

## PENGUNAAN AIR REBUSAN SEBAGAI ALTERNATIF PENGGANTI NORMAL SALINE PADA DEBRIDEMENT FRAKTUR TERBUKA

Titis Kurniawan, Edi Mustamsir

Bagian Bedah Fakultas Kedokteran / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

### ABSTRACT

Boiled water are still being used for open fracture debridement in emergency operating room at Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang. The recommended irrigator is normal saline (NaCl 0,9%), the reason why they still being use boiled water is because normal saline are more expensive than boiled water and boiled water cannot cause infection. The method use is clinical experimental study, where on group of patient with leg open fracture grade II debrided with normal saline as an irrigator and another group with boiled water. The effect are raising of CRP, leucocyt, bacterial growth in culture and inflammation process at the wound. The result is significantly raising of CRP, leucocyt, bacterial growth in culture and inflammation process at the wound on patient who debrided with boiled water compared to patient who debrided with normal saline. Boiled water cannot be use as an irrigator for open fracture because it can increase he risk of inflammation and infection than normal salin.

**Key words:** Normal saline, Open fracture, Debridement

### ABSTRAK

Air rebusan selama ini masih dipakai sebagai cairan irigasi untuk debridement fraktur terbuka di IRD RSSA Malang, sedangkan cairan irigasi yang direkomendasikan adalah normal saline yang merupakan cairan fisiologis. Alasan memakai air rebusan ini adalah selain harga normal saline relatif mahal juga karena belum ada penelitian mengenai kejadian infeksi dengan menggunakan air rebusan tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi penggunaan air rebusan sebagai cairan irigasi terhadap risiko terjadinya infeksi dan inflamasi. Metode yang digunakan adalah eksperimental klinis. Pasien dengan fraktur kruris terbuka grade II yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Satu kelompok dilakukan debridement dengan cairan irigasi normal saline dan kelompok yang lain dengan air rebusan. Efek yang dipantau adalah kadar CRP, jumlah leukosit, angka pertumbuhan kuman dan angka reaksi inflamasi pada luka operasi. Hasil yang didapat berupa kecenderungan peningkatan kadar CRP, jumlah leukosit, angka pertumbuhan kuman dan angka reaksi inflamasi luka yang pada luka yang dilakukan debridement dengan air rebusan dibanding dengan yang dilakukan debridement dengan normal saline. Kesimpulan yang didapat adalah air rebusan tidak dapat dipakai sebagai cairan irigasi pada debridement fraktur terbuka karena secara klinis dan laboratories meningkatkan kejadian infeksi dan inflamasi.

**Kata kunci:** Normal saline, Fraktur terbuka, Debridement.

### PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi transportasi, mempunyai dampak langsung terhadap peningkatan angka kecelakaan lalu-lintas. Kesadaran masyarakat yang rendah dalam mentaati peraturan dan penggunaan sarana untuk keselamatan, mengakibatkan kejadian trauma semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Negara-negara berkembang yang infrastrukturnya masih belum bagus, makin memperburuk keadaan. Di Indonesia kematian akibat kecelakaan lalu-lintas sebanyak  $\pm 12.000$  orang pertahun, sehingga dapat disimpulkan bahwa trauma menyebabkan pembiayaan yang besar, kematian yang tinggi, hilang waktu kerja yang banyak, kecacatan sementara dan permanent (1).

Trauma yang mencederai tulang, apalagi dengan patah tulang terbuka, menempati tempat teratas yang menyebabkan seseorang mencari pertolongan ke rumah sakit. Di Instalasi Rawat Darurat RS Dr. Saiful Anwar Malang, angka kejadian fraktur dari sumber rekam medis rata-rata adalah 3000 jiwa tiap tahun, dengan pasien yang mengalami fraktur kruris terbuka rata-rata 125 jiwa tiap tahun. Semua pasien dengan fraktur terbuka

yang datang di IRD RSSA Malang ditangani secara emergensi dengan melakukan *debridement* dan irigasi yang adekuat. Penanganan yang cepat dan tepat pada pasien dengan fraktur terbuka akan mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien, terutama akan bahaya infeksi dan gangguan penyembuhan fraktur.

*Debridement* dan irigasi yang adekuat adalah salah satu prinsip penanganan fraktur terbuka yang penting. *Debridement* tersebut harus sistimatis, teliti dan lengkap sesuai dengan kaidah-kaidah yang berlaku. Prinsip *dilution is the solution for pollution* tetap berlaku dalam *debridement* ini. Cairan irigasi yang direkomendasikan untuk *debridement* selama ini adalah *normal saline* dengan jumlah 5000 cc-10.000 cc untuk fraktur terbuka grade II dan III, dan 2000 cc untuk fraktur terbuka grade I, hal ini karena *normal saline* adalah cairan yang steril, bebas zat pirogen dan isotonis (2,3).

Selama ini, cairan irigasi yang digunakan untuk *debridement* fraktur terbuka di IRD RSSA Malang adalah air rebusan yang diambil dari kran setempat yang berasal dari PDAM Kodya Malang. Alasan kenapa memakai air rebusan ini adalah

karena harga *normal saline* relatif mahal dan selama ini, belum ada data mengenai kejadian infeksi pada *debridement* fraktur terbuka yang menggunakan cairan irigasi air rebusan.

Karena selama ini belum ada penelitian tentang penggunaan air rebusan sebagai cairan irigasi *debridement* fraktur terbuka di IRD RSSA Malang, dan kandungan kuman, zat pirogen serta tonisitasnya belum diketahui, maka peneliti ingin mengetahui apakah air rebusan tersebut meningkatkan resiko infeksi untuk pasien. Terjadinya resiko infeksi dapat diketahui dengan beberapa pemeriksaan laboratorium dan kultur kuman.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dimana satu kelompok pasien dengan fraktur kruris terbuka grade II dilakukan *debridement* dengan air rebusan dan kelompok lainnya dilakukan *debridement* dengan *normal saline*. Efek yang dipantau adalah kadar *CRP* dan jumlah lekosit serta reaksi inflamasi lokal dan pertumbuhan kuman pada luka operasi. Populasi penelitian adalah semua pasien dengan fraktur terbuka yang datang di IRD RSSA Malang selama bulan Oktober sampai Desember 2003, sedangkan penghitungan sampel berdasarkan rumus *sample size* untuk riset eksperimental pada kondisi terkontrol. Dari perhitungan didapatkan 9 sampel untuk masing-masing kelompok yang ditentukan secara acak.

**Kriteria inklusi.** Usia 20 – 35 tahun, tidak mempunyai penyakit sistemik, fraktur kruris terbuka grade II, tidak ada trauma organ lain, dalam masa *golden periode* dan tidak dalam pengobatan steroid.

**Identifikasi variabel penelitian:** Variabel bebas adalah jenis cairan yang digunakan untuk *debridement*. Variabel terganggu adalah *CRP*, lekosit, pertumbuhan kuman pada luka operasi, reaksi inflamasi pada luka operasi. Variabel kontrol multiple trauma, penyakit sistemik, antibiotik, lokasi dan gradasi fraktur terbuka. Variabel pengganggu adalah operator, usia, jenis kelamin, ras, *respons time debridement*.

### Definisi operasional variabel

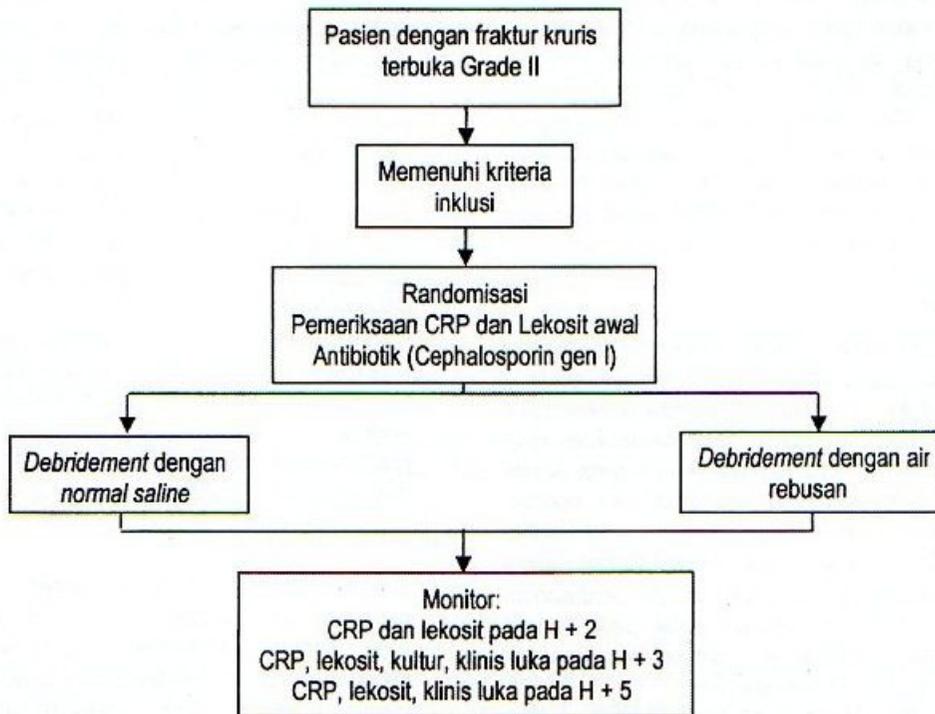
- Air rebusan: Air sejumlah 5 liter yang diambil dari kran IRD RSSA Malang yang berasal dari PDAM Kodya Malang, direbus sampai mendidih selama 10 menit, kemudian didinginkan sampai mencapai suhu kamar.
- Normal saline* (NaCl 0,9%): Air kemasan steril, bebas pirogen, isotonis dan mengandung Na : 154 mEq/l, Cl : 154 mEq/l, tiap kemasan berisi 500 cc. Untuk *debridement* fraktur terbuka grade II digunakan sebanyak 5000 cc.
- CRP*. Protein yang diproduksi oleh sel-sel hati pada fase inflamasi akut. Kadarnya meningkat cepat pada proses inflamasi dan menurun bila inflamasinya mereda. Cara pemeriksaannya dengan metode aglutinasi lateks. Hasilnya dinyatakan dalam mg/l.
- Lekosit: Sel-sel darah yang berperan pada mekanisme pertahanan seluler non spesifik. Pemeriksaan lekosit ini dengan menghitung jumlahnya melalui bilik hitung dibawah mikroskop, hasilnya dinyatakan dalam jumlahnya tiap milimeter kubik.
- Pertumbuhan kuman pada luka operasi: Pertumbuhan kuman dari kultur luka yang bahannya diambil dari *swab* luka operasi pada hari ketiga setelah *debridement*. Spesimen kemudian dibiakkan dalam media kultur selama 7 hari.

- Reaksi inflamasi pada luka operasi: Adanya gejala dan tanda inflamasi (*rubor, calor, dolor, functio laesa*) pada luka operasi. Setiap ada gejala atau tanda tersebut diberi nilai satu, sehingga penilaian lebih terukur (semikuantitatif).
- Multiple trauma: Trauma lebih dari satu organ.
- Penyakit sistemik: Penyakit yang sebelumnya diderita pasien dan berpengaruh secara menyeluruh pada tubuh serta dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka.
- Operator: Residen Bedah jaga II di bagian Bedah RSSA Malang yang melakukan operasi *debridement* fraktur terbuka dan telah diberi petunjuk yang sama tentang prosedur *debridement*.
- Lokasi dan gradasi fraktur terbuka: Lokasi fraktur pada penelitian ini adalah tulang tibia dan fibula, gradasi fraktur terbuka adalah grade II sesuai klasifikasi dari Gustillo-Anderson.
- Respons time debridement*: Waktu dari kejadian sampai dilakukan *debridement*, satuan waktu dalam jam.

### Bahan dan cara kerja

- Sampel yang terpilih sesuai kriteria inklusi dilakukan persiapan untuk *debridement* di IRD dan diberi antibiotik yang sama (*Cephalosporin* generasi I). Operator *debridement* adalah residen bedah jaga II, penjahitan luka operasi dilakukan secara sekunder untuk memudahkan pengambilan kultur luka. Sebelum dilakukan *debridement*, pasien diperiksa lekositnya dengan pengambilan darah vena 2 cc + *EDTA* dan diperiksa segera laboratorium RSSA. Untuk pemeriksaan *CRP*, karena hanya dapat diperiksa di laboratorium sentral pada jam kerja, maka darah vena sebanyak 3 cc yang akan digunakan untuk pemeriksaan *CRP*, dilakukan *centifuge* dan serumnya disimpan pada suhu 2 – 8°C di laboratorium, besoknya serum tersebut diperiksa kadar *CRP*.
- Setelah operasi, pasien diberi penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian.
- Hari ke 2 setelah *debridement*, kadar *CRP* dan jumlah lekosit pasien diperiksa lagi.
- Hari ke 3 setelah *debridement*, kadar *CRP* dan jumlah lekosit pasien diperiksa lagi dan gips *long leg cast* dibuat jendela untuk diambil kultur luka, sekaligus memeriksa tanda dan gejala klinis luka.
- Hari ke 5 setelah *debridement*, kadar *CRP*, jumlah lekosit, tanda dan gejala klinis luka diperiksa lagi.

## Alur penelitian



## Analisis data

Analisis data untuk penelitian ini menggunakan ANCOVA untuk menguji efek air rebusan pada *debridement* dengan indikator kadar CRP dan jumlah lekosit. Tes Kruskal - Wallis untuk menguji efek air rebusan pada *debridement* indikator kultur kuman dan klinis luka. Analisa statistik menggunakan SPSS 10.0 for window. Dianggap bermakna bila nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian secara keseluruhan dapat dilihat secara deskriptif pada tabel 1 dan tabel 2 berikut:

Tabel 1. Hasil deskriptif variabel kuantitatif penelitian

Variabel	Mean $\pm$ SD
Usia	30,33 $\pm$ 4,06
JK-JD	2,08 $\pm$ 1,36
CRP Preops	0,00
Lekosit Preops	14538 $\pm$ 4606
CRP H+2	30 $\pm$ 13,81
Lekosit H+2	9677 $\pm$ 3367
CRP H+3	15,33 $\pm$ 6,58
Lekosit H+3	8150 $\pm$ 1662
CRP H+5	8,33 $\pm$ 4,19
Lekosit H+5	7722 $\pm$ 1146

Keterangan: JK-JD jam kejadian-jam datang, H+2 hari ke 2 setelah operasi, H+3 hari ke 3 setelah operasi, H+5 hari ke 5 setelah operasi, Preops preoperasi

Tabel 2. Hasil deskriptif variabel kualitatif penelitian

Variabel	Treatment	N	Mean Rank
Klinis H + 3	NS	9	8.50
	AR	9	10.50
	Total	18	
Klinis H + 5	NS	9	9.00
	AR	9	10.00
	Total	18	
Kultur	NS	9	8.50
	AR	9	10.50
	Total	18	

Keterangan: NS normal saline, AR air rebusan H+3 hari ke 3 setelah operasi, H+5 hari ke 5 setelah operasi

Efek air rebusan pada *debridement*

Dari analisis hasil penelitian dengan metode ANCOVA untuk mengetahui efek air rebusan pada *debridement* fraktur terbuka dengan indikator kadar CRP dan jumlah lekosit didapat:

- Jumlah lekosit cenderung lebih tinggi pada air rebusan (AR) dibanding *normal saline* (NS) baik pada hari ke 2, hari ke 3 dan hari ke 5, meskipun tidak bermakna secara statistik. Berturut-turut adalah 8.455 vs. 10.900;  $p = 0,09$ , 7.523 vs. 8.776;  $p = 0,11$  dan 7.572 vs. 7.872;  $p = 0,55$ . (Tabel 3)
- Kadar CRP pada air rebusan secara statistik bermakna lebih tinggi dibandingkan *normal saline* pada hari ke 3 dan ke 5. Berturut-turut adalah 12,05 vs 18,62;  $p = 0,05$  dan 6,05 vs 10,61;  $p = 0,02$ . Pada hari ke 2 lebih tinggi pada air rebusan,

tetapi tidak bermakna secara statistik (23,58 vs. 36,42;  $p = 0,06$ ). (Tabel 3 dan Gambar 1).

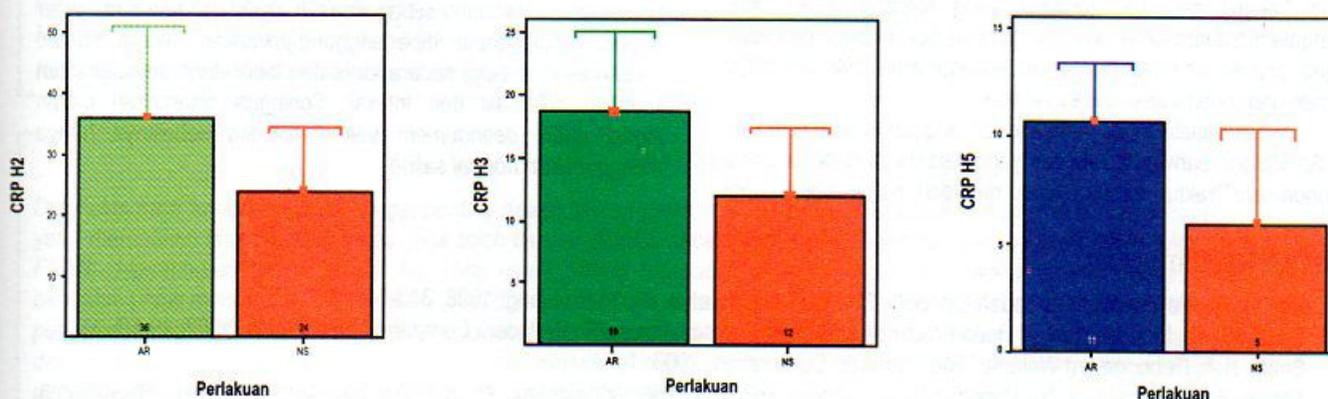
Analisis hasil penelitian dengan tes Kruskal-Wallis untuk mengetahui efek air rebusan pada *debridement* fraktur terbuka dengan indikator kultur kuman dan klinis luka didapat:

- angka pertumbuhan kuman yang tumbuh pada luka yang dilakukan *debridement* dengan air rebusan peluangnya lebih tinggi dibanding dengan yang dilakukan *debridement* dengan *normal saline*, nilai *mean rank* pada *normal saline* = 8.5 dan pada air rebusan = 10.5 dengan nilai  $p = 0.145$
- gejala klinis yang nampak juga konsisten dengan hasil kultur kuman, yang terdapat kecenderungan pada luka yang dilakukan *debridement* dengan air rebusan memberi lebih banyak gejala klinis dibanding dengan yang dilakukan *debridement* dengan *normal saline*, terutama pada hari ke 3 ( $p = 0.145$ ).

Tabel 3. Nilai *mean adjusted* dan *p value* hasil ANCOVA

Variabel	Treatment	Mean	<i>p value</i>
CRP H+2	NS	23.584	0.065
	AR	36.416	
Lekosit H+2	NS	8455.459	0.093
	AR	10900.097	
CRP H+3	NS	12.052	0.050
	AR	18.615	
Lekosit H+3	NS	7523.081	0.108
	AR	8776.919	
CRP H+5	NS	6.055	0.020
	AR	10.612	
Lekosit H+5	NS	7572.391	0.548
	AR	7872.053	

Keterangan: NS *normal saline*, AR air rebusan, H+2 hari ke 2 setelah operasi, H+3 hari ke 3 setelah operasi, H+5 hari ke 5 setelah operasi



Gambar 1. Perbedaan kadar CRP antara *normal saline* dan air rebusan

Keterangan: H+2 hari ke 2 setelah operasi, H+3 hari ke 3 setelah operasi, H+5 hari ke 5 setelah operasi

Untuk mengetahui efek air rebusan pada *debridement* fraktur terbuka, dengan indikator kultur kuman dan klinis luka, dilakukan dengan tes Kruskal-Wallis. Terdapat kecenderungan bahwa kuman yang tumbuh pada luka yang dilakukan *debridement* dengan air rebusan peluangnya lebih tinggi dibanding dengan yang dilakukan *debridement* dengan *normal saline*, nilai *mean rank* pada *normal saline* = 8.5 dan pada air rebusan = 10.5 dengan nilai  $p = 0.145$ . Gejala dan tanda klinis yang nampak juga konsisten dengan hasil kultur kuman, yaitu terdapat kecenderungan pada luka yang dilakukan *debridement* dengan air rebusan memberi lebih banyak gejala klinis dibanding dengan yang dilakukan *debridement* dengan *normal saline*, terutama pada hari ke 3 ( $p = 0.145$ ).

Hasil analisis di atas dapat dimengerti dengan melihat kandungan air rebusan yang diketahui dari penelitian pendahuluan sebelumnya, yaitu air rebusan mengandung zat-zat pirogen dan tidak isotonis. Kedua hal tersebut merupakan *injurious agent's* bagi jaringan yang terpapar dan dapat memicu sel mast untuk mengeluarkan histamin yang menyebabkan proses inflamasi memanjang (2,4,5,6). Proses inflamasi akan

membuat jaringan lebih rentan terhadap proses infeksi yang akan diikuti proses inflamasi. Pada penelitian ini, proses inflamasi dapat dideteksi dari:

- peningkatan kadar CRP
- peningkatan jumlah lekosit
- peningkatan angka reaksi inflamasi luka

Proses infeksi dapat dideteksi dari pertumbuhan kuman pada kultur. Keadaan ini merupakan lingkaran setan proses inflamasi-infeksi, dan bila tidak diputus akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. *Normal saline* tidak mengandung zat pirogen, isotonis dan steril adalah larutan fisiologis bagi jaringan tubuh, sehingga *normal saline* bukan merupakan *injurious agent's* yang menimbulkan inflamasi sehingga lingkaran setan proses inflamasi-infeksi dapat diputus. Karena selain terjadi dilusi kuman, luka tersebut tidak mengalami trauma kimia karena *normal saline* adalah larutan fisiologis.

Penelitian sejenis juga dilakukan oleh Moscati *et al* yang melakukan studi perbandingan antara *normal saline* dan air kran (*tap water*) sebagai cairan irigasi luka pada tikus percobaan seberat 10.500 gr dengan desain penelitian *randomized*,

*nonblinded crossover*. Pada penelitian ini tiap tikus percobaan dibuat sebuah luka dan tiap luka diberi *Staphylococcus aureus* dan dibiarkan berbiak, jumlah kuman dihitung sebelum dan sesudah irigasi dengan *normal saline* dan air kran pada masing-masing kelompok. Hasil yang diperoleh adalah terdapat pengurangan jumlah kuman sebesar 81,6% pada luka yang dilakukan irigasi dengan *normal saline* dan pengurangan sebesar 65,3% pada luka yang dilakukan irigasi dengan air kran (7). Penelitian ini memperkuat hasil yang didapat peneliti, yaitu cairan irigasi yang tidak fisiologis merupakan *injurious agent's* bagi jaringan yang terpapar, apalagi bila sebelumnya jaringan tersebut telah mengalami trauma seperti patah tulang terbuka. Jaringan tersebut akan lebih mudah mengalami proses inflamasi dan selanjutnya akan lebih mudah terinfeksi. Proses infeksi ini pasti menimbulkan proses inflamasi lagi yang ditandai dengan peningkatan kadar *CRP*, peningkatan jumlah lekosit, pemanjangan tanda dan gejala klinis luka dan pertumbuhan kuman pada kultur luka. Proses ini selanjutnya akan mempengaruhi penyembuhan tulang berupa *delayed union*, *malunion* bahkan *nonunion*. Pada irigasi dengan *normal saline* yang bersifat fisiologis, jaringan yang terpapar tidak akan mengalami trauma kimia sebagai *injurious agent's* sehingga tidak terjadi proses inflamasi tambahan sebagai akibatnya dan dilusi kuman dapat berlangsung dengan baik.

Hasil penelitian ini menyanggah anggapan umum di IRD RSSA Malang bahwa air rebusan yang selama ini di pakai untuk *debridement* fraktur terbuka tidak memberi risiko infeksi bagi

pasien. Secara klinis sulit untuk mendeteksi proses inflamasi dan infeksi pada luka operasi, apalagi selama ini belum ada penelitian yang mendukung sehingga apa yang terjadi pada pasien yang dilakukan *debridement* dengan air rebusan dianggap sudah mendapat terapi yang baik, padahal dengan penelitian ini, yang dilakukan deteksi secara laboratoris dan klinis pada pasien yang telah dilakukan *debridement*, tampak pemanjangan proses inflamasi dan proses infeksi yang akan meningkatkan morbiditas bahkan mortalitas pasien. Alasan yang dipakai bahwa *normal saline* lebih mahal sehingga untuk *debridement* fraktur terbuka dipakai air rebusan juga tidak tepat, karena kalau dibandingkan dengan risiko komplikasi yang terjadi seperti infeksi dan gangguan penyembuhan tulang, nilai *normal saline* sangat kecil, sehingga bagaimanapun kondisi sosial-ekonomi pasien tetap diusahakan menggunakan *normal saline* cairan irigasi *debridement* fraktur terbuka karena dapat mengurangi risiko komplikasi yang sangat merugikan pasien.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa pemakaian air rebusan sebagai cairan irigasi *debridement* fraktur terbuka tidak dapat dipertanggung-jawabkan secara ilmiah, karena telah terbukti secara klinis dan laboratoris meningkatkan kejadian inflamasi dan infeksi. Sehingga disarankan cairan irigasi untuk *debridement* fraktur terbuka sebaiknya hanya menggunakan *normal saline*.

## DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Rasjad, C., Pengantar Ilmu Bedah Ortopedi. Bintang Lamumpatue. Ujung Pandang. 1998: 343-546.
2. Gustilo, R.B., Management of Open Fractures and Their Complications. WB Saunders Company, Philadelphia. 1982: 19-50.
3. Smith, F.J., Debridement Wausau. The Thomson Corporation. 2003: 1-4.
4. Abbas, A.K., Lichtman, A.N., Pober, J.S., In: Cellular and Moleculer Immunologi. 4<sup>th</sup> edn. WB Saunders Company, Philadelphia. 1999: 424 – 444.
5. Tjandra, K., *Berita Laboratorium*. Laboratorium Klinik Johar. Jakarta. 1991: 6.
6. Baratawidjaja, K.G., Imunologi Dasar. 4<sup>th</sup> edn. Balai Penerbit FKUI, Jakarta. 2000: 3 – 14.
7. Moscati, R., Mayrose, I., Fincher, L., Johle, D., Comparison of Normal Saline with Tap Water, *Am J Emerg Med*. 1998: 379 – 81.
8. Sjamsuhidajat, Wim de, Jong., Buku Ajar Ilmu Bedah (revisi). EGC. Bandung. 1987: 72 –73.
9. Cook, J.L., Open Fracture. Missouri. 1998: 1-4.
10. Templeman, D.C., Gustilo Classification of Open Tibial Fracture. Wheeless' Texbook of Orthopaedics. Philadelphia. 1998: 18-25.
11. Dellinger, E.P., Practise Management Guideline Parameters for Prophylactic Antibiotics in Open Fracture. Eastern Association for the Surgery of Trauma Philadelphia. 1998: 1-9.
12. Sherry, E., Trauma. Sydney. WordOrtho Inc.1997: 1-7.
13. Robbins, S., Contrand, R.S., Kumar, V., Collins, P., Pathologic Basic of Disease. 6<sup>th</sup> edn. WB Sanuders Company, Philadelphia. 1999: 25 – 46.
14. Ward, P.A., Inflammation. Bellanti JA (eds). In: Immunologi III. 2<sup>nd</sup> edn. WB Saunders Company. Tokyo. 1994: 208 – 260.
15. Volanakis, J., Acute Phase Protein in Rheumatic Disease. Koopman W (eds). In: Arthritis and Allied Condition: A Textbook of Rheumatology. 14<sup>th</sup> edn. A Wolters Kluwer Company, Philadelphia. 2001: 504 – 545.
16. Skubitz, K., Neutrophilic Leucocyte. Lee, G.R., Foerster, J., Lukan, J., et al (eds). In: Wintrobe's Clinical Haematology. 10<sup>th</sup> edn. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia. 1999: 300 – 340.
17. Baehner, B., and Boxer, A., Disorders of Granulopoiesis and Granulocyte Function. In Haematology of Infancy and Childhood. WB Saunders Company, Philadelphia. 1985: 838 – 1564.
18. Friedenber, W., Disorders of Granulocytes. In: Manual of Haematology. 2<sup>nd</sup> edn. Little Brown and Company, Boston. 1988: 163 – 165.
19. Schlag, G., Redl, H., Wound Healing. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 1994: 1: 3–13.