

Research article**Perbedaan Penyembuhan *Hecting Wound* Tikus Putih Jantan *Sprague Dawley* dengan *Wharton's Jelly* Dan *D Gel***Mustofa Mustofa¹, Evy Kurniawaty², Arif Yudho Prabowo³, Novita Carolia⁴¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung²Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung⁴Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Artikel info	Abstrak
Artikel history: Received 2021-09-01 Accepted 2021-11-01 Published 2021-12-31	<p>Pendahuluan; Luka post hecting adalah luka yang terjadi akibat tindakan medis, secara fisiologis tubuh akan mengalami proses penyembuhan luka. D gel merupakan gel yang mengandung siloxane cyclic dan vitamin C yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka post hecting, tetapi salah satu pengobatan luka lain yang saat ini dapat digunakan adalah ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs). Tujuan; mengetahui waktu perbedaan penyembuhan luka post hecting antara ekstrak WJMSCs dengan D gel. Metode; menggunakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan 21 ekor tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) galur <i>Sprague dawley</i> yang dikelompokkan menjadi tiga kelompok perlakuan berbeda. Perlakuan dibagi atas kelompok K: kontrol negatif (povidone iodine), P1: ekstrak WJMSCs, dan P2: D gel. Pengamatan terhadap luka post hecting dilakukan selama 14 hari menggunakan kriteria Nagaoka dan data dianalisis menggunakan uji statistik deskriptif kategorik serta Kruskal-Wallis. Hasil; menunjukkan adanya perbedaan waktu penyembuhan luka post hecting antara ekstrak WJMSC dengan D gel secara bermakna dengan p value= 0,03, dengan waktu penyembuhan luka kelompok K: 12,7 hari, kelompok P1: 7 hari, dan kelompok P2: 11 hari. Kesimpulan; bahwa terdapat perbedaan bermakna penyembuhan luka post hecting antara ekstrak WJMSC dengan D gel.</p> <p>Introduction: Post-heating wounds are wounds that occur because of medical action, physiologically the body will experience a wound healing process. D gel is a gel containing cyclic siloxane and vitamin C that can be used for post-heating wound healing, but one of the other wound treatments that can currently be used is human umbilical cord mesenchymal stem cell extract (WJMSCs). Aim: knowing the difference in post-heating wound healing time between WJMSCs extract and D gel. Method: Using a laboratory experimental study using 21 male white rats (<i>Rattus Copernicus</i>) <i>Sprague Dawley</i> strain which was grouped into three different treatment groups. The treatments were divided into K group: negative control (povidone-iodine), P1: WJMSCs extract, and P2: D gel. Observations on post-heating wounds were carried out for 14 days using the Nagaoka criteria and the data were analyzed using categorical descriptive statistical tests and Kruskal-Wallis. Results: showed that there was a significant difference in post-heating wound healing time between WJMSC extract and D gel with p-value = 0.03, with wound healing time in group K: 12.7 days, group P1: 7 days, and group P2: 11 days. Conclusion: that there is a significant difference in post-heating wound healing between WJMSC extract and D gel.</p>
Keywords: D gel; hecting wound; penyembuhan luka; wharton's jelly	
Coresponden author Email	: Mustofa : georgemustofa@gmail.com

Pendahuluan

Luka merupakan hilangnya sebagian substansi jaringan akibat dari rusaknya komponen sel ataupun jaringan yang ditimbulkan oleh trauma fisik, mekanik ataupun kimiawi yang berdampak pada ketidakseimbangan anatomi dan fungsi fisiologis kulit normal. Fungsi utama kulit sebagai proteksi yang berperan sebagai *barrier* terhadap lingkungan luar termasuk mikroorganisme. Saat *barrier* rusak akibat beberapa hal seperti trauma, maka kulit tidak dapat melakukan fungsinya dengan baik. Selain itu, kulit memiliki fungsi lain diantaranya sebagai absorpsi, ekskresi, serta mengatur keseimbangan termoregulasi dan elektrolit (Venita & Budiningsih, 2014; Mescher, 2014). Saat terjadinya luka, secara fisiologis kulit akan mengalami proses *repairing* yang memiliki 3 fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Kartika, 2015). Luka *post hecting* atau luka jahitan merupakan luka yang sering terjadi akibat suatu proses traumatik ataupun sayatan yang cukup dalam sehingga dilakukannya penjahitan pada luka. Jahitan pada luka dapat membantu dalam penyembuhan luka, akan tetapi jika luka jahitan atau *post hecting* ini dibiarkan tanpa diberikan pengobatan secara cepat dan tepat akan menimbulkan infeksi (Sinto, 2018). Penyebab terjadinya infeksi nosokomial adalah penerapan standar operasional prosedur (Suprpto, 2021). Proses infeksi dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti waktu penjahitan yang lama sehingga dengan cepat terjadinya kontaminasi, malnutrisi, dan diabetes kronis (Liddle, 2013; Malhotra & Walia 2015). Tujuan penanganan luka jahitan adalah penyembuhan luka secara optimal, menghindari komplikasi seperti perdarahan, infeksi dan iritasi (Dobbelaere *et al*, 2015). Penyembuhan luka *post hecting* yang diakibatkan oleh tindakan bedah dapat menimbulkan *scar*. Timbulnya *scar* diduga akibat terjadinya perpanjangan pada proses penyembuhan luka, yaitu pada fase proliferasi (Sinto, 2018). *D gel* merupakan topikal gel silikon yang dapat digunakan dalam pencegahan dan penanganan jaringan parut hipertrofi yang disebabkan oleh tindakan bedah umum, *post hecting*, luka traumatik ataupun luka bakar. *D gel* mengandung *siloxane cyclic* dan polimerik serta vitamin C ester (MIMS, 2016). *Siloxane cyclic* dapat digunakan untuk mengobati luka. Kandungan silikon efektif dalam mengobati luka bakar, *scar*, dan luka jahitan (Wiseman *et al*, 2017). Vitamin C ester berperan sebagai antioksidan dan kolagenasi dalam proses penyembuhan luka (Wijayanti *et al*, 2015; Sumanto, 2016). *D gel* tidak dapat diberikan saat luka baru atau luka yang belum mengering karena dapat membentuk eksudat purulen pada permukaan luka (Jasmin *et al*, 2014).

Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan yang sangat efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka, yaitu berperan aktif dalam memodulasi respon inflamasi, percepatan proses kolagenisasi dan epitelisasi serta mempercepat *remodeling* (Lee *et al*, 2016). Selain itu, dapat mengobati luka bakar 40% dari permukaan tubuh (Khosrotehrani, 2013). Sel punca mesenkimal memiliki sifat imunomodulator yang dapat digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit inflamasi. Sel punca mesenkimal yang berasal dari jaringan tali pusat juga memiliki kemampuan memperbaharui diri serta efektif dalam menyembuhkan luka (Nan *et al*, 2015). Penelitian lainnya melaporkan bahwa sel punca mesenkimal berhasil digunakan untuk pengobatan dermatitis atopi (Shin *et al*, 2017). Penelitian eksperimental yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melaporkan bahwa pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia menimbulkan percepatan penyembuhan luka pada tikus putih jantan (Syailindra, 2017). Selain itu, pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia memberikan hasil percepatan penyembuhan luka bakar derajat II pada tikus putih jantan (Yulita, 2018). Kerusakan tubuh yang terjadi karena suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh (Nurmalasari *et al.*, 2020). Tujuan mengetahui waktu perbedaan penyembuhan luka *post hecting* antara pemberian ekstrak *WJMSCs* dengan *D gel* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

Metode

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *randomize only control group design* yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas

Lampung yang dilakukan dengan menggunakan hewan coba berjumlah sebanyak 21 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* memiliki berat badan 250-300 gram, berusia 2-3 bulan. Penelitian ini menilai waktu penyembuhan luka *post hecting* pada masing-masing kelompok perlakuan. Kelompok hewan coba dibagi kedalam beberapa kelompok pemberian terapi, yaitu kelompok kontrol (K) yang akan diberikan *povidone iodine*, kelompok perlakuan 1 (P1) yang dieberikan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs), dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan *D gel*. Sebelum diberikan terapi pada masing-masing kelompok perlakuan, dilakukan aklimatisasi hewan coba. Setelah itu, pada bagian punggung tikus dilakukan sedasi lalu disayat sampai kedalaman lapisan dermis lalu di jahit (*hecting*), serta proses *up hecting* dilakukan pada hari keempat. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi karakteristik subjek penelitian, seperti waktu penyembuhan luka *post hecting* pada tiap kelompok perlakuan. Selain itu dilakukan analisis bivariat untuk melihat perbedaan waktu penyembuhan luka *post hecting* pada tiap kelompok perlakuan, yang pertama uji normalitas *saphiro-wilk* dan uji non- parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis* dengan uji *Post Hoc Mann Whitney*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan waktu penyembuhan luka *post hecting* secara makroskopis yang diberikan terapi berbeda pada masing-masing kelompok perlakuan selama 14 hari dengan menggunakan skor *Nagaoka*. Skor *Nagaoka* memiliki tiga kriteria dalam menilai penyembuhan luka. Jika waktu penyembuhan luka <7 hari didapatkan skor *nagaoka* 3 (cepat), waktu penyembuhan luka 7-13 hari didapatkan skor *nagaoka* 2 (sedang), dan apabila waktu penyembuhan luka >14 hari didapatkan skor *nagaoka* 1 (lambat).

Hasil Dan Pembahasan

Pengamatan waktu penyembuhan luka *post hecting* dilakukan selama 14 hari terhadap 21 tikus percobaan, tetapi sampel yang digunakan hanya 18 tikus, karena 3 tikus mati saat adaptasi sebelum perlakuan. Hal ini menandakan bahwa sampel <50, sehingga uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-wilk*. Hasil uji normalitas kelompok kontrol (K), WJMSCs (P1), dan *D gel* (P2), tersaji pada tabel dibawah ini:

Tabel 1
Hasil uji normalitas waktu penyembuhan luka

Variabel	<i>p value</i>
Kontrol (<i>povidone iodine</i>)	0,001
WJMSCs	0,004
<i>D gel</i>	0,001

Sumber: data primer, 2021

Data waktu penyembuhan luka pada ketiga kelompok memberikan hasil uji normalitas dengan nilai $p < 0,05$, sebaran data waktu penyembuhan luka tidak terdistribusi normal. Selanjutnya, dilakukan uji normalitas transformasi. Hasil data waktu penyembuhan luka pada ketiga kelompok, tidak terdistribusi normal, yaitu $p = 0,001$. Selanjutnya dilakukan uji alternatif *Kruskal-Wallis*, hasil yang didapatkan $p = 0,015$. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara waktu penyembuhan luka pada ketiga kelompok. Data proporsi waktu penyembuhan luka merupakan data kategorik pada kelompok perlakuan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* tersaji pada tabel dibawah ini:

Tabel 2
Proporsi skor *Nagaoka* kelompok kontrol

Kriteria	Skor <i>Nagaoka</i>	Persentase	Jumlah
Waktu Penyembuhan (kelompok kontrol)	3 (Cepat, < 7 hari)	0 tikus	0%
	2 (Sedang, 7-13 hari)	2 tikus	33,3%
	1 (Lambat, ≥14 hari)		
Waktu Penyembuhan (kelompok WJMSCs)	3 (Cepat, < 7 hari)	4 tikus	66,7%
	2 (Sedang, 7-13 hari)	3 tikus	50%

	1 (Lambat, ≥ 14 hari)	3 tikus	50%
		0 tikus	0%
Waktu Penyembuhan (kelompok D gel)	3 (Cepat, < 7 hari)	0 tikus	0%
	2 (Sedang, 7-13 hari)		
	1 (Lambat, ≥ 14 hari)	4 tikus	66,7%
		2 tikus	33,3%

Sumber: data primer, 2021

Berdasarkan data diatas, didapatkan waktu penyembuhan luka 6 sampel tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* kelompok kontrol berupa skor 3 sebanyak 0 tikus (0%), skor 2 sebanyak 2 tikus (33,3%), dan skor 1 sebanyak 4 tikus (66,7%). Pada kelompok WJMScs berupa skor 3 terdapat 3 tikus (50%), skor 2 terdapat 3 tikus (50%), dan skor 0 terdapat 0 ekor tikus (0%). Sedangkan, kelompok *D gel* berupa skor 3 terdapat 0 tikus (0%), skor 2 terdapat 4 tikus (67,7%), dan skor 1 terdapat 2 tikus (33,3%).

Tabel 3
Analisis *post hoc* perbedaan waktu penyembuhan luka

Variabel	<i>p value</i>
<i>Povidone iodine</i> vs WJMScs	0,011
<i>Povidone iodine</i> vs <i>D gel</i>	0,269
WJMScs vs <i>D gel</i>	0,030

Sumber: data primer, 2021

Setelah dilakukan uji analisis *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* karena data tidak terdistribusi normal. Uji *post hoc Mann-Whitney*, didapatkan kelompok WJMScs (P1) dengan kelompok *D gel* (P2) memiliki perbedaan waktu penyembuhan, yaitu $p=0,030$ yang berarti $p<0,05$ terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka. Hal serupa didapatkan hasil $p=0,011$ pada kelompok kontrol (*povidone iodine*) dengan WJMScs yang berarti $p<0,05$ terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka. Disisi lain, kelompok perlakuan kontrol (*povidone iodine*) dengan *D gel* tidak terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka, yaitu nilai $p=0,269$.

Tabel 4
Rerata hari penyembuhan luka

Variabel	N	Rerata penyembuhan luka (hari)
<i>Povidone iodine</i>	6	12,7
WJMScs	6	7
<i>D gel</i>	6	11

Sumber: data primer, 2021

Berdasarkan data diatas, didapatkan rerata hari penyembuhan luka *post hecting* pada kelompok kontrol (*povidone iodine*) adalah 12,7 hari, pada kelompok WJMScs rerata hari penyembuhan luka adalah 7 hari, sedangkan pada kelompok *D gel* rerata hari penyembuhan lukanya adalah 11 hari

Pembahasan

Hasil penelitian ini, didapatkan hasil pada kelompok kontrol (*povidone iodine*) sebanyak 0 tikus mendapat skor 3 yaitu waktu penyembuhan lukanya kurang dari 7 hari, 2 tikus mendapatkan skor 2 yaitu penyembuhan luka antara 7-14 hari, dan 4 tikus mendapat skor 1 yaitu waktu penyembuhan lukanya diatas 14 hari. Pada kelompok WJMScs didapatkan hasil sebanyak 3 tikus mendapat skor 3, 3 tikus mendapatkan skor 2 yaitu, dan 0 tikus mendapat skor 1. Sedangkan pada kelompok *D gel* didapatkan hasil sebanyak 0 tikus mendapat skor 3, skor 2 mendapat 4 tikus, dan 2 tikus mendapat skor 1. Berdasarkan hasil data penyembuhan luka, dapat

kita lihat pada kelompok WJMSCs lebih cepat dibandingkan dengan kelompok *D gel* dan kontrol. Hal ini dikarenakan efek sel punca mesenkimal tali pusat manusia menginduksi sekresi parakrin yang baik dalam proses penyembuhan luka. Selain itu, efek lain yang dihasilkan adalah sel punca mesenkimal memicu diferensiasi, pergerakan sel-sel parakrin, dan mempercepat proliferasi sel fibroblas dalam proses penyembuhan luka itu sendiri (Arno *et al*, 2014). Jumlah *growth factor* (GF) pada sel punca mesenkimal tali pusat berbeda dengan yang lainnya, yaitu memiliki jumlah kandungan *growth factor* yang banyak. Hal ini mendukung sebagai percepatan dalam proses penyembuhan luka. Sel punca mesenkimal memiliki beberapa kemampuan yang sangat baik terhadap proses penyembuhan luka, diantaranya dapat bertransformasi dan perbaruan diri yang efektif untuk memperbaiki kulit yang terluka (Kalaszczynska, 2015).

Pada penelitian ini tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang mendapat luka *post hecting* dan diberikan perlakuan WJMSCs lebih cepat sembuh dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. WJMSCs memiliki kemampuan yang dapat mempercepat fase waktu penyembuhan luka (Nan *et al*, 2015). Hal ini dibuktikan dengan luka telah menyatu dan tidak terlihatnya garis luka jahit (*hecting*) pada beberapa tikus. Pada hari-hari berikutnya luka yang sudah menutup menjadi terbuka kembali akibat aktivitas tikus lain. Hal ini mengakibatkan timbulnya jaringan granulasi baru bahkan terjadi infeksi sekunder hingga menimbulkan pus. Penelitian yang telah dilaporkan bahwa pemberian WJMSCs secara topikal tidak efektif dalam mengurangi infeksi pada luka, tetapi sangat efektif bila pemberian WJMSCs dikombinasikan dengan antibiotik (Johnson *et al*, 2017). *D gel* dapat digunakan untuk penanganan luka yang disebabkan tindakan bedah umum ataupun luka traumatik. *D gel* memiliki kandungan *siloxane cyclic* (*silicone*) dan vitamin C ester (MIMS, 2016). Pada penelitian ini, kelompok perlakuan *D gel* waktu tercepat penyembuhan luka terjadi pada hari ke-8. Hal ini dibuktikan dengan hilangnya garis luka jahitan (*hecting*). Meskipun tampak jaringan granulasi yang disebabkan luka yang telah menutup menjadi terbuka kembali akibat aktivitas tikus lainnya. Penelitian lain telah dilakukan pada hewan coba dengan membandingkan penyembuhan luka yang diberikan *silicone gel* dengan kontrol (tidak diberikan *silicone gel*), didapatkan hasil penyembuhan luka lebih cepat pada hewan coba yang diberikan *silicone gel* (San *et al*, 2014). Tetapi saat terjadinya luka baru akibat aktivitas tikus lain, lalu luka tersebut diolesi dengan *silicon gel* dapat membentuk jaringan eksudat ataupun pus disekitar luka (Jasmin *et al*, 2014).

Perbedaan waktu yang terjadi dapat diakibatkan oleh beberapa faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka seperti infeksi mikroorganisme yang dapat memperpanjang fase inflamasi, suplai darah ke daerah luka berkurang akibat rusaknya pembuluh darah perifer, terjadi hambatan proses re-epitelisasi, proliferasi fibroblas, dan pembentukan kolagen. Selain itu, terlalu banyak meletakkan tikus dalam satu kandang dapat menyebabkan luka yang sudah menutup dapat terbuka kembali akibat aktivitas tikus lain (Guo & DiPietro, 2010; Rowan, 2015). Pada analisis bivariat dari hasil data didapatkan rerata waktu penyembuhan luka *post hecting*, yaitu rerata penyembuhan luka pada kelompok WJMSCs 7 hari, sedangkan untuk kelompok *D gel* 11 hari. Hal tersebut berarti bahwa waktu penyembuhan luka *post hecting* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang diberi perlakuan WJMSCs lebih cepat dibandingkan dengan yang diberi perlakuan *D gel*. *D gel* mengandung *silicone* dan kolagen yang memiliki kemampuan dalam integrasi sel dalam proses penyembuhan luka (San *et al*, 2014; Ewidyah, 2015). Penelitian yang telah dilakukan oleh San Yang (2014) membandingkan penyembuhan luka pada tikus yang diberikan *silicone gel* dengan kontrol (tidak diberikan *silicone gel*), didapatkan hasil penyembuhan luka lebih cepat pada hewan yang diberikan *silicone gel* (San *et al*, 2015). Pada uji *Kruskal-Wallis* dengan uji *post hoc Mann-Whitney* jika kita lihat nilai *p* antara penyembuhan luka *post hecting* yang diberi perlakuan WJMSCs dengan *D gel* didapatkan *p value* 0,030 yang berarti terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka yang bermakna. Hasil analisis waktu penyembuhan luka pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nan (2015) membandingkan perawatan luka yang diberikan sel punca mesenkimal tali pusat manusia yang dikombinasi kolagen fibrin memiliki rerata penyembuhan lebih cepat dibandingkan dengan pemberian kolagen fibrin saja (Nan *et al*, 2015). Penelitian lain

yang dilakukan oleh Arno (2014) membandingkan penyembuhan luka pada tikus yang diberikan ekstrak sel punca mesenkimal dengan kelompok kontrol. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil penyembuhan luka yang diberikan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol, karena sel punca mesenkimal tali pusat manusia berperan aktif dalam perbaikan dan penyembuhan luka dengan meningkatkan ekspresi gen melalui sekresi parakrin dan pergerakan proliferasi sel fibroblast pada luka (Arno *et al*, 2014).

Penelitian penyembuhan luka lainnya, yaitu yang dilakukan oleh Padeta (2017) terhadap tikus putih jantan yang diinduksi luka bakar dan diberikan pengobatan *Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium* (MSC-CM) memiliki waktu penyembuhan luka lebih cepat dibandingkan dengan gel *bioplacenton*. Hal tersebut dikarenakan MSC-CM memiliki jumlah fibroblas dan densitas kolagen lebih banyak, selain itu dalam penelitiannya terdapat peningkatan *bFGF-immunoreactive cells* dalam proses penyembuhan luka (Padeta *et al*, 2017). Penelitian serupa juga dilakukan oleh Liu (2014) membandingkan penyembuhan luka bakar pada tikus wistar yang diberi pengobatan sel punca mesenkimal tali pusat manusia menunjukkan waktu penyembuhan lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol (Liu *et al*, 2014). Sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs) memiliki beberapa peranan dalam proses penyembuhan luka, yaitu proliferasi yang cepat dan dapat langsung dieksekusi oleh sel-sel parakrin yang mendukung revaskularisasi, melindungi jaringan, dan memodulasi respon inflamasi. Beberapa peranan ini tidak dimiliki oleh *silicone gel* (Kalaszczynska, 2015).

Simpulan

Bahwa terdapat perbedaan bermakna antara penyembuhan luka *post hecting* antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

Daftar Rujukan

- Arno, A.I., Nik, S.A., Blit, P.H., Shehab, M.A., Belo, C., Herer, E., *et al*. (2014). Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Promote Skin Wound Healing Through Paracrine Signaling. *Stem Cell Research & Therapy*, 5(28), hal.1-13.
- Dobbelaere, A., Schuermans, N., Smet, S., Van Der Straetan, C., Victor, J. (2015). Comparative study of innovative post-operative wound dressings after total knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica Belgica*, 81(3), hal.454-61.
- Ewidyah, P.T. (2015). Pengaruh Pemberian Serum Vitamin C dengan Phonoporesis untuk Pencerahan Kulit Wajah. In Naskah Publikasi:UMS.
- Guo, S., DiPietro, L.A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*, 89(3), hal.219-229.
- Jasmin, Shady., Haisya, S.B.N., Wahyu, Y.N.A., Arsy, R., Syafikriatillah, R.A. (2014). Cream allicin: ekstrak bawang putih sebagai solusi pencegahan keloidosis pada luka pasca operasi bedah untuk meningkatkan kepercayaan diri [PKM] Institusi Pertanian Bogor. Bogor.
- Johnson, V., Webb, T., Norman, A., Coy, J., Kurihara, J., Regan, D., *et al*. (2017). Activated Mesenchymal Stem Cells Interact with Antibiotics and Host Innate Immune Responses to Control Chronic Bacterial Infections. *Scientific Reports*, 7(1):9575. Chronic Bacterial Infections. *Scientific Reports*, 7(1):9575.
- Kalaszczynska, I. (2015). Whortons Jelly Derrived Mesenchymal Stem Cell: Future of Regenerative Medicine Recent Findings and Clinical Significance. *Biomed Research International*. hal.1-11.
- Kartika, R.W. (2015). Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing. *Perawatan Luka Kronis Dengan Modern Dressing*, CDK-230, 42(7), hal.546–550.
- Lee, D.E., Ayoub, N., Agrawal, D.K.. (2016). Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cells Research and Therapi*. 7(1), hal.1-14.

- Liddle, C. (2013). Postoperative care 1: principles of monitoring postoperative patients. *Nursing Times*, 109(22), hal.24-24.
- Liu L, Yu Y, Chai J, Duan H, Chu W, Zhang H. (2014). Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats. *Plos One*. 9(2), hal.1-10.
- Malhotra, R & Walia, G.A. (2015). Study on factors affecting postoperative wound infection. *Int J Com Health and MedRes* 2015; 1(1), hal.17-21.
- Mescher, A.L. (2014). *Histologi Dasar Junqueira* 12th ed. H. Hartanto, ed., Jakarta: EGC.
- MIMS., 2016. Dermatix ultra. MIMS (C) 2016. <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/dermatixultra> [Di akses pada 31 Desember 2017].
- Nan, W., Liu, R., Chen, H., Xu, Z., Wang, M., Yuan, Z., *et al.* (2015). Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Combined With a Collagen-fibrin Double-67 layered Membrane Accelerates Wound Healing. *WOUNDS*, 27(5), hal.134–140.
- Nurmalasari, Y., Nofita, N., Warganegara, E., & Sijabat, A. (2020). Experiment Comparison of *Daucus Carota L.* Juice with Topical Povidone Iodine in Mice Incision Wound Healing. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(2 SE-Articles). <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.378>
- Padeta I, Nugroho WS, Kusindarta DL, Fibrianto YH, Budipitojo T. (2017). Mesenchymal stem cell-conditioned medium promote the recovery of skin burn wound. *Asian J and Veterinary Advances*. 12(3), hal.132–41.
- Rowan, M.P. (2015). Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Biomed Central*. 19(1), hal.243-54.
- Suprpto, S. (2021). Nurse Compliance in Implementing Post Op Wound Care Standard Operating Procedures. *Media Keperawatan Indonesia*, 4(1), 16–21.
- San Yang, C., Hsin Yeh, C., Liang Tung, C., Hsiang Jiang, C., Long Yeh, M. (2014). Mesenchymal Evaluation of Silicone Gel on Wound Healing of Rats Skin. *AAWC Journal*, 26(2), hal.7-14.
- Shin, T.H., Kim, H.S., Choi, S.W., Kang, K.S. (2017). Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory skin diseases: Clinical Potential and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), hal.244.
- Sinto, L. (2018). Scar hipertrofik dan keloid: patofisiologi dan penatalaksanaan. *Journal CDK-260* vol.45. Klinik gracia, Bogor.
- Syailindra., F. (2017). Perbedaan penyembuhan luka sayat secara makroskopis antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan povidone iodine pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley. [Skripsi]. Bandarlampung: Universitas Lampung.
- Sumanto, J. (2016). Hubungan antara asupan vitamin C dan Zinc dengan proses penyembuhan luka pasien pasca caesarian section di Instalasi Rawat Jalan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta. In Naskah Publikasi: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Venita dan Budiningsih, Y. (2014). Forensik pada Kasus Perlukaan (Traumatologi). In C. Tanto *et al.*, eds. *Kapita Selekta Kedokteran Jilid II*. Jakarta: Media Aesculapius, hal. 888–891.
- Wijayati, N., Rohmah, S.A., Supartono. (2016). Sintesis Ester-C Sebagai Senyawa Antioksidan Menggunakan Biokatalis Enzim Lipase/ Zeolit Alam. In *Jurnal Kimia Riset*, hal.7-13.
- Wiseman, J., Simons, M., Kimble, R., Ware, R., McPhail, S., Tyack, Z. (2017). Effectiveness of Topical Silicon and Pressure Garment Therapy for Burn Scar Prevention and Management in Children: Study Protocol for a Randomised Control Trial, 18(1), hal.1-9.
- Yulita, D.L. (2018). Perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar derajat II antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal wharton's jelly tali pusat manusia dengan gel bioplacenta pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley. [Skripsi] Bandarlampung: Universitas Lampung.