

Kesembuhan Dermatitis Setelah Pemberian Madu Trigona Ditinjau dari Penurunan Sel Radang pada Kulit Anjing

(RECOVERY OF DERMATITIS AFTER TRIGONA HONEY THERAPY BASED ON DECREASING INFLAMMATORY CELLS OF THE DOG'S SKIN)

**Martin Pedro Krisenda Resman¹,
I Nyoman Suartha^{2*}, Luh Made Sudimartini³**

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan,

²Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Veteriner,

³Laboratorium Fisiologi, Farmakologi, dan Farmasi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,

Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;

Telp/Fax: (0361) 223791

*Email: nyoman_suartha@unud.ac.id

ABSTRAK

Dermatitis merupakan peradangan pada kulit yang disebabkan oleh sejumlah agen, seperti infeksi bakteri, infeksi jamur dan kapang, serta infeksi parasit yang terjadi secara bersamaan sehingga tanda klinis yang ditunjukkan berupa gabungan klinis dari lesi primer dan lesi sekunder. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perkembangan kesembuhan dermatitis pascapemberian madu trigona dilihat dari jumlah sel radang pada kulit anjing. Penelitian ini dilakukan pada delapan ekor anjing penderita dermatitis berumur 2-6 bulan. Anjing tersebut dikelompokkan menjadi dua kelompok, kelompok pertama adalah kelompok kontrol yang terdiri dari dua ekor anjing dan kelompok kedua adalah kelompok perlakuan yang terdiri dari enam ekor anjing. Perlakuan berupa pemberian madu trigona dengan dosis 5 mL per ekor setiap hari secara oral. Perlakuan berlangsung selama 21 hari dan pengambilan sampel biopsi kulit dilakukan pada hari ke-0 sebelum madu diberikan, hari ke-7, dan hari ke-21. Sampel biopsi kulit dibuat preparat histopatologi dan dilakukan pemeriksaan di bawah mikroskop cahaya pada lima lapang pandang pada perbesaran 400x. Jumlah sel radang yang ditemukan setiap periode pengambilan sampel dirata-ratakan lalu diberikan skor. Data yang didapatkan diuji dengan uji sidik ragam (ANOVA) dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil dari uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberikan madu trigona. Pada kelompok kontrol tidak terdapat penurunan jumlah sel radang yang signifikan pada setiap periode pengambilan sampel, sedangkan pada kelompok yang diberikan madu trigona terjadi penurunan jumlah sel radang yang signifikan pada setiap periode pengambilan sampel dari hari ke-0 sampai hari ke-21. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa madu trigona dapat menurunkan jumlah sel radang pada kulit anjing penderita dermatitis walaupun tidak terdapat perbedaan yang nyata dengan kelompok kontrol.

Kata-kata kunci: anjing; dermatitis; madu trigona; sel radang

ABSTRACT

Dermatitis is an inflammation of the skin caused by several agents, such as bacterial infections, fungal and fungal infections, and parasitic infections that occur simultaneously where clinical signs show a clinical combination of primary and secondary lesions. This study aims to determine the healing of dermatitis after administration of trigona honey seen from the number of inflammatory cells in the dog's skin. This study was conducted on eight dogs with dermatitis aged 2-6 months. Dogs were grouped into two groups, the first group was the control group which consisted of two dogs and the second group was the treatment group consisted of six dogs. The treatment was administering trigona honey every

day to each dog with a dose of 5 mL given orally. The treatment lasted for 21 days and skin biopsy samples were taken on day 0 before honey was given, day 7, and day 21. Skin biopsy samples were made histopathological preparations and examined under a light microscope in five fields of view at a magnification of 400x. The number of inflammatory cells found in each sampling period was averaged and then given a score. The data obtained were tested with the variance test (ANOVA) followed by Duncan's test. The results of the statistical test showed that there was no significant difference between the control group and the group that was given trigona honey. The control group showed no significant decrease in the number of inflammatory cells in each sampling period, whereas in the treatment group there was a significant decrease in the number of inflammatory cells in each sampling period from day 0 to the day 21. Based on the results of this study, it can be concluded that trigona honey can reduce the number of inflammatory cells in the skin of dogs with dermatitis, although there is no significant difference with the control group.

Keywords: dermatitis; dog; inflammatory cells; trigona honey

PENDAHULUAN

Penelitian yang dilakukan di India melaporkan bahwa terdapat 70% dari 323 anjing jalanan mempunyai kondisi tubuh yang buruk dan mengalami masalah kulit (Totton *et al.*, 2011) dan terdapat 45,6% dari 103 anjing jalanan dilaporkan mengalami hal yang sama di Korea (Chee *et al.*, 2008). Penelitian yang dilakukan di Indonesia dilaporkan kasus dermatitis sangat tinggi. Penelitian terbaru di Bali ditemukan terdapat 152 ekor (37,9%) anjing yang menderita dermatitis (Wiryanana *et al.*, 2014). Dermatitis merupakan peradangan pada kulit dengan beberapa tanda klinis seperti kemerahan, bengkak, kemerahan, dan terdapat cairan nanah. Dermatitis adalah peradangan pada kulit dengan berbagai manifestasi klinis yang disebabkan oleh multi agen seperti infeksi bakteri, infeksi jamur, dan kapang (Putri *et al.*, 2018), dan infestasi parasit yang terjadi secara bersamaan sehingga tanda klinis yang ditunjukkan berupa gabungan klinis dari lesi primer dan lesi sekunder (Widyastuti *et al.*, 2012). Perubahan struktur kulit yang disebabkan oleh dermatitis dapat dilihat melalui pemeriksaan histopatologi. Infeksi yang ditimbulkan akan memicu sistem sel-sel radang untuk melawan agen infeksius. Sel-sel yang berperan pada proses radang yaitu neutrofil, makrofag, eosinofil, basofil, sel mast, dan limfosit (Farida, 2003). Jumlah sel-sel radang merupakan salah satu indikator penting untuk melihat tingkat keparahan maupun tingkat kesembuhan dari suatu radang.

Pengobatan dermatitis pada anjing masih menggunakan obat-obatan kimia seperti antibiotik seperti tetrasiklin, penisilin, doksisisiklin, amoksisilin, minosiklin, ampicilin, dan antiparasit seperti *ivermectin*. Penggunaan obat-obatan kimia tentunya dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya, karena dapat menimbulkan efek resistansi terhadap antibiotik akibat penggunaan yang terus-menerus. Menghindari hal tersebut dapat dilakukan dengan

menggunakan pengobatan alternatif seperti obat herbal. Salah satu obat herbal tersebut adalah madu trigona. Madu trigona memiliki kadar antioksidan yang tinggi (Rao *et al.*, 2016).

Madu trigona merupakan salah satu produk dari lebah trigona (*Trigona* sp.). Madu lebah trigona menghasilkan propolis dan roti lebah (*bee bread*). Lebah *Trigona* sp. menghasilkan madu yang mengandung glukosa dan fruktosa dengan komposisi seimbang (Özök dan Silici, 2018), yang segera dapat diubah menjadi sumber energi setelah dikonsumsi (Chua dan Adnan, 2014; Nayik dan Nanda, 2016). Madu kaya asam organik, protein, asam amino, mineral, polifenol, dan vitamin. Madu juga mengandung antioksidan tinggi karena mengandung polifenol dalam bentuk asam fenolik (*chlorogenic, ferulic, caffeic, ellagic, vanillic, benzoic, cinnamic, coumaric acids*) dan flavonoid (*pinocembrin, apigenin, hesperitin, chrysin, quercetin, luteolin, myricetin, pinobanksin, galangin, kaempferol*) (Nayik and Nanda, 2016; Baby *et al.*, 2018), dan vitamin C, sehingga madu dapat berfungsi sebagai antibiotik, antitoksin, antioksidan, serta untuk meningkatkan sistem imun atau kekebalan tubuh. Madu juga membantu pembentukan darah, menambah berat badan, membantu warna kulit, dan tidak menimbulkan masalah pada pencernaan (Baby *et al.*, 2018). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa madu memiliki efek inhibisi terhadap beberapa jenis fungi dan virus. Aktivitas antioksidan madu memrepresentasikan nilai tambah penting madu digunakan sebagai aplikasi nutrisional dan farmasetika (Adeyemo *et al.*, 2017). Madu trigona berbeda dengan madu yang dihasilkan oleh genus *Apis* dalam hal warna, rasa dan viskositas. Laporan-laporan penelitian bahwa madu yang dihasilkan oleh lebah *Trigona* sp. memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (Rao *et al.*, 2016). Menurut Garedeew *et al.* (2003) madu trigona memiliki keunggulan dibandingkan madu yang lain, yaitu madu trigona terbukti memiliki efek antimikroba yang lebih kuat karena mengandung hidrogen peroksida, fenol, dan flavonoid. Penelitian ini bertujuan mengetahui perkembangan kesembuhan setelah pengobatan dengan madu trigona berdasarkan jumlah sel radang pada kulit.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan enam ekor anjing dengan umur 2-6 bulan yang menderita dermatitis dengan tingkat keparahan sedang. Masing-masing anjing diberikan madu trigona sebanyak 5 mL secara oral selama 21 hari. Semua anjing diadaptasikan terhadap lingkungan penelitian di Balai Besar Veteriner Denpasar selama tujuh hari sebelum anjing tersebut diberikan perlakuan. Pengambilan sampel kulit dilakukan tiga kali. Pengambilan sampel

pertama dilakukan pada hari ke-0 (kontrol) sebelum pemberian perlakuan, pengambilan sampel kulit kedua dan ketiga dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-21 setelah perlakuan.

Pengambilan sampel dilakukan melalui prosedur biopsi berukuran 1 x 1 cm dengan kedalaman mencapai subkutaneum yang dilanjutkan dengan pembuatan sediaan histopatologi. Jaringan kulit hasil biopsi difiksasi dengan *neutral buffer formalin* 10% selama 48 jam. Setelah jaringan organ pada larutan fiksasi matang, jaringan ditiriskan, selanjutnya dipotong menggunakan pisau *scalpel* dengan ketebalan 0,3-0,5 mm dan dimasukkan ke dalam *tissue cassette*, kemudian dilakukan tindakan dehidrasi dengan merendam sediaan tersebut ke dalam larutan alkohol yang dimulai dari larutan alkohol 70%, 80%, 90% alkohol absolut I, absolut II, xilol I, xilol II, parafin, dan terakhir ke dalam parafin II. Proses perendaman membutuhkan waktu selama dua jam. Setelah itu dilakukan *embedding*, yaitu penanaman jaringan dalam parafin cair dan dibekukan dalam *refrigerator* untuk memudahkan pemotongan dengan mikrotom. Ketebalan pemotongan jaringan dilakukan dengan ketebalan 5-6 μm . Demi menghindari lipatan akibat pemotongan, hasil pemotongan tersebut diapungkan di atas air hangat, setelah itu sediaan dapat diangkat dan diletakkan pada gelas objek lalu dikeringkan dalam inkubator dengan suhu 60 °C selama 24 jam (Muntiha, 2001).

Selanjutnya dilakukan pewarnaan HE dengan melakukan perendaman sediaan preparat masing-masing dua menit agar dilakukan deparafinasi. Setelah itu dapat dilakukan perendaman secara berturut-turut dalam alkohol absolut, alkohol 95% dan alkohol 80% masing-masing selama dua menit, baru dicuci dengan air mengalir. Berikutnya pewarnaan akan dilakukan menggunakan hematoksin selama delapan menit dan dibilas juga dengan air mengalir, lalu dicuci menggunakan lithium karbonat selama 15-30 detik, dibilas menggunakan air mengalir, serta diwarnai lagi dengan eosin selama 2-3 menit.

Sediaan dimasukkan ke dalam alkohol 95% dan alkohol absolut masing-masing sebanyak 10 kali celupan yang sebelumnya telah dicuci dengan air mengalir terlebih dahulu. Selanjutnya ke dalam xilol 1 selama 1 menit dan xilol 2 selama 2 menit. Perak premonium yang telah disiapkan diteteskan pada sediaan dan ditutup menggunakan gelas penutup dan tahap berikutnya diperiksa di bawah mikroskop (Muntiha, 2001). Pemeriksaan di bawah mikroskop dilakukan pada perbesaran 400x pada 5 lapang pandang yang berbeda. Hasil pengamatan dari kelima lapang pandang setiap sampel kulit dirata-ratakan. Kemudian dinilai sesuai dengan sistem penilaian yang dijelaskan oleh Karayannopoulou *et al.* (2011), yaitu: sel radang (skor 0 = ≤ 3 sel radang; skor 1 = 4-10 sel radang; skor 2 = 11-20 sel radang; skor 3 = 21-30 sel radang; skor 4 = 31-40 sel radang, dan skor 5 = ≥ 41 sel radang). Data yang diperoleh

dianalisis secara statistik. Analisis statistik dilakukan dengan uji sidik ragam menggunakan SPSS *for windows* 25.

HASIL DAN PEMBAHASAAN

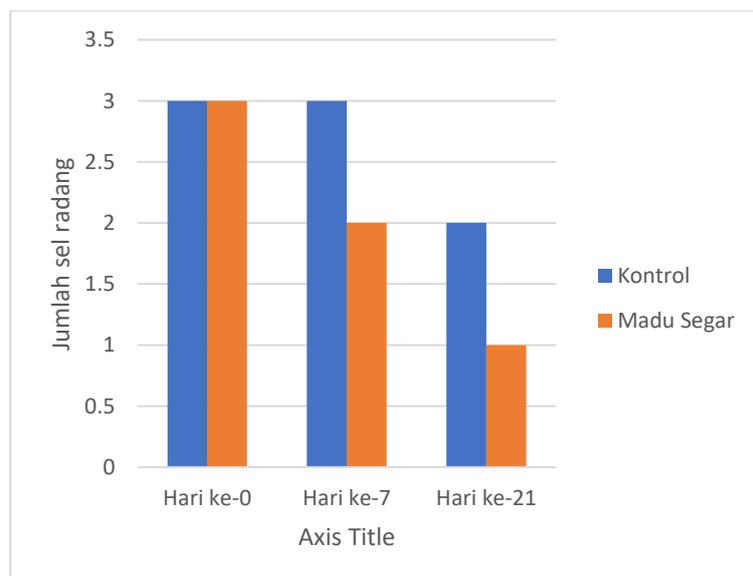
Berdasarkan pengamatan terhadap delapan ekor anjing yang menderita dermatitis, tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberikan madu trigona pada setiap periode pengambilan sampel. Pada kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$) antara setiap periode pengambilan sampel sedangkan kelompok yang diberikan madu trigona terjadi penurunan yang nyata ($P < 0,05$) dari periode pengambilan hari ke-0 sampai hari ke-21.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan sel radang pada kulit anjing sebelum dan sesudah pemberian madu trigona

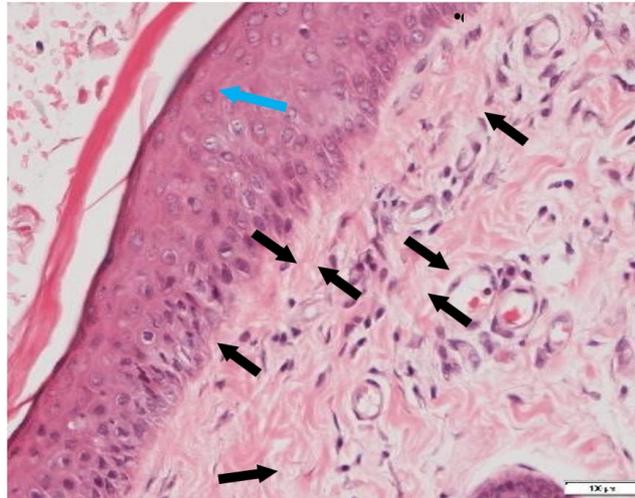
Perlakuan	Rata-rata Jumlah Sel Radang		
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-21
Kontrol	16.500 ^{Aa}	20.500 ^{Aa}	9.500 ^{Aa}
Madu Trigona	21.333 ^{Aa}	13.167 ^{Ba}	5.167 ^{Ca}

Keterangan: Huruf besar yang sama ke arah baris menunjukkan tidak berbeda nyata ($P > 0,05$), sedangkan huruf besar yang berbeda ke arah baris menunjukkan perbedaan nyata ($P < 0,05$)

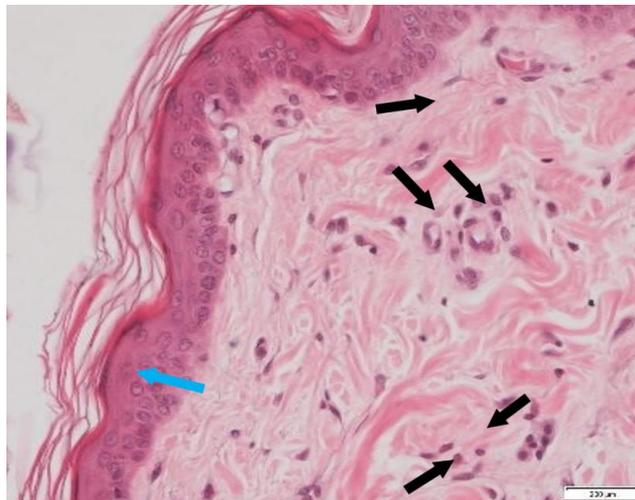
Setelah dilakukan skoring (Gambar 1) diketahui bahwa terjadi penurunan sel radang pada kelompok yang diberikan madu trigona pada setiap periode pengambilan sampel, sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi penurunan pada hari ke-7 dan terjadi penurunan pada hari ke-21. Perubahan histopatologi kulit dapat dilihat pada Gambar 2, 3, dan 4.



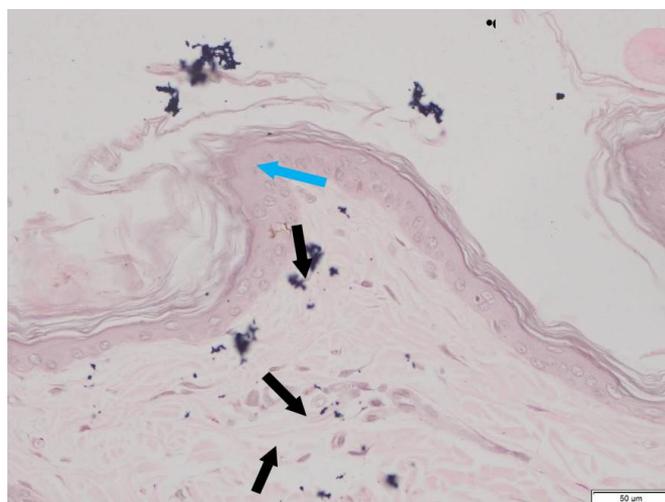
Gambar 1. Skoring sel radang pada kulit anjing dermatitis yang diberi terapi madu trigona



Gambar 2. Histopatologi kulit anjing dermatitis hari ke-0. Terlihat adanya sel radang (panah hitam) dan penebalan pada epidermis (panah biru) (pewarnaan HE 400x)



Gambar 3. Histopatologi kulit anjing dermatitis hari ke-7. Terlihat adanya sel radang (panah hitam) dan penebalan pada epidermis (panah biru) (pewarnaan HE 400x)



Gambar 4. Histopatologi kulit anjing dermatitis hari ke-21. Terlihat adanya sel radang (panah hitam) dan penebalan pada epidermis (panah biru) (pewarnaan HE 400x)

Gambar histopatologi kulit anjing penderita dermatitis di atas menunjukkan berkurangnya penebalan epidermis dan jumlah sel radang yang ditemukan pada hari ke-7 dan hari ke-21. Hal ini menunjukkan terjadi kesembuhan pada kulit anjing tersebut. Jumlah sel radang mulai berkurang, ketebalan epitel terlihat mendekati normal, serta adanya kolagen dan pembuluh darah baru yang mulai terbentuk menunjukkan terjadinya kesembuhan pada kulit yang terkena dermatitis. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Karayannopoulou *et al.* (2011) yang menyatakan bahwa kesembuhan kulit dapat diamati dengan melihat perubahan histopatologinya, seperti tingkat infiltrasi seluler, produksi kolagen, neovaskurisasi, dan ketebalan epitel.

Secara histopatologi dapat dilihat adanya infiltrasi sel radang pada lapisan kulit yang rusak. Sel radang yang terlihat adalah sel radang polimorfonuklear dan sel radang monomorfonuklear. Pada penelitian ini, sel radang yang banyak terlihat adalah sel radang monomorfonuklear. Banyaknya jumlah sel radang yang dapat dilihat menunjukkan tingkat keparahan dari kerusakan kulit yang terjadi. Klasifikasi tingkat kerusakan dibagi menjadi tiga yaitu, 1) Tingkat kerusakan ringan: infiltrasi sel-sel radang pada lapisan dermis (*mild*), edema dan hiperkeratosis (epidermis); 2) Tingkat kerusakan sedang: infiltrasi sel-sel radang mencapai keseluruhan dermis (*moderate*) dan terjadi degenerasi sel-sel keratinosit; dan 3) Tingkat kerusakan parah: infiltrasi sel-sel radang pada dermis yang *severe* dan mencapai lapisan epidermis, hiperplasia, nekrosis dan ulser (Purnama *et al.*, 2016). Pada penelitian ini terlihat adanya infiltrasi sel-sel radang mencapai keseluruhan dermis (*moderate*) dapat dilihat pada Gambar 1, Gambar 2, dan Gambar 3.

Pemberian madu trigona sebanyak 5 mL per hari secara oral mampu menurunkan jumlah sel radang pada kulit pada setiap periode pengambilan sampel kulit. Pemberian madu trigona berpengaruh nyata terhadap penurunan jumlah sel radang ($P < 0,05$). Penurunan tersebut terlihat pada setiap periode pengambilan sampel di hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-21. Tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan madu trigona, tetapi pada kelompok kontrol tidak terjadi penurunan jumlah sel radang yang signifikan ($P > 0,05$). Penurunan jumlah sel radang dapat terjadi karena adanya penggunaan obat-obatan yang mengandung immunosupresan, contohnya adalah obat-obatan golongan kortikosteroid. Pada penelitian ini penurunan jumlah sel radang tidak terjadi karena adanya immunosupresan. Hal tersebut diketahui dari kandungan madu trigona yang tidak mengandung immunosupresan dan pada gambaran histopatologi kulit yang terlihat pada Gambar 2, 3, dan 4 menunjukkan terjadi penurunan jumlah sel radang yang disertai dengan proses kesembuhan..

Reaksi radang yang terjadi karena adanya kerusakan kulit mengakibatkan terbentuknya akumulasi cairan dan leukosit dalam jaringan yang terkena kerusakan. Akumulasi ini bertujuan untuk membatasi mikroba atau benda asing lainnya sehingga mencegah penyebaran stimulus itu ke daerah lain dalam tubuh. Pada reaksi radang terjadi pergerakan cairan dan leukosit dari dalam pembuluh darah ke jaringan ekstravaskular. Pergerakan tersebut difasilitasi oleh dilatasi pembuluh darah yang menyebabkan aliran darah menjadi lebih cepat, dan juga adanya peningkatan permeabilitas vaskular di daerah yang terkena. Peningkatan permeabilitas vaskular dan akumulasi sel-sel radang ke jaringan yang meradang diarahkan oleh mediator inflamasi yang diproduksi secara lokal oleh reaksi tubuh terhadap benda asing ataupun stimulus lainnya (Farida, 2003).

Pemberian makanan serta suplementasi farmasi dianggap sebagai obat alternatif yang lebih cepat untuk menunjang dan memperbaiki kualitas kulit (Kumar *et al.*, 2013). Madu trigona memiliki kandungan flavonoid yang berguna untuk menurunkan jumlah sel radang. Diketahui bahwa flavonoid bekerja dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas yang dapat menurunkan jumlah sel radang yang terbentuk (Nijveldt *et al.*, 2001). Beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat akumulasi leukosit, menghambat degranulasi neutrofil, dan menghambat pembentukan histamin (Yuda *et al.*, 2015).

Faktor eksternal yang memengaruhi perubahan jumlah sel radang pada anjing penderita dermatitis adalah pemberian pakan dan lingkungan yang baik. Pemberian pakan yang bernutrisi dapat menunjang proses penurunan jumlah sel radang. Perawatan dengan memandikan anjing dan membersihkan kandang secara teratur juga dapat meningkatkan kesembuhan dermatitis pada anjing tersebut. Adanya perubahan jumlah sel radang dipengaruhi juga oleh faktor eksternal dan faktor internal. Faktor internal yang memengaruhi jumlah sel radang anjing penderita dermatitis dapat berupa riwayat atopi yang berpotensi meningkatkan kerentanan terjadinya dermatitis (Lestari dan Utomo, 2007) dan kemungkinan adanya infeksi lain seperti virus yang dapat memperlambat proses penurunan sel radang. Infeksi lain juga dapat menurunkan nafsu makan anjing sehingga imunitas anjing menurun. Rendahnya imunitas membuat anjing semakin cepat terserang penyakit. Selain itu, proses adaptasi anjing yang berbeda-beda dapat menimbulkan ketidaknyamanan anjing dengan lingkungan barunya. Hal tersebut dapat membuat anjing menjadi stres dan memengaruhi proses penurunan sel radang.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian madu trigona mampu menurunkan jumlah sel radang pada anjing yang menderita dermatitis atopik. Penurunan jumlah sel radang mengindikasikan kesembuhan kulit.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan lebih dari 21 hari dan dosis yang lebih tinggi untuk mendapatkan kepastian waktu dan dosis yang dibutuhkan untuk kesembuhan anjing secara total.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada kepala Balai Besar Veteriner Denpasar yang telah menyediakan tempat untuk pelaksanaan penelitian, DIPA PNPB Universitas Udayana TA-2021 yang telah membiayai penelitian ini, serta semua pihak yang telah terlibat dalam proses penelitian yang memberikan dukungan moril maupun material.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemo RO, Torimiro N, Akinola SA, Lawal SK, Abolarinwa TO, Adewoye WO 2017. Study on Antibacterial Efficacy of Different Honey Types in South Western Nigeria Against Wound Associated Bacteria. *Journal of Apitherapy* 2(1): 15-19.
- Baby N, Anil KV, Minol V. 2018. Biological And Pharmacological Potentials of Trigona Irridipennis Bee Products: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research* 7(17): 651-663.
- Chee JH, Kwon JK, Cho HS, Cho KO, Lee YJ, Abd el Aty AM, Shin SS. 2008. A Survey of Ectoparasite Infestation in Stray Dogs of Gwang-ju City, Republic of Korea. *The Korea Journal of Parasitology* 46(1): 23-27.
- Chua LS, Adnan NA. 2014. Biochemical and Nutritional Components of Selected Honey Samples. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria* 13(2): 169-179.
- Farida R. Reaksi Radang. 2003. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia* 10: 468-472.
- Garedew A, Schmolz E, Lamprecht I. 2003. The Antimicrobial activity of Honey of the Stingless Bee *Trigona spp.* *Journal of Apicultural Science* 47(1): 37-49
- Karayannopoulou M, Tsioli V, Loukopoulos P, Anagnostou TL, Giannakas N, Savvas I, Papazoglou LG, Kaldrymidou E. 2011. Evaluation of the Effectiveness of an Ointment Based on Alkannins/Shikonins on Second Intention Wound Healing in the Dog. *Canadian Journal of Veterinary Research* 75(1): 42-48.
- Kumar PS, Mishra D, Ghosh G, Panda CS. 2010. Biological action and medicinal properties of various constituent of *Azadirachta indica* (Meliaceae) an Overview. *Annals of Biological Research* 1(3): 24-34
- Lestari F, Utomo HS. 2007. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Dermatitis Kontak pada Pekerja PT. Inti Panjta Pres Industri. *Makara Journal of Health Research* 11(2): 61-68

- Muntiha M. 2001. Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi dari Jaringan Hewan dengan Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (HE). In: Prosiding Temu Teknis Fungsional Non Peneliti. Bogor, Jawa Barat, 7 Juli 2001. Hlm. 156-163.
- Nayik GA, Nanda V. 2016. Application of Response Surface Methodology to Study the Combined Effect of Temperature, Time and pH on Antioxidant Activity of Cherry (*Prunus avium*) Honey. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences* 66(4): 287-293.
- Nijveldt RJ, Nood EV, Hoorn DEV, Boelens PG, Norren KV, Leeuwen PAV. 2001. Flavanoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition* 74(4): 418-425.
- Özkök D, Silici S. 2018. Effects of crystallization on antioxidant property of honey. *Journal of Apitherapy* 3(2): 24-30.
- Purnama KA, Winaya IBO, Adi AAAM, Erawan IGMK, Kardena IM, Suartha IN. 2019. Gambaran Histopatologi Kulit Anjing Penderita Dermatitis. *Jurnal Veteriner* 20(4): 486-496.
- Putri ACA, Suartha IN, Merdana IM, Sudimartini LM. 2018. Ekstrak Daun Mimba Efektif Terhadap *Microsporum Gypseum* yang diisolasi dari Dermatitis pada Anjing. *Indonesia Medicus Veterinus* 7(6): 608-615.
- Totton SC, Wandeler AI, Ribble CS, Rosatte RC, McEwen SA. 2011. Stray dog population health in Jodhpur, India in the wake of an animal birth control (ABC) program. *Preventive Veterinary Medicine* 98(2-3): 215-220.
- Rao PV, Kumarathevan, Salleh NB, Gan SH. 2006. Biological and Therapeutic Effects of Honey Produced by Honey Bees and Stingless Bess: A Comparative Review. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 26(5): 657-664
- Widyastuti SK, Sutaridewi NM, Utama IH. 2012. Kelainan Kulit Anjing Jalanan pada Beberapa Lokasi di Bali. *Buletin Veteriner Udayana* 4(2): 81-86.
- Wiryanita IKS, Damriyasa IM, Dharmawan NS, Arnawa KAA, DIaniyanti K, Harumna D. 2014. Kejadian Dermatitis yang Tinggi pada Anjing Jalanan di Bali. *Jurnal Veteriner* 15(2): 217-220.
- Yuda R, Lanny M, Ratu C. 2015. Uji Aktifitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas* (L.) Lamk) terhadap Tikus Wistar Jantan. In: Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba. Bandung, Jawa Barat, 10-14 Aug 2015. Hlm. 630-636.