, apoptotic cell, *Prolifering Cell Nuclear Antigen*, active 3 Caspase.

PENDAHULUAN

Luka terbuka adalah insisi dengan robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya oleh karena itu sangat penting untuk mengembalikan integritas kulit sesegera mungkin. Kulit berperan penting dalam kehidupan manusia, antara lain dengan mengatur keseimbangan air serta elektrolit, termoregulasi, dan berfungsi sebagai sawar terhadap lingkungan luar termasuk mikroorganisme⁴⁴.

Infeksi luka pasca operasi merupakan kejadian yang sering ditemukan pada kasus tindakan bedah. Sekitar 10-16% dari seluruh kasus infeksi di rumah sakit adalah infeksi luka pasca operasi⁵² dan 77% dari kasus infeksi tersebut menyebabkan kematian⁴¹. Luka yang terinfeksi akan menghambat proses penyembuhan bahkan menyebabkan luka menjadi lebih buruk, oleh karena itu pengendalian infeksi pada luka dapat dilakukan dengan memberikan perawatan sebelum, selama, dan sesudah operasi. Saat ini salah satu yang harus diperhatikan dalam pembedahan adalah pemahaman bagaimana mengurangi risiko infeksi selama dan setelah operasi karena setiap prosedur pembedahan sekecil apapun dapat menimbulkan risiko infeksi^{11,32}.

Syarat utama penggunaan antiseptik pada luka adalah aman, tidak toksik, serta tidak menyebabkan penundaan penyembuhan luka¹². Penggunaan larutan antiseptik sebagai bahan irigasi pada luka bertujuan untuk menghilangkan eksudat, debris, kotoran, dan bahan-bahan yang mengkontaminasi. Irigasi larutan antiseptik dapat menggunakan syringe yang memiliki tekanan lebih dari 8 psi^{32,58}.

Khan (2005) menyebutkan bahwa berbagai larutan antiseptik menunjukkan efek antibakteri namun selain itu larutan antiseptik juga bersifat toksik terhadap sel *host*. Penelitian secara *in vitro* menunjukkan efek toksik pada sel *host* tetapi secara klinis tidak menunjukkan hasil yang berbeda secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol. Sifat sitotoksik dari larutan antiseptik menjadi bahan pertimbangan dalam perawatan luka karena hal ini dapat menghambat proses penyembuhan.

Pemilihan bahan antiseptik untuk perawatan luka berdasarkan pertimbangan efektifitas dan keamanan penggunaan

bahan terhadap sel *host*. Keamanan bahan untuk perawatan luka dapat ditentukan dari pengaruhnya terhadap kecepatan proses penyembuhan luka. Pemakaian antiseptik perlu ditinjau dari 3 aspek yaitu apakah pemakaian antiseptik sendiri memang bermakna dalam meningkatkan efektifitas pembersihan secara mekanis, aspek kedua adalah jenis antiseptik mana yang dapat digunakan secara efektif, terlepas dari tingkat efektifitasnya adalah efek samping dari pemakaian antiseptik tersebut^{57,40}.

Povidone iodine merupakan antiseptik yang sudah digunakan secara luas. Povidone iodine merupakan kombinasi molekul iodine dan polivinilpyrrolidone yang memiliki sifat sebagai antimikroba dan bereaksi terhadap bakteri termasuk bakteri anaerob, jamur, protozoa, dan virus serta memiliki efek samping yang rendah serta harga yang sangat murah^{66,21}. Povidone iodine, selain memiliki sifat antiseptik juga memiliki sifat toksik terhadap fibroblas kulit, paru-paru dan gingiva, keratinosit, serta osteoblas pada embrio ayam, fibroblas pada embrio binatang bertaring dan pada sel tulang tikus. Konsentrasi yang sering digunakan pada rongga mulut berkisar antara 1 – 10% dan yang paling sering digunakan adalah 1%⁸.

Chlorhexidine saat ini juga digunakan sebagai bahan antiseptik yang efektif terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif. Beberapa ahli penyakit mulut berpendapat bahwa penggunaan chlorhexidine dapat mempercepat penyembuhan dan regenerasi jaringan pada mulut seperti pada kasus gingivitis, trauma pada gigi, peridontitis, kista pada rongga mulut, dan pasca pencabutan gigi molar ketiga. Konsentrasi chlorhexidine yang sering digunakan adalah 0,12 ; 0,2 ; 0,1%^{46,37,33}

Penelitian ini menggunakan povidone iodine 10% dikarenakan bahan tersebut sering digunakan sebagai bahan irigasi pasca operasi di Rumah Sakit Dr. Sardjito, dan chlorhexidine 0,2% biasanya digunakan sebagai bahan irigasi pada luka setelah dilakukan bedah gingiva di RSGM Prof. Soedomo.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan pengaruh chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 10% pada luka terbuka terhadap jumlah sel radang, proliferasi sel, dan

sel apoptosis pada luka pasca insisi hari ke-4 dan ke-7 di kulit punggung hewan percobaan.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental quasi (semu) dan merupakan kajian imunohistokimia untuk membandingkan pengaruh chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 10% pada luka terbuka terhadap jumlah sel radang, skor proliferasi sel, dan skor sel apoptosis pada luka pasca insisi hari ke-4 dan ke-7 di kulit punggung hewan percobaan.

Tikus dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok A adalah 12 tikus yang diberi aplikasi larutan povidone iodine 10% sebanyak 10 ml dan selama 60 detik. Kelompok B adalah 12 tikus yang diberikan aplikasi larutan chlorhexidine 0,2% sebanyak 10 ml dan selama 60 detik. Kelompok C adalah 12 tikus yang menerima aplikasi larutan saline sebanyak 10 ml dan selama 60 detik. Aplikasi larutan antiseptik dan saline dilakukan pada luka terbuka yang dibuat di kulit tikus penelitian sepanjang 20 mm dan lebar 5 mm dengan kedalaman hingga subkutan. Pada hari ke 4 atau 7 tikus didekapitasi dan dilakukan nekropsi dengan mengambil kulit hingga subkutan dengan ukuran 20 x 15 mm.

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian:

1. Alat yang diperlukan untuk pulasan hematoksilin eosin dan imunohistokimia: kaca objek dan kaca penutup, rotary mikrotom, diamond pensil, waterbath, hot plate, timbangan bahan kimia, kertas saring, gelas erlenmeyer, microwave, pipet mikro (0-1000 ml).
2. Kotak inkubasi
3. Rak dan penutup kotak
4. Mikroskop Binokuler
5. Antibodi rat anti Caspase 3 aktif.
6. Antibodi rat anti PCNA.

Sediaan diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali dan dari satu preparat diamati 6 lapang pandang pada bagian dermis tepi luka. Pewarnaan antibodi positif (+) maka inti sel akan berwarna coklat, bila pewarnaan antibodi negatif (-) maka inti sel akan berwarna biru keunguan.

Data sel radang merupakan data rerata jumlah sel radang (mononuklear dan

polimorfonuklear) dari 6 lapang pandang yang berbeda. Skor pengamatan proliferasi sel dan sel apoptosis ditulis menggunakan skala ordinal berkisar antara 1 – 4 dengan kriteria penilaian berdasarkan hasil pengamatan¹⁸:

- 1 = 0-25% sel yang terekspresi antibodi PCNA atau Caspase 3 dari total jumlah sel yang diamati.
- 2 = 26-50% sel yang terekspresi antibodi PCNA atau Caspase 3 dari total jumlah sel yang diamati.
- 3 = 51-75% sel yang terekspresi antibodi PCNA atau Caspase 3 dari total jumlah sel yang diamati.
- 4 = 76-100% sel yang terekspresi antibodi PCNA atau Caspase 3 dari total jumlah sel yang diamati.

HASIL

Tabel 1. Uji normalitas berdasarkan hari pengamatan terhadap rerata jumlah sel radang

PI >< CHX >< S	Rerata ± simpangan baku	Kolmogorov-Smirnov Z	Sig.
Hari ke-4	134,960 ± 73,606	0,857	0,454
Hari ke-7	130,835 ± 54,714	0,643	0,803

Sig. : Signifikansi
 P : 0,05
 S : Saline
 PI : Povidone iodine 10%
 CHX : Chlorhexidine 0,2%

Uji normalitas data pada hari ke-4 dan ke-7 terhadap rerata jumlah sel radang didapatkan nilai signifikansi lebih dari 0,05 (p>0,05), hal ini menunjukkan bahwa sebaran data pada penelitian ini terdistribusi normal (Tabel1)

Tabel 2. Uji homogenitas berdasarkan hari pengamatan rerata jumlah sel radang

PI >< CHX >< S	Levena statistics	df 1	df 2	Sig.
Hari ke-4	3,511	2	15	0,064
Hari ke-7	1,074	2	16	0,375

df : degree of freedom
 Sig. : Signifikansi
 P : 0,05
 PI : Povidone iodine 10%
 CHX : Chlorhexidine 0,2%
 S : Saline

Berdasarkan hasil uji homogenitas data pada hari ke-4 dan ke-7 terhadap rerata jumlah sel radang didapatkan nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa variasi antar kelompok perlakuan bersifat homogen (Tabel 2).

Tabel 3. Rerata jumlah sel radang dari 6 lapang pandang berdasarkan waktu

Bahan Irigasi	Waktu	Rerata jumlah sel radang \pm Simpangan baku
Povidone Iodine 10%	hari ke-4	108,97 \pm 48,84
	hari ke-7	118,33 \pm 64,96
Chlorhexidine 0,2%	hari ke-4	217,32 \pm 63,29
	hari ke-7	158,77 \pm 55,34
Saline	hari ke-4	82,93 \pm 17,40
	hari ke-7	101,45 \pm 26,96

Secara umum bila dilihat dari jumlah sel radang (Tabel 3), kelompok bahan chlorhexidine 0,2% memiliki rerata jumlah sel radang yang lebih banyak baik hari ke-4 maupun hari ke-7 dibandingkan povidone iodine 10% dan saline. Kelompok bahan irigasi povidone iodine 10% dan saline tampak rerata jumlah sel radang hari ke-7 lebih banyak dibandingkan hari ke-4, sedangkan pada penggunaan chlorhexidine 0,2% rerata jumlah sel radang pada hari ke-7 lebih sedikit dibandingkan hari ke-4.

Tabel 4. Hasil uji Anova antara bahan irigasi berdasarkan hari pengamatan terhadap sel radang

PI << CHX >> S	df	F	Sig.
Hari Ke - 4	2	13,757	0,000
Hari Ke - 7	2	1,598	0,246

df : degree of freedom

PI : Povidone iodine 10%

Sig : signifikansi

CHX : Chlorhexidine 0,2%

F : hasil uji F

S : Saline

P : 0,05

Berdasarkan hasil uji Anova (tabel 4) menunjukkan kelompok bahan irigasi povidone iodine 10%, chlorhexidine 0,2%, dan saline berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap sel radang pada hari ke-4, sedangkan

pada pengamatan hari ke-7 menunjukkan kelompok bahan tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,05$) terhadap rerata jumlah sel radang.

Tabel 5. Hasil uji antar bahan irigasi terhadap sel radang pada hari ke-4

Bahan irigasi		Mean Difference	Simpangan baku	Sig.
Povidone iodine	Saline	28,038	26,337	0,594
Chlorhexidine	Povidone iodine	108,345	26,337	0,002
Saline	Chlorhexidine	-134,3833	27,332	0,000

Uji lanjutan Tukey HSD

Signifikan, P:0,05

Mean difference : selisih antara rerata bahan 1 terhadap bahan 2

Berdasarkan hasil uji lanjutan antar bahan dengan uji Tukey Honest Significant Difference terhadap sel radang (tabel 5) memperlihatkan povidone iodine 10% dengan chlorhexidine 0,2% dan chlorhexidine 0,2% dengan saline terdapat perbedaan rerata jumlah sel radang secara bermakna ($p < 0,05$), sedangkan pada bahan povidone iodine 10% dengan saline tidak terdapat perbedaan rerata jumlah sel radang secara bermakna ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah sel radang pada kelompok chlorhexidine 0,2% lebih banyak dibandingkan povidone iodine 10% dan saline.

Dari hasil uji antar bahan dapat diartikan bahwa larutan chlorhexidine 0,2%, povidone iodine 10%, dan saline mempengaruhi jumlah sel radang pada pengamatan hari ke-4, kelompok povidone iodine 10% menghasilkan perbedaan tidak signifikan dibandingkan kelompok saline. Kelompok chlorhexidine 0,2% berpengaruh secara signifikan terhadap rerata jumlah sel radang dibandingkan kelompok povidone iodine 10% dan saline.

Tabel 6. Rerata skor proliferasi sel dari 6 lapang pandang berdasarkan waktu.

Bahan Irigasi	Waktu	Rerata Skor Proliferasi \pm Simpangan baku
Povidone Iodine	hari ke-4	3,42 \pm 0,53
	hari ke-7	3,75 \pm 0,50
chlorhexidina	hari ke-4	3,00 \pm 0,00
	hari ke-7	2,83 \pm 0,40
Saline	hari ke-4	3,50 \pm 0,54
	hari ke-7	3,85 \pm 0,00

Pada pengamatan rerata skor proliferasi berdasarkan hari (Tabel 6), hari ke-4 tampak rerata skor proliferasi sel pada kelompok saline lebih tinggi dibandingkan povidone iodine 10% dan chlorhexidine 0,2%, sedangkan pada pengamatan hari ke-7 tampak rerata skor proliferasi sel kelompok saline lebih tinggi dibandingkan povidone iodine 10% dan chlorhexidine 0,2%, ini berarti terjadi peningkatan rerata skor proliferasi sel pada kelompok saline dan povidone iodine 10%, sedangkan pada kelompok chlorhexidine 0,2% terjadi penurunan skor proliferasi sel.

Hasil pengamatan untuk proliferasi sel dan sel apoptosis berupa data nonparametrik sehingga analisis statistik untuk melihat proliferasi sel dan sel apoptosis antara kelompok povidone iodine 10%, chlorhexidine 0,2%, dan saline menggunakan *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan uji *Man-Whitney U Test*.

Tabel 7. Uji *Kruskal-Wallis* antar bahan berdasarkan hari pengamatan terhadap proliferasi sel.

PI >< CHX >< S	Chi-Square	df	Sig.
Hari ke-4	3,907	2	0,142
Hari ke-7	10,007	2	0,007

df : degree of freedom
Sig : Signifikansi
P : 0,05

PI : Povidone iodine 10%
CHX : Chlorhexidine 0,2%
S : Saline

Pada uji *Kruskal-Wallis* (tabel 7) menunjukkan kelompok bahan tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,05$) terhadap rerata skor proliferasi sel pada pengamatan hari ke-4, tetapi pada pengamatan hari ke-7 kelompok bahan berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap rerata skor proliferasi sel.

Tabel 8. Uji lanjutan antara bahan irigasi terhadap proliferasi sel pada hari ke-7.

Bahan Irigasi	Z	Mann-Whitney U	Sig.
Povidone iodine / Saline	-1,000	6,000	0,317
Chlorhexidine / Povidone iodine	-2,318	2,500	0,020
Saline / Chlorhexidine	-2,828	0,000	0,005

Uji Lanjutan Mann-Whitney U Test

Z : uji Z

Sig. : Signifikansi

P : 0,05

Berdasarkan hasil uji lanjutan antar bahan terhadap rerata skor proliferasi sel pada hari ke-7 dengan *Mann-Whitney U Test* (Tabel 8) memperlihatkan interaksi antara kelompok povidone iodine 10% terhadap chlorhexidine 0,2% dan chlorhexidine 0,2% terhadap saline mempunyai nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$) sehingga pada penggunaan bahan-bahan tersebut terdapat perbedaan yang bermakna terhadap rerata skor proliferasi sel. Interaksi antara povidone iodine 10% terhadap saline mempunyai nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), hal ini dapat diartikan penggunaan povidone iodine 10% dan saline tidak berbeda secara bermakna terhadap proliferasi sel.

Dari hasil uji lanjutan antar bahan dapat diartikan bahwa kelompok chlorhexidine 0,2% , povidone iodine 10% dan saline mempengaruhi skor proliferasi sel pada pengamatan hari ke-7, kelompok povidone iodine 10% menghasilkan perbedaan tidak signifikan dibandingkan kelompok saline. Kelompok chlorhexidine 0,2% berpengaruh secara signifikan terhadap rerata skor proliferasi sel dibandingkan kelompok povidone iodine 10% dan saline.

Tabel 9. Rerata skor sel yang apoptosis dari 6 lapang pandang berdasarkan waktu

Bahan Irigasi	Waktu	Rerata Skor Apoptosis ± Simpangan baku
Povidone iodine	hari ke-4	1,428 ± 0,534
	hari ke-7	1,250 ± 0,500
chlorhexidine	hari ke-4	1,833 ± 0,752
	hari ke-7	1,500 ± 0,547
Saline	hari ke-4	1,333 ± 0,516
	hari ke-7	1,250 ± 0,500

Pada pengamatan sel apoptosis (tabel 9), rerata skor sel yang apoptosis pada hari ke-4 pada kelompok chlorhexidine 0,2% lebih tinggi dibandingkan povidone iodine 10%, dan saline, sedangkan pada hari ke-7 rerata skor sel yang apoptosis pada kelompok chlorhexidine 0,2% lebih tinggi dibandingkan povidone iodine

dan saline. Secara keseluruhan ketiga kelompok bahan tersebut menunjukkan terjadi penurunan rerata skor sel apoptosis pada hari ke-7.

Tabel 10. Uji Kruskal-Wallis antar bahan irigasi berdasarkan hari pengamatan terhadap sel yang apoptosis

PI >< CHX >< S	Chi-Square	df	Sig.
Hari ke - 4	1,890	2	0,389
Hari ke - 7	0,867	2	0,648

df : degree of freedom
Sig : Signifikansi
P : 0,05

PI : Povidone iodine 10%
CHX : Chlorhexidine 0,2%
S : Saline

Berdasarkan uji Kruskal-Wallis (tabel 10) menunjukkan kelompok bahan tidak berpengaruh secara signifikan ($p > 0,05$) terhadap rerata skor sel yang apoptosis pada pengamatan hari ke-4 dan ke-7. Secara umum dapat diartikan bahwa kelompok bahan tidak menimbulkan perbedaan bermakna terhadap sel yang apoptosis dibandingkan saline.

PEMBAHASAN

Pengamatan terhadap jumlah sel radang pada kelompok chlorhexidine 0,2% menunjukkan rerata jumlah sel radang yang lebih banyak secara signifikan dibandingkan rerata jumlah sel radang pada povidone iodine 10% dan saline pada hari ke-4, pengaruh ini dimungkinkan terjadi karena fase inflamasi yang belum selesai. Secara teori, 48 hingga 96 jam pasca luka, sebagian monosit akan berubah menjadi makrofag dan menjadi sel yang dominan di daerah luka. Neutrofil dan makrofag akan menghancurkan sel rusak dan bakteri yang berada disekitar luka kemudian berhenti berfungsi dan akan mengeluarkan isi lisosom yang dapat berpengaruh terhadap jaringan luka dan menyebabkan respon inflamasi yang lebih panjang⁵⁵. Menurut penelitian secara in vitro oleh Faria dkk. (2007) terbukti bahwa chlorhexidine 0,2% menyebabkan sel menjadi nekrosis sehingga menimbulkan respon inflamasi yang berlebih karena menurut Rodeheaver dkk. (1982) konsentrasi chlorhexidine lebih dari 0,005% dapat merusak sel fibroblas, monosit, keratinosit, leukosit, makrofag, dan granulosit sehingga mengganggu fase inflamasi dan menyebabkan terjadinya peningkatan respon

tubuh terhadap sel radang yang rusak. Selain itu chlorhexidine memiliki kemampuan mengikat diri lebih lama pada permukaan mukosa di dalam mulut dibandingkan povidone iodine¹³.

Penggunaan chlorhexidine 0,2%, povidone iodine 10%, dan saline pada hari ke-7 tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap rerata jumlah sel radang, kemungkinan pada hari ke-7 sel fibroblas sudah mulai berproliferasi dan sel radang seperti makrofag yang awalnya berfungsi fagositosis mulai digantikan makrofag tipe 2 yang memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi serta mulai terbentuknya pembuluh darah baru.

Pengamatan terhadap proliferasi sel menunjukkan rerata skor proliferasi sel hari ke-4 pada penggunaan chlorhexidine 0,2% lebih rendah dibandingkan povidone iodine 10% dan saline dengan perbedaan tidak signifikan karena kemungkinan pada hari ke-4 masih adanya aktifitas sitokin proinflamasi TNF- α yang berfungsi mengaktifkan sel fibroblas dan keratinosit, selain itu sel-sel seperti fibroblas belum aktif melakukan proliferasi⁶⁰. Proses inflamasi dapat terganggu akibat trauma perlukaan dan toksisitas bahan irigasi sehingga merusak sistem metabolisme sel dan menyebabkan sel tidak dapat melakukan proliferasi secara aktif, fase ini biasanya terjadi pada fase G1 (gap) akhir dan fase S pada siklus sel⁴⁷. Kondisi ini menyebabkan fase berikutnya menjadi terganggu yaitu fase proliferasi sel.

Rerata skor proliferasi sel pada hari ke-7 menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kelompok saline dengan rerata skor proliferasi lebih tinggi dibandingkan povidone iodine 10% dan chlorhexidine 0,2%. Hari ke-7 merupakan fase proliferasi, pada fase ini proses penyembuhan sudah terjadi secara teratur yang ditandai dengan adanya pertumbuhan pembuluh darah baru, tanda-tanda inflamasi akan mulai menghilang dan sel fibroblas akan berproliferasi untuk menutup luka³⁰. Selama tahap penyembuhan luka, angiogenesis berperan dalam penyediaan zat makanan dan oksigen pada daerah luka serta meningkatkan pembentukan jaringan granulasi. Faktor utama dalam angiogenesis adalah *vascular endothelial growth factor (VEGF)* yang dihasilkan oleh sel endotel dan fibroblas. Tetapi menurut penelitian Brennan dan Leaper (1985) menunjukkan

bahwa penggunaan chlorhexidine 0,2% sebagai larutan irigasi pada luka dapat mengganggu proliferasi sel dan proses reepitelisasi karena terjadinya kerusakan pembuluh darah pada jaringan granulasi dan tidak akan dapat diperbaiki dalam waktu 72 jam, hal tersebut tidak ditemukan pada penggunaan saline dan povidone.

Pada penelitian secara *in vitro* oleh Cabral dan Fernandes (2007), disarankan menggunakan povidone iodine sebagai larutan antiseptik karena sifat toksisitas terhadap sel yang lebih rendah dibandingkan chlorhexidine meskipun secara *in vivo* proses penyembuhan berdasarkan kultur bakteri menunjukkan chlorhexidine lebih banyak membunuh bakteri dibandingkan povidone iodine dan saline, hal ini memungkinkan bahwa kekuatan chlorhexidine dalam membunuh bakteri juga menyebabkan rusaknya membran sel yang berperan dalam proses penyembuhan. Kenyataan tersebut menjadi alasan yang menyebabkan proses penyembuhan luka berdasarkan sel yang berproliferasi pada kelompok chlorhexidine 0,2% lebih rendah dibandingkan povidone iodine 10% dan saline.

Pada penelitian ini, pengamatan terhadap sel yang apoptosis menunjukkan kelompok chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 10% memiliki sifat yang dapat merusak sel sehingga menyebabkan terjadi apoptosis meskipun perbedaannya tidak bermakna dibandingkan saline kemungkinan karena bahan irigasi chlorhexidine 0,2% dan povidone iodine 10% selain menyebabkan sel menjadi apoptosis dapat juga menyebabkan nekrosis, namun pengamatan sel yang mengalami nekrosis hanya dapat diamati melalui penelitian secara *in vitro* hal ini sesuai dengan penelitian Thomas dkk. serta Faria dkk.

Pada penelitian secara *in vitro* oleh Thomas dkk. (2009) menggunakan Normal human dermal fibroblast yang diberi larutan chlorhexidine 0,2% membuktikan bahwa sel yang dapat bertahan sedikit sehingga dapat disimpulkan chlorhexidine memiliki sifat sitotoksik. Begitu pula dengan penelitian Faria dkk. (2007), chlorhexidine dapat menghambat proliferasi sel, migrasi sel, mempengaruhi mikrosirkulasi, dan sifat toksiknya akan menyebabkan sel menjadi apoptosis, hal ini ditunjang penelitian secara *in vitro* menggunakan kultur L929 dengan penanda protein Hsp70 yang menyatakan bahwa penggunaan chlorhexidine dengan konsentrasi

lebih dari 0,001% menyebabkan sel menjadi apoptosis dan nekrosis.

Mekanisme chlorhexidine menyebabkan kematian sel dengan cara merusak membran mitokondria sehingga dimungkinkan terjadinya gangguan pada proses pembentukan Adenosine triphosphate yang berfungsi untuk respirasi sel, terjadi kerusakan DNA, adanya pelepasan protein pro apoptosis seperti sitokrom c yang akan berikatan dengan protein Apoptotic activating factor-1 (Apaf-1) mengaktifkan caspase 9 dan akhirnya akan mengaktifkan caspase 3, hal ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan retikulum endoplasma sehingga sel menjadi apoptosis⁶¹. Mekanisme kerja povidone iodine dalam merusak sel belum diketahui secara pasti, diduga formulasi iodine merusak fungsi membran sel dengan cara mempenetrasi dinding sel, menghalangi ikatan hidrogen dan setelah itu mengganggu sintesis protein, mengganggu fungsi enzim rantai respiratorik, mengganggu fungsi membran lipid dan asma nukleat⁶¹.

Pada penelitian ini digunakan povidone iodine 10%, chlorhexidine 0,2%, dan saline karena merupakan sediaan yang sering digunakan di klinik dan mudah didapatkan. Lineaweaver dkk. (1985) menyatakan bahwa konsentrasi povidone iodine yang aman adalah 0,05% sedangkan konsentrasi chlorhexidine 0,005%, lebih dari itu bersifat toksik terhadap semua jenis sel yang berperan penting dalam proses penyembuhan. Hasil pengamatan pada kelompok povidone iodine 10% dan saline terhadap sel radang dan proliferasi sel pada hari ke-4 dan ke-7 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna, hasil yang sama ditemukan pada penelitian Gruber dkk. (1975) yang membandingkan povidone iodine 10% dengan saline dalam perawatan luka dengan mengamati waktu pembentukan epitel pada *partial thickness* ataupun *full thickness* pada kulit tikus percobaan menunjukkan hasil yang tidak berbeda.

KESIMPULAN

1. Luka terbuka pada kulit yang diirigasi menggunakan chlorhexidine 0,2% dibandingkan povidone iodine 10% pada hari ke-4 dan ke-7 menunjukkan:

- Jumlah sel radang pada penggunaan chlorhexidine 0,2% hari ke-4 lebih banyak dan terdapat perbedaan dibandingkan povidone iodine 10%.
- Skor proliferasi sel pada penggunaan chlorhexidine 0,2% hari ke-7 lebih rendah dan terdapat perbedaan dibandingkan povidone iodine 10%.
- Skor sel apoptosis pada hari ke-4 dan ke-7 tidak terdapat perbedaan.

2. Luka terbuka pada kulit yang diirigasi menggunakan povidone iodine 10% dibandingkan menggunakan saline pada hari ke-4 dan ke-7 menunjukkan :

Tidak ada perbedaan pada jumlah sel radang, skor proliferasi sel, dan skor apoptosis baik hari ke-4 dan ke-7

3. Luka terbuka pada kulit yang diirigasi menggunakan chlorhexidine 0,2% dibandingkan menggunakan saline pada hari ke-4 dan ke-7 menunjukkan :

- Jumlah sel radang pada penggunaan chlorhexidine 0,2% hari ke-4 lebih banyak dan terdapat perbedaan dibandingkan saline.
- Skor proliferasi sel pada penggunaan chlorhexidine 0,2% hari ke-7 lebih rendah dan terdapat perbedaan dibandingkan saline.
- Skor sel apoptosis pada hari ke-4 dan ke-7 tidak terdapat perbedaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Atkinson, K., 2010, *Irigation Options*, Wildlife Center of Virginia, USA, hal. 1-8.
2. Barass, F., 2006, *Dari Programmed Cell Survival sampai Programmed Cell Death pada Sel Otot Jantung*, Simposium Apoptosis Charming to Death, Jakarta, 9-10 Des 2006.
3. Barbul, A., dan Efron, D., 2010, *Wound Healing in Schwartz Principle of Surgery*, 9th ed. McGrawhill, New York, hal. 210-219.
4. Block, S.S., 2001. *Disinfection, Sterilization, and Preservation 5th Edition*. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Bruce, A., Alexander, J., Julian L., Martin, R., Keith, R., dan Peter, W., (2002). *Molecular Biology of the Cell - An Overview of the Cell Cycle* (ed. 4). Garland Science.
6. Budihardja, A. S., dan Rahmat, M., 2010, *Trauma Oral dan Maksilofasial*, EGC, Jakarta, hal. 17-18.
7. Brennan, S., dan Leaper, D. J., 1985, The Effect of Antiseptics on the Healing Wound: a Study using the rabbit ear chamber. *Br J Surg.*, 72 (10) : 780-782.
8. Cabral, C. T., dan Fernandes, M. H., 2007, In vitro comparison of chlorhexidine and povidone iodine on the long-term proliferation and functional activity of human alveolar bone cells, *Clin Oral Invest*, 11 : 155-164.
9. Cohen, I. K., Diegelmann, R. F., Yager, D. R., Wornum III, I. L., Graham, M. F., dan Crossland, M. C., 1999, *Wound Care and Wound Healing*, dalam : *Schwartz S. I., ed., Principle of Surgery, Part I, 7th*, McGraw-Hill Co. Inc., New York, hal. 263-285.
10. Cooper, G. M., 2000, *The Eukaryotik Cell Cycle, The Cell Molecular Approach*, 2nd ed, Sinaver Co., Philadelphia.
11. Dow G., Browne A., dan Sibbald R. G., Infection in chronic wounds: Controversies in diagnosis and treatment. *Ost/Wound Manag* 1999;45(8):23-40.
12. Drosou, A., Falabella, A., dan Kirsner, R. S., 2003, Antiseptic on wound healing: an area controversy, *Wounds*, 45 (5), www.medscape.com .
13. Edgar, W. M., dan O'Mullane, D. M., 1996, *Saliva and Oral Health*, Ed. 2, British Dent. Assoc., London.
14. Eurell, J. A. C., dan Sickle, D. C. V., 1998, Connective and Supportive Tissues, Di dalam Dellman HD dan Eurell JAC, editor. *Textbook of Veterinary Histology 5th*, ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins.
15. Faria, G., Celes, M. R. N., Rossi, A., Silva, L. A. B., Rossi, M. A., dan Silva, J. S., 2007, Evaluation of Chlorhexidine Toxicity Injected in the Paw of Mice and Added to Cultured L929 Fibroblast, *J. Of Endodontic*, 33 : 715-722.
16. Franklin, T. J., dan Snow, G. A., 2005. *Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action 6th Edition*. New York: Springer Science & Business Media Inc.
17. Foley, J. F., Dietrich, D. R., Swenberg, J. A., dan Maronpot, R. R., 1991, Detection and Evaluation of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) in Rat Tissue by Improved Immunohistochemical Procedure, *J. Of Histotechnology*, 14 : 237 - 241.
18. Garcia, R. L., Coltrera, M. D., dan Gown, A. M., 1989, Analysis of Proliferative Grade Using Anti-PCNA/Cyclin Monoclonal Antibodies in Fixed, Embedded Tissues, *American Journal of Pathology*, Vol. 134 : 733-739.
19. Gal, P., Toporcer, T., Vidinsky, B., Mokty, M., Novotny, M., dan Kilik, R., 2006, Early Changes in the Tensile Strength and Morphology of Primary Sutured Skin Wound in Rats, *Folia Biologica*, 52:109-115.
20. Goodman, L. S., dan Gilman, A., 1980. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed,

- McMillan Publishing co., inc., New York, hal. 975.
21. Greenstein, G., 1999, Povidone iodine's effects and role in the management of periodontal disease : a review, *J. Periodontol*, 70 : 1397-1405.
 22. Gruber, R. P., Vistnes, L., dan Pardoc, R., The effect of commonly used antiseptics on wound healing. *J. Plastics Recons. Surg.*, 55 : 472-476.
 23. Guo, S., dan DiPietro, L. A., Factors Affecting Wound Healing, *J Dent Res* 2010;89(3):219-229.
 24. Guo, M., dan Hay, B. A., 1999, Cell Proliferation and Apoptosis, *Current Opinion in Cell Biology*, 11 : 745-752.
 25. Herlambang, 2011, *P53 Serine 46, Burkitt Cell Lymphoma 2 (BCL-2) and Cysteinyl Aspartate Specific Proteinase 3 (Caspase 3) Proteins as Risk Factors in Abortion*, Bandung, Padjajaran University.
 26. Hupp, J. R., 2003, Wound Repair, *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 4th ed., Mosby, hal. 49-62.
 27. Junqueira, L. C., dan Carneiro, J., 2005, *Basic Histology 11th*, USA, The McGraw-Hill Companies Inc.
 28. Kalfas, I. H., 2001, Principles of Bone Healing, *Neurosurg Focus*, 10(4) Article 1-2 10(4): 7-10.
 29. Kampf, G., dan Kramer, G., 2004, Epidemiologic Background of Hand Hygiene and Evaluation of The Most Important Agents for Scrubs and Rubs, *Clin. Microbial. Rev.*, Oct; 17(4): 863 - 93.
 30. Kathryn dan Vowden, P., *Wound Management*, 2008, Bradford, hal. 1-3.
 31. Katzung, B. G., 2012, Farmakologi Dasar dan Klinik (terj.) Ed. 10, EGC, Jakarta, 847-850.
 32. Khan, M. N., dan Naqvi, A. H., 2006, Antiseptic, iodine, povidone iodine and traumatic wound cleansing, *Tissue viability society*, Vol. 16 No. 4. Nov: 6-10.
 33. Kosutic, D., Uglesic, V., Perkovic, D., Persic, Z., Solman, L., Lupi-Ferandin, S., Knezevic, P., Sokler, K., dan Knezevic, G., 2009, Preoperative antiseptic in clean/contaminated maxillofacial and oral surgery : prospective randomized study, *Int. J. Oral Maxillifac. Surg.*, 38:160-165.
 34. Kumamoto, H., 1997, Detection of Apoptosis-related factors and Apoptotic Cells in Ameloblastoma: Analysis by Immunohistochemistry and an Insitu DNA nick end-labelling Methode. *J. Oral Pathol Med*, 26 : 419-25.
 35. Kumar, G. L., dan Rudbeck, L., 2009, *Immunohistochemical Staining Methods Educational Guide*. Ed. 5th. California, hal. 160.
 36. Kumar, V., Abbas, A. K., Fauston, N., 2005, *Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease*, 7th ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co.
 37. Lang N, dan Brex MC (1986). "Chlorhexidine digluconate-an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation". *Journal of Periodontal Research* 21: 74-89.
 38. LeMone, P., dan Burke, K., 2008, *Medical-Surgical Nursing*, Ed. Ke-4, Person Education International.
 39. Lineaweaver, W., Howard, R., dan Soucy, D., 1985, Topical antimicrobial toxicity, *J. Arch. Surg.*, 120 : 267-270.
 40. Mandell G., L., 2000. *Introduction to Microbial Disease*. didalam: Goldman L, Operative hand surgery, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 695-758.
 41. Mangram, A., Horan, T., Pearson, L., 1999, Guideline for Prevention of Surgical site Infection, *Epidemiology*, 20 (4) : 250-78.
 42. Murti, H., Boediono, A., Setiawan, B., dan Sandra, F., 2007, Regulasi Siklus Sel: Kata Kunci Sukses Somatic Cell Nuclear Transfer, *Cermin Dunia Kedokteran*, Vol. 34 no. 6/159 Nov-Des 2007, 312-316.
 43. Nagata, S., 2000, Apoptotic DNA fragmentation, *Exp. Cell Res*. 256 (1): 12-8.
 44. Puspongoro AD, 2005. Luka. Dalam: Sjamsuhidayat R, De Jong W, penyunting. Buku Ajar Ilmu Bedah. Edisi ke-2. Jakarta: EGC, h. 66-88.
 45. Rahn, R., Schneiders, Diehl, O., Schafer, V., dan Shah, P., 1995, Preventing post-treatment bacteriemia: comparing topical povidone iodine and chlorhexidine, *J. Am. Dent. Ass.* 126 : 1145-1149.
 46. Rath S. K., dan Singh M., 2013. Comparative clinical and microbiological efficacy of mouthwashes containing 0.2% and 0.12% chlorhexidine, *Dent Res J (Isfahan)* 10 (3): 364-9.
 47. Rini, C., Widjanto, E., dan Loekito, Rm., 2011, Peranan Curcumin terhadap Proliferasi, Apoptosis dan Diferensiasi Hepatosit Mice Balb/C yang Dipapar dengan Benzopyrene, *J. Exp. Life Sci.* 1 : 64-71.
 48. Rodeheaver, G. T., Bellamy, W., Kody, M., 1982, Bacterial activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds, *J. Arch Surg*. 117:181-186.
 49. Sabiston, D. C., *Buku Ajar Bedah (terj.)*, ed. 1, 1987, EGC, Jakarta, hal. 145-150.
 50. Sanchez, I. R., Swaim, S. F., Nusbaum, E. K., Hale, A. S., Henderson, R. A., dan McGuire, J. A., 1988, Effect of Chlorhexidine diacetat and Povidone Iodine on Wound Healing in Dogs, *Veterinary Surgery*, 17, 6, 291-295.
 51. Selvaggi, G., Monstrey, S., Van Landuyt, K., Hamdi, M., dan Blondeel, P., 2003, The Role of iodine in antiseptics and wound management : a reappraisal. *Acta Chirurgica Belgica*, hal. 241-247.
 52. Singhal, H., Zammit, C., 2002, Wound Infection, *eMedical Journal*, <http://www.emedicine.com/med/topic2422.htm>.
 53. Sjamsuhidayat dan Wing de Jong, 2003, *Buku Ajar Ilmu Bedah*, ed. 2, EGC, Jakarta.
 54. Sukardja, I.G.D., 2000, *Onkologi Klinik*, 2th ed,

- Airlangga University Press.
55. Sullivan, S. R., Engrav, L. H., dan Klein, M. B., 2007, *Acute Wound Care*, WebMD Inc, 18-20.
 56. Susin, S; Daugas, E; Ravagnan, L; Samejima, K; Zamzami, N; Loeffler, M; Costantini, P; Ferri, KF et al. (2000). "Two Distinct Pathways Leading to Nuclear Apoptosis". *Journal of Experimental Medicine* 192 (4): 571-80
 57. Stem, P. J., 1993: Fracture of the metacarpals and phalanges. Dalam: *Green, DP: Operative hand surgery, 3rd ed.* Churchill Livingstone, New York, 695-758.
 58. Stone, J. A., 2014, *Wound Irrigation Solutions*, <http://www.emedicine.medscape.com/article/2035293-overview>.
 59. Strachan, T., dan Read, A. P., 1999, Human Molecular Genetics. *University of Newcastle, University of Manchester* (ed. 2), hlm. 2.10. Cell division by mitosis.
 60. Takayama, Y., 2012, *Lactoferrin and its Role in Wound Healing*, Springer, New York, hal.11-19.
 61. Thomas, G. W., Rael, L. T., Bar-Or, R., Shimonkevitz, R., Mains, L. W., Slone, D. S., Craun, N. L., dan Ba-Or, D., 2009, Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics, *The J. Trauma*, 66: 82-91.
 62. Toljanic, J. A., Hagen, J., Takahashi, Y., dan Saphiro, R. D., 1992, Evaluation of the substantivity of a chlorhexidine oral rinse in irradiated head and neck cancer patients, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50 : 1055-1059.
 63. Tood, R., Hinds, P. W., Munger, K., Rutsigi, A. K., Opitz, O. G., Suliman, Y., dan Wong, D. T., 2002, Cell Cycle Dysregulation in Oral Cancer, *Crit Rev Oral Biol Med.*, 13 (1) : 51-61.
 64. Taylor, D. J., 1997, *Biological Science*, Ed. Ke-3, Cambridge University Press, New York.
 65. Watson, R., 2002, *Anatomi dan Fisiologi untuk Perawat*, (terj.) ed. 10, EGC, Jakarta:397-407.
 66. Zamora, J. L., 1985, Chemical and microbiological characteristics and toxicity of povidone iodine solutions, *Am J. Surg.*, 151: 400.
 67. Zhang, X., Barile, G., Chang, S., Hays, A., Pachydaki, S., dan Schiff, W., Apoptosis and Cell Proliferation in Proliferative Retinal Disorders; PCNA, Ki-67, Caspase-3, and PARP Expression, *Curr Eye Res*, 2005, 30 : 395-403.