

**PERBEDAAN 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***

**SKRIPSI**

**Oleh:  
MUSTOFA**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDARLAMPUNG  
2019**

**PERBEDAAN 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***

**Oleh:  
MUSTOFA**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN

Pada  
Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDARLAMPUNG  
2019**

## ABSTRACT

### THE DIFFERENCE OF POST HECTING WOUND HEALING BETWEEN THE TOPICAL ADMINISTRATION OF HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS AND D GEL IN *SPRAGUE* *DAWLEY* WHITE MALE RATS (*Rattus novergicus*)

By

MUSTOFA

**Background:** When a wound occurs, the body will physiologically a wound healing process. Post hecting wound is injuries caused by medical action. Wound healing achived through three phases: inflamation, proliferation, and maturation. D gel, a gel containing siloxane cyclic and vitamin C can be used for post hecting wound healing. Another wounds treatment that currently used is human umbilical cord mesenchymal stem cells (WJMSCs) extract. This research intend to find out the wound healing time difference between WJMSCs extract and D gel.

**Methods:** This was a laboratoric experimental study using 21 *Sprague dawley* white male rats, grouped into three different treatments, group K: povidone iodine, group P1: WJMSCs extract, and group P2: D gel. Post hecting wound observed for 14 days using Nagaoka criteria and Kruskal-Wallis.

**Results:** Healing time average post hecting wound group K: 12,7 days, group P1: 7 days, and group P2: 11 days.

**Conclusion:** There are significant different wound healing time between WJMSCs extract and D gel with p value= 0,03.

Keywords: D gel, human umbilical cord mesenchymal stem cells extract, post hecting wound, wound healing.

## ABSTRAK

### PERBEDAAN PENYEMBUHAN LUKA *POST HECTING* ANTARA PEMBERIAN EKSTRAK SEL PUNCA MESENKIMAL TALI PUSAT MANUSIA DENGAN *D GEL* PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus*) GALUR *SPRAGUE DAWLEY*

Oleh

MUSTOFA

**Latar belakang:** Ketika terjadinya luka, maka tubuh secara fisiologis akan mengalami proses penyembuhan luka. Luka *post hecting* adalah luka yang terjadi akibat tindakan medis. Secara umum penyembuhan luka dibagi kedalam tiga fase yaitu, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. *D gel* merupakan gel yang mengandung *siloxane cyclic* dan vitamin C yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka *post hecting*. Salah satu pengobatan luka lain yang saat ini digunakan adalah ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui waktu perbedaan penyembuhan luka *post hecting* antara ekstrak WJMSCs dengan *D gel*.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik menggunakan 21 ekor tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* yang dikelompokkan menjadi tiga 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 penelitian:** Waktu penyembuhan luka kelompok K: 12,7 hari, kelompok P1: 7 hari, dan kelompok P2: 11 hari.

**Simpulan:** Terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka *post hecting* antara ekstrak WJMSC dengan *D gel* secara bermakna dengan *p value*= 0,03.

Kata kunci: *D gel*, ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia, luka *post hecting*, penyembuhan luka.

**Judul Skripsi : PERBEDAAN 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**

**Nama Mahasiswa : MUSTOFA**

**No. Pokok Mahasiswa : 1518011012**

**Program Studi : Pendidikan Dokter**

**Fakultas : Kedokteran**



**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**

**Dr. dr. Evy Kurniawaty, S.Ked., M.Sc**  
**NIP. 19760120 200312 2 001**

**dr. Arif Yudho Prabowo, S.Ked**  
**NIK. 231612900325101**

**MENYETUJUI**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**  
**NIP. 19701208 200112 1 001**

**MENGESAHKAN**

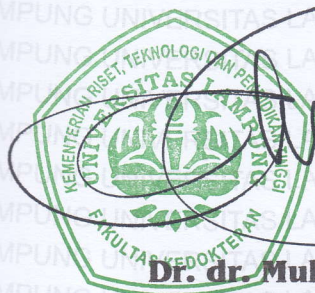
**1. Tim Penguji**

**Ketua : Dr. dr. Evy Kurniawaty, S.Ked., M.Sc**

**Sekretaris : dr. Arif Yudho Prabowo, S.Ked**

**Penguji  
Bukan Pembimbing : dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**  
**NIP. 19701208 200112 1 001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 08 Januari 2019**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PERBEDAAN 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”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiat.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandarlampung, Januari 2019  
Pembuat Pernyataan,



## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Bandarlampung pada tanggal 23 Mei 1997. Merupakan anak bungsu dari 7 bersaudara, dari Ayahanda Barmawi dan Ibunda Jumenah.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Gadjah Mada Bandarlampung pada tahun 2003. Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN 1 Rawa Laut Bandarlampung pada tahun 2009. Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 9 Bandarlampung pada tahun 2012, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Bandarlampung pada tahun 2015.

Tahun 2015, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur SNMPTN. Selama menjadi mahasiswa penulis pernah aktif pada organisasi sebagai anggota BEM Dinas Pendidikan dan Profesi, ketua bidang akademik FSI Ibnu Sina, dan anggota LUNAR Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2015-2016.



“Ich möchte nicht die Erfahrung und das Wissen, das ich mit meinem Körper begraben habe, wenn ich später sterbe”

- Tofa angenommen von Bob Sadino -

## SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad Solallahu Alaihi Wasalam.

Skripsi dengan judul “*Perbedaan 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*” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes, Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

3. DR. dr. Evy Kurniawaty, S.Ked, M.Sc., selaku Pembimbing Utama yang selalu bersedia meluangkan waktu dan kesediaannya untuk memberikan bimbingan, kritik, saran serta nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. dr. Arif Yudho Prabowo, S.Ked., selaku Pembimbing Kedua atas kesediaannya untuk menyempatkan waktu memberikan bimbingan, saran dan kritik selama proses skripsi ini serta memberikan banyak ilmu selama lebih dari setahun terakhir ini;
5. dr. Novita Carolia, S.Ked, M.Sc., selaku Penguji Utama pada ujian skripsi untuk masukan dan saran-saran yang diberikan;
6. dr. Agustyas Tjipnaningrum, S.Ked, Sp.PK., selaku Pembimbing Akademik;
7. Ibuku tersayang, Jumenah, terimakasih atas doa, kasih sayang, nasihat serta bimbingan yang telah diberikan utukku, serta selalu mengingatkan ku untuk selalu mengingat Allah SWT. Semoga Allah SWT selalu melindungi ibunda dan menjadikan ladang pahala;
8. Ayahku tercinta, Barmawi yang selalu memberikan doa dan semangat utukku dalam menjalankan pendidikan kedokteran serta selalu mengingatkanku untuk selalu dekat dengan Allah SWT. Semoga Allah selalu memberikan kesehatan dan lindungan kepada ayahanda;
9. Kakak-kakakku M.Harun, Hery Nurmansyah, Abdul Aziz, Nurhasanah, Eni Junaini, Nurcholis, dan M.Yusuf yang selalu memberikan doa, memotivasi dan mendukung;

10. Kepala Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Ibu Nuriah beserta mba Yani yang telah membantu dalam penelitian ini;
11. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman berharga yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
12. Seluruh Staf Akademik, TU dan Administrasi FK Unila, serta pegawai yang turut membantu dalam proses penelitian skripsi ini;
13. Sahabat-sahabat saya Alvin Widya Ananda, M. Pridho Gaziansyah, M. Rizki Faturrohim, Leonardo Arwin, Bagas Adji P, Robby Cahyo, Jokowi Widodo. Sebagai teman seperjuangan, saling mengingatkan dan selalu memberikan semangat tentang kehidupan dunia maupun akhirat;
14. Sahabat-sahabat saya 4 *people* yaitu Pramastha Candra S, M. Irfan Adi S, dan Nyoman Mupu Murtane. Terimakasih atas semangatnya, keseruannya, doa, dukungan dalam penyelesaian skripsi ini;
15. Teman-teman MoC dan angkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, terimakasih atas pengalaman-pengalaman dan perjuangan selama ini;
16. Sahabat-sahabat saya yang dipertemukan sejak masa putih abu-abu: M. Panji Andhika M, Fajar Chema Aghira W, dan Adia Rahman Y yang telah mengajari penulis tujuan hidup ini;
17. Teman-teman penelitian saya yaitu M. Rizki Akbar, Nadia Gustria, Andini Pramesti, Mira Kurnia, dan Anggun Elidya yang saling membantu dalam penelitian ini berlangsung.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, sedikit harapan semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Bandarlampung, Januari 2019

Penulis

**Mustofa**

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Manfaat bagi Penulis .....	6
1.4.2 Manfaat bagi Peneliti Lain .....	6
1.4.3 Manfaat bagi Instansi Terkait.....	6
1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1 Struktur dan Fungsi Kulit.....	8
2.1.1 Epidermis.....	8
2.1.2 Dermis .....	11
2.1.3 Subkutis .....	12
2.1.4 Adneksa Kulit.....	12
2.2 Luka .....	13
2.2.1 Definisi .....	13
2.2.2 Klasifikasi Luka.....	13
2.2.2.1 Berdasarkan Penyebab.....	14
2.2.2.2 Berdasarkan Sifatnya .....	15
2.2.2.3 Berdasarkan Struktur Anatomis.....	16
2.2.2.4 Berdasarkan Waktu Penyembuhan Luka.....	16
2.2.2.5 Berdasarkan Derajat Kontaminasi Luka.....	16
2.2.3 Proses Penyembuhan Luka.....	17
2.2.3.1 Fase Inflamasi .....	17
2.2.3.2 Fase Proliferasi .....	18

2.2.3.3 Fase Maturasi atau <i>Remodelling</i> .....	19
2.2.4 Faktor Penghambat Penyembuhan Luka .....	20
2.2.5 Luka <i>Post Hecting</i> .....	21
2.3 <i>D Gel</i> .....	22
2.4 Sel Punca .....	24
2.4.1 Klasifikasi Sel Punca .....	24
2.4.1.1 Berdasarkan Asal .....	24
2.4.1.2 Berdasarkan Karakteristik .....	26
2.5 Sel Punca Mesenkimal .....	27
2.6 Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia .....	31
2.7 Gambaran Umum Hewan Uji Coba .....	34
2.8 Kerangka Penelitian .....	36
2.8.1 Kerangka teori .....	36
2.8.2 Kerangka Konsep .....	38
2.9 Hipotesis .....	38

### **BAB III METODE PENELITIAN ..... 39**

3.1 Rancangan Penelitian .....	39
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	39
3.3 Subjek Penelitian .....	39
3.3.1 Populasi Penelitian .....	39
3.3.1.1 Kriteria Inklusi .....	40
3.3.1.2 Kriteria Eksklusi .....	40
3.3.2 Sampel Penelitian .....	40
3.3.2.1 Besar Sampel .....	41
3.3.2.2 Teknik Sampling .....	42
3.4 Rancangan Penelitian .....	42
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian .....	43
3.5.1 Variabel Bebas .....	43
3.5.2 Variabel Terikat .....	43
3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian .....	44
3.7 Alat dan Bahan .....	45
3.7.1 Alat Penelitian .....	45
3.7.2 Bahan Penelitian .....	46
3.8 Cara Kerja .....	46
3.8.1 Tahap Persiapan .....	46
3.8.1.1 Aklimatisasi Hewan Uji .....	46
3.8.1.2 Pengelompokkan Hewan Uji .....	47
3.8.1.3 Pembuatan Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat .....	47
3.8.2 Tahap Pengujian .....	50
3.8.2.1 Sedasi .....	50
3.8.2.2 Pembuatan Luka Sayat .....	50
3.8.2.3 Penjahitan Luka ( <i>Hecting</i> ) .....	51
3.8.2.4 Pencabutan Benang Jahitan ( <i>Up hecting</i> ) .....	51
3.8.2.5 Pemberian Terapi .....	52
3.8.2.6 Penilaian Makroskopis .....	53
3.9 Alur Penelitian .....	54

3.10 Pengolahan dan Analisis Data .....	55
3.10.1 Pengolahan Data .....	55
3.10.2 Analisis Data .....	56
3.11 Kaji Etik .....	57
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>58</b>
4.1 Gambaran Umum Penelitian .....	58
4.2 Hasil Penelitian .....	59
4.2.1 Waktu Penyembuhan .....	59
4.2.1.1 Hasil Pengamatan Waktu Penyembuhan Luka .....	59
4.2.1.2 Uji Normalitas .....	63
4.2.2 Analisis Univariat .....	64
4.2.2.1 Kelompok Kontrol (K) .....	64
4.2.2.2 Kelompok WJMSC .....	64
4.2.2.3 Kelompok <i>D gel</i> .....	65
4.2.3 Analisis Bivariat .....	66
4.3 Pembahasan .....	67
4.3.1 Analisis Univariat .....	67
4.3.2 Analisis Bivariat .....	70
4.4 Keterbatasan Penelitian .....	73
<b>BAB V PENUTUP .....</b>	<b>74</b>
5.1 Kesimpulan .....	74
5.2 Saran .....	74
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>76</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>82</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Informasi <i>D gel</i> . .....	23
2. Definisi operasional. ....	44
3. Pengaturan randomisasi hewan uji.....	47
4. Skor penilaian makroskopis .....	53
5. Waktu penyembuhan luka <i>post hecting</i> pada hewan coba.....	59
6. Gambar penyembuhan luka <i>post hecting</i> .....	60
7. Hasil uji normalitas waktu penyembuhan luka .....	63
8. Proporsi skor Nagaoka kelompok kontrol .....	64
9. Proporsi skor Nagaoka kelompok WJMSCs.....	65
10. Proporsi skor Nagaoka kelompok <i>D gel</i> .....	65
11. Analisis <i>post hoc</i> perbedaan waktu penyembuhan luka.....	66
12. Data rerata dan nilai tengah waktu penyembuhan luka .....	67

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur kulit .....	13
2. Fase inflamasi penyembuhan luka .....	18
3. Fase proliferasi penyembuhan luka.....	19
4. Fase <i>remodelling</i> penyembuhan luka.....	20
5. Luka <i>post heciting</i> .....	21
6. Turunan sel punca mesenkimal.....	28
7. Mekanisme sel punca mesenkimal dalam terapeutik.....	30
8. Potongan linear <i>wharton's jelly</i> tali pusat.....	34
9. Tikus putih jantan <i>Rattus novergicus</i> .....	35
10. Kerangka teori pengaruh pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dan <i>D gel</i> pada proses penyembuhan luka .....	37
11. Kerangka konsep pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dan <i>D gel</i> terhadap makroskopis kulit yang mengalami luka <i>post heciting</i> .....	38
12. Alur penelitian.....	54

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Luka didefinisikan sebagai hilangnya sebagian substansi jaringan yang berakibat dari rusaknya komponen sel ataupun jaringan. Selain itu, luka terjadi akibat dari hancurnya jaringan yang ditimbulkan akibat trauma fisik, mekanik ataupun kimiawi yang berdampak pada ketidakseimbangan anatomi dan fungsi fisiologis kulit normal (Venita dan Budiningsih, 2014). Fungsi utama kulit adalah sebagai proteksi yang berperan sebagai barier terhadap lingkungan luar termasuk mikroorganisme (Mescher, 2014). Saat barier ini rusak akibat beberapa hal seperti trauma, maka kulit tidak dapat melakukan fungsinya dengan baik. Oleh karena itu, sangat penting bagi kulit untuk dapat mengembalikan integritasnya dengan cepat agar tidak terjadi hal-hal yang tidak diinginkan, seperti terkontaminasi mikroorganisme (Venita dan Budiningsih, 2014). Selain itu, kulit memiliki fungsi lain yang sangat penting bagi manusia, diantaranya sebagai absorpsi, ekskresi, serta mengatur keseimbangan termoregulasi dan elektrolit (Mescher, 2014).

Pada saat terjadinya luka, secara otomatis kulit akan mengalami proses *repairing*, yang merupakan respon dari jaringan ikat serta regenerasi sel (Venita dan Budiningsih, 2014). Pada manusia proses penyembuhan luka

terjadi secara fisiologis di dalam tubuh, penyembuhan luka memiliki 3 fase yang saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Kartika, 2015). Penyembuhan luka merupakan hal yang sangat penting, karena untuk mengembalikan jaringan tubuh yang rusak. Kulit memiliki fungsi yang spesifik bagi tubuh, yaitu memiliki fungsi metabolik, protektif, sensorik, dan termoregulatorik. Ketika terjadinya luka maka kulit tidak dapat menjalankan fungsi-fungsi tersebut dengan baik (Kartika, 2015; Mescher, 2014).

Luka *post hecting* atau yang lebih dikenal sebagai 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. Suatu infeksi dapat terjadi karena dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain adalah waktu penjahitan yang lama sehingga dengan cepat terjadinya kontaminasi, malnutrisi, dan diabetes kronis (Liddle, 2013; Malhotra dkk., 2015). Adapun tujuan utama penanganan luka jahitan adalah penyembuhan luka secara optimal, menghindari komplikasi seperti perdarahan, infeksi dan iritasi (Dobbelaere, 2015). Penyembuhan luka *post hecting* yang diakibatkan oleh tindakan bedah dapat menimbulkan *scar*. Hal ini juga sering menurunkan kualitas hidup. Timbulnya *scar* diduga akibat terjadinya perpanjangan pada proses penyembuhan luka, yaitu pada fase proliferasi (Sinto, 2018).

*D gel* merupakan topikal gel silikon yang sering digunakan dalam pencegahan dan penanganan keloid ataupun jaringan parut hipertrofi yang disebabkan oleh tindakan bedah umum, *post hecting*, luka traumatik ataupun luka bakar. *D gel* memiliki kandungan *siloxane cyclic* dan polimerik serta vitamin C ester (MIMS, 2016). *Siloxane cyclic* dan polimernya merupakan turunan dari silikon yang sudah banyak digunakan untuk mengobati luka. Kandungan silikon efektif dalam mengobati luka bakar, *scar*, dan luka jahitan (Wiseman dkk., 2017). Vitamin C ester merupakan turunan dari vitamin C yang berperan sebagai antioksidan (Wijayati dkk., 2016). Selain itu vitamin C berfungsi sebagai kolagenasi dalam proses penyembuhan luka (Sumanto, 2015). Penggunaan dosis pada *D gel* harus diperhatikan, apabila menggunakan dosis yang berlebihan dapat menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan, diantaranya adalah timbulnya kemerahan pada kulit, terjadi iritasi dan nyeri (MIMS, 2016). Selain itu, *D gel* tidak dapat diberikan saat luka baru atau luka yang belum mengering karena dapat membentuk eksudat purulen pada permukaan luka (Jasmin dkk., 2014).

Pengembangan terapi untuk mengobati penyakit kulit sudah banyak dilakukan. Salah satu contohnya adalah terapi sel punca. Saat ini sel punca mulai menjadi sorotan peneliti di seluruh dunia terutama terapi sel punca mesenkimal. 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 *remodelling* (Lee dkk., 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 dkk., 2015). Penelitian lainnya melaporkan bahwa sel punca mesenkimal berhasil digunakan untuk pengobatan dermatitis atopik (Shin dkk., 2017). Penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Syailindra (2017) di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melaporkan bahwa pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia menimbulkan percepatan penyembuhan luka pada tikus putih jantan. 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).

Berdasarkan penjelasan diatas, peneliti akan melakukan penelitian lebih lanjut dan mempelajari efek pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia yang dibandingkan dengan *D gel* untuk menilai waktu penyembuhan luka *post heciting* secara makroskopis pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Luka merupakan cedera yang sering dialami pada manusia. Pada saat terjadinya luka maka kulit tidak dapat menjalankan fungsinya, oleh karena itu sangat penting bagi kulit untuk sesegera mungkin mengembalikan integritasnya. Luka *post heciting* atau lebih dikenal dengan luka jahitan adalah luka yang terjadi akibat proses sayatan yang cukup dalam sehingga dilakukan

penjahitan pada luka tersebut. Luka jahitan dapat membantu proses penyembuhan luka, akan tetapi jika luka tersebut dibiarkan tanpa diobati dapat menimbulkan komplikasi, seperti perdarahan, infeksi dan juga iritasi. *D gel* adalah salah satu topikal gel silikon yang sering digunakan dalam pengobatan luka, baik itu luka bakar ataupun luka setelah penjahitan. Apabila digunakan dalam dosis yang berlebih dan waktu penggunaan yang tidak tepat dapat menimbulkan efek samping seperti kemerahan, iritasi, dan membentuk eksudat purulen disekitar luka. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan lain, diantaranya adalah pengembangan terapi sel punca mesenkimal untuk mengobati luka *post hecting*. Sel punca mesenkimal tali pusat manusia sangat populer karena dilaporkan dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan 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*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan 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*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek perbaikan klinis dari pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap penyembuhan luka *post hecting* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat bagi Penulis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya tentang perbedaan penyembuhan luka *post hecting* antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel*.

### **1.4.2 Manfaat bagi Peneliti Lain**

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia pada penyembuhan luka *post hecting*.

### **1.4.3 Manfaat bagi Instansi Terkait**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta masukan pengembangan terapi untuk penyembuhan luka *post hecting*.



#### **1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan bagi masyarakat luas mengenai pengobatan luka *post heciting* menggunakan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Struktur dan Fungsi Kulit**

Kulit adalah organ terbesar, terberat, maupun terluas dalam tubuh manusia, yang memiliki luas permukaan sekitar 1,5-1,9 m<sup>2</sup> dan membentuk 15-20% total berat tubuh pada orang dewasa (Mescher, 2014; Layuck, 2015). Kulit merupakan organ pada manusia yang memiliki banyak fungsi yaitu berperan penting dalam melindungi tubuh dari radiasi sinar *ultra violet* (UV), pelindung imunologik yaitu melindungi tubuh dari mikroorganisme yang patogen, pengatur suhu tubuh, bertindak sebagai organ ekskresi, pengindra dan kosmetik. Dikarenakan kulit terletak dibagian luar tubuh manusia, sehingga kulit sangat rentan terjadinya luka (Rihatmadja, 2015; Mescher, 2014; Kawulusan, 2015). Kulit terdiri atas beberapa lapisan, yakni lapisan epidermis dibagian luar yang berasal dari ektoderm dan lapisan dermis dibagian dalamnya yang berasal dari mesoderm (Mescher, 2014).

#### **2.1.1 Epidermis**

Lapisan epidermis adalah lapisan kulit yang disusun oleh jaringan epidermal yang terletak dilapisan terluar kulit (O'Sullivan dkk., 2018). Epidermis sangat dinamis, serta mampu beregenerasi, berespons

terhadap rangsangan di luar maupun dalam tubuh manusia. Rata-rata epidermis beregenerasi sendiri setiap dua sampai tiga bulan sekali (Mescher, 2014; Rihatmadja, 2015). Lapisan ini memiliki ukuran yang bervariasi, mulai dari lapisan yang tipis berukuran 0,5 mm yang melapisi gendang telinga (membran timpani) dan lapisan yang sangat tebal berukuran 6 mm yang melapisi telapak kaki (O'Sullivan dkk., 2018). Terdapat sel-sel berbentuk kuboid yang cepat membelah pada bagian dalam lapisan epidermis, sementara sel-sel dilapisan luar akan mati dan berbentuk gepeng. Epidermis tidak memiliki pembuluh darah akibatnya tidak teraliri darah secara langsung. Sel-selnya mendapatkan oksigen dan nutrisi melalui proses difusi dari jaringan vaskular padat dermis yang berada di bawahnya. Epidermis jauh dari pasokan nutriennya diakibatkan oleh sel-sel yang baru terbentuk dilapisan dalam yang terus mendorong sel-sel tua mendekati permukaan (O'Sullivan dkk., 2018; Sherwood, 2011). Epidermis terdiri atas epitel gepeng berlapis yang berkeratin yang disebut keratinosit. Pada epidermis ditemukan juga sel *langerhans*, sel *merkel*, dan sel melanosit yang jumlahnya sedikit (Mescher, 2014). Keratinosit epidermis tersusun atas beberapa lapisan, yaitu dari lapisan paling luar ke dalam: (Mescher 2014)

a. *Stratum Korneum*

Lapisan terluar dari epidermis terdiri atas 15-20 lapis sel epitel skuamosa bertingkat berkeratin tanpa inti dengan keratin filamen birefringen yang memenuhi sitoplasma. Didalamnya terdapat

keratinosit yang tidak mengandung organel dan menyusun dirinya menyerupai dinding batu bata. Lapisan ini juga memiliki sel korneosit yang akan bermigrasi keatas dan dikeluarkan dari permukaan selama 14 hari. Sel korneosit berperan sebagai proteksi trauma mekanis, dan melindungi terhadap radiasi sinar UV. *Stratum korneum* memiliki pH yang asam (mantel) yang berfungsi untuk melindungi dari mikroorganisme yang patogen (Rihatmadja, 2015; O'Sullivan dkk., 2018).

b. *Stratum Lucidum*

Lapisan ini merupakan lapisan kedua dari epidermis setelah *stratum korneum*. Lapisan ini terdiri atas lapisan tipis translusen sel eosinofilik yang sangat pipih. Sitoplasma hampir sepenuhnya terdiri atas filamen keratin padat yang berhimpitan dalam matriks padat elektron serta organel dan intinya telah menghilang. Lapisan ini paling banyak ditemui di telapak tangan dan kaki (Mescher, 2014; O'Sullivan dkk., 2018).

c. *Stratum Granulosum*

Lapisan yang tipis, terdiri atas 3-5 lapis sel poligonal, diantaranya adalah lapisan yang datar, fusiform, dan mengandung granuler keratohialin. Lapisan ini sama halnya seperti *stratum lucidum* yang tidak lagi memiliki inti sel (Rihatmadja, 2015; O'Sullivan dkk., 2018).

d. *Stratum Spinosum*

Lapisan epidermis paling tebal, terdiri atas 5-12 lapisan dengan bentuk sel polihedral dan berinti bulat. Terdapat pula sel-sel kuboid dengan inti ditengah dengan nukleolus dan sitoplasma yang aktif menyintesis filamen keratin. Keratinosit *stratum spinosum* memiliki bentuk poligonal yang berukuran lebih besar dibandingkan dengan keratinosit di *stratum basal*. Lapisan ini banyak terdapat sel *langerhans*, sel-sel ini berasal dari sumsum tulang dan memiliki fungsi sebagai kekebalan tubuh (Mescher, 2014; O'Sullivan dkk, 2018).

e. *Stratum Basale*

Lapisan terdalam kulit, yang terletak diatas membran dasar. Lapisan ini dibentuk oleh sel silindris dengan tegak lurus terhadap dermis. Terdiri atas sel kolumnar basofilik. Pada lapisan ini terdapat Zona Membran Basal (ZMB) tersusun berjajar diatas lapisan struktural. *Stratum basale* juga ditemukan *melanocyte* yang terjepit diantara lapisan basalis yang menghasilkan melanin. Melanin akan memberikan warna pada kulit serta melindungi kulit dari sinar UV (Mescher, 2014; O'Sullivan dkk., 2018).

### 2.1.2 Dermis

Lapisan ini terletak dibawah epidermis dan diatas jaringan subkutan. Dermis memiliki ukuran tebal 0,3-4 mm dan terdiri atas lapisan papiler dan retikuler. Dermis mengandung matriks ekstraseluler yang tersusun

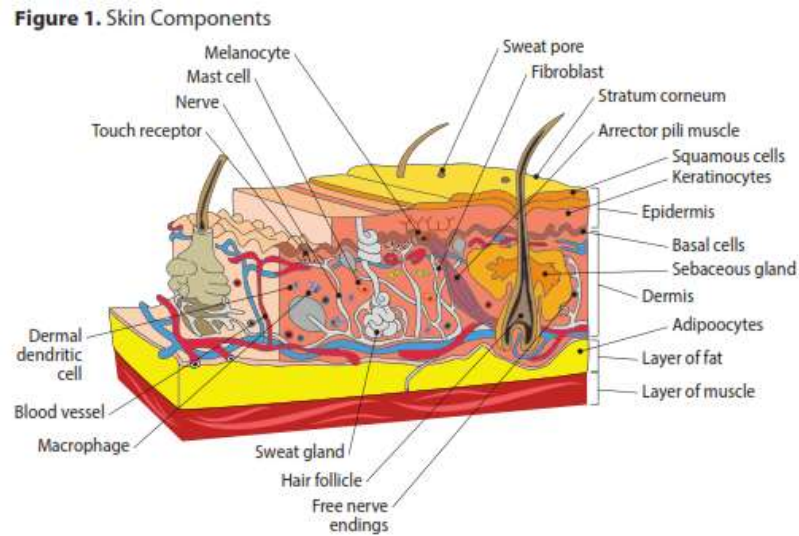
atas jaringan kolagen dan serat-serat elastis, struktur ini sangat berperan dalam penutupan luka. Selain itu, dermis memiliki fungsi sebagai termoregulasi maupun ekskresi (O'Sullivan dkk., 2018).

### **2.1.3 Subkutis**

Lapisan subkutis terdiri atas hipodermis, merupakan jaringan ikat longgar yang mengikat kulit secara longgar pada organ-organ dibawahnya, yang memungkinkan kulit bergeser diatasnya. Di lapisan ini banyak terdapat pembuluh darah, saluran getah bening dan ujung-ujung saraf tepi (Mescher, 2014).

### **2.1.4 Adneksa Kulit**

Struktur adneksa kulit terdiri atas; *glandula sudorifera*, *glandula sebacea*, dan folikel rambut. *Glandula sudorifera* atau disebut juga dengan kelenjar keringat yang berfungsi sebagai sistem pengeluaran larutan garam melalui pori keringat. *Glandula sebacea* memiliki sel-sel sebacea yang berfungsi untuk menghasilkan sebum, suatu sekresi berminyak yang dikeluarkan ke dalam folikel rambut. Folikel rambut adalah invaginasi epitel epidermis, setiap folikel rambut dilapisi oleh sel-sel kreatin yang membentuk batang rambut (Mescher, 2014; Sherwood, 2011).



**Gambar 1.** Struktur kulit  
(O'Sullivan dkk., 2018)

## 2.2 Luka

### 2.2.1 Definisi

Luka adalah hilangnya sebagian jaringan tubuh atau rusaknya komponen jaringan yang ditimbulkan akibat kekerasan, baik itu kekerasan yang bersifat mekanik, fisik, ataupun kimiawi. Ketika timbulnya luka, beberapa efek akan muncul diantaranya adalah terjadinya perdarahan, pembekuan darah, kontaminasi mikroorganisme, respon stres saraf simpatis dan hilangnya keseluruhan atau sebagian fungsi organ (Venita dan Budiningsih, 2014).

### 2.2.2 Klasifikasi Luka

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan penyebab, sifat luka, struktur anatomi, derajat kontaminasi, dan waktu penyembuhan luka (Murtutik & Marjiyanto, 2013; Kartika, 2015).

### 2.2.2.1 Berdasarkan Penyebab

Berdasarkan penyebabnya, luka dibagi menjadi sebagai berikut

(Bakkara, 2012):

- a. *Vulnus Combutio* merupakan luka terbakar yang disebabkan oleh api, cairan panas ataupun sengatan arus listrik. Jenis luka ini memiliki bentuk luka yang tidak beraturan, warna kulit menghitam dan disertai kerusakan epitel kulit maupun mukosa;
- b. *Vulnus Morsum* merupakan luka gigitan hewan. Jenis luka ini memiliki bentuk permukaan luka yang menyerupai gigi hewan yang menggigit;
- c. *Vulnus Punctum* merupakan luka tusukan benda runcing dengan kedalaman lukanya melebihi dari pada lebarnya. Contohnya tusukan pisau yang menembus *muscle layer*;
- d. *Vulnus Laseratum* merupakan luka robek dengan tepi yang tidak beraturan. Jenis luka ini terjadi karena goresan benda tumpul. Contohnya luka terbentuk saat terjadi kecelakaan lalu lintas dimana bentuk luka tidak beraturan;
- e. *Vulnus Scissum* merupakan luka sayat yang ditandai dengan tepi luka berbentuk garis lurus dan beraturan;
- f. *Vulnus Eksoriasi* merupakan luka gores yang terjadi pada permukaan epidermis akibat bersentuhan dengan benda yang permukaannya kasar.



### 2.2.2.2 Berdasarkan Sifatnya

Berdasarkan sifatnya, luka dibagi menjadi sebagai berikut

(Abdurrahmat, 2014):

- a. Luka iris merupakan luka yang disebabkan oleh irisan pisau. Apabila irisan pada luka ini cukup dalam akan mengenai pembuluh darah yang cukup besar;
- b. Luka bakar merupakan luka yang timbul akibat terbakarnya salah satu anggota tubuh. Jenis luka ini dibedakan menjadi luka bakar parsial dan luka bakar total;
- c. Luka memar, yang diakibatkan karena trauma yang merusak anatomis bagian dalam kulit tanpa merusak bagian luarnya. Biasanya terjadi akibat benturan;
- d. Luka gores merupakan luka yang memiliki permukaan luka yang lebar tapi tidak terlalu dalam yang diakibatkan benda yang memiliki permukaan kasar;
- e. Luka terkoyak merupakan luka yang sangat dalam dan memiliki bentuk yang tidak beraturan sehingga banyak jaringan yang rusak;
- f. Luka bocor merupakan luka yang disebabkan oleh peluru. Jenis luka ini menimbulkan lubang kecil dan menembus jaringan yang dalam.

### **2.2.2.3 Berdasarkan Struktur Anatomis**

Berdasarkan struktur anatomisnya diklasifikasikan menjadi luka *superficialis* yang melibatkan bagian epidermis saja, luka *partial thickness* yang melibatkan bagian epidermis dan dermis, luka *full thickness* yang melibatkan bagian epidermis, dermis, *fascia*, bahkan sampai ke tulang (Kartika, 2015).

### **2.2.2.4 Berdasarkan Waktu Penyembuhan Luka**

Berdasarkan waktu penyembuhannya, luka dibagi menjadi sebagai berikut (Bakkara, 2012):

- a. *Acute wound* merupakan luka dengan waktu penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhannya;
- b. *Chronic wound* merupakan luka dengan waktu penyembuhan relatif lama dikarenakan gagal dalam proses penyembuhan.

### **2.2.2.5 Berdasarkan Derajat Kontaminasi Luka**

Berdasarkan derajat kontaminasinya, luka dibagi menjadi sebagai berikut (Abdurrahmat, 2014):

- a. Luka bersih merupakan luka yang tidak terkontaminasi oleh mikroorganisme apapun;
- b. Luka bersih-terkontaminasi merupakan luka yang hanya terkontaminasi oleh mikroorganisme tertentu;

- c. Luka terkontaminasi merupakan luka yang terbuka dan memiliki resiko untuk terjadinya infeksi mikroorganisme dengan cepat;
- d. Luka kotor merupakan luka yang terjadi pada lingkungan yang sudah terkontaminasi oleh mikroorganisme.

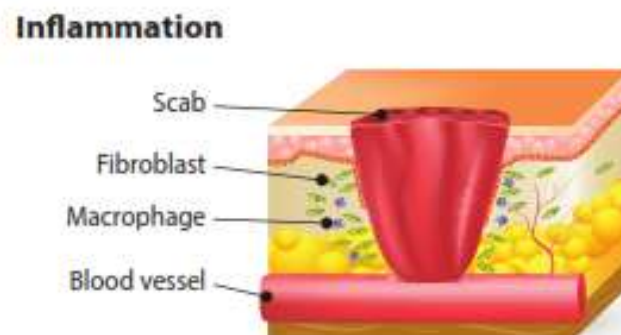
### **2.2.3 Proses Penyembuhan Luka**

Proses penyembuhan luka dibagi kedalam tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi (Kartika, 2015).

#### **2.2.3.1 Fase Inflamasi**

Terjadi pada saat terjadinya luka hingga hari ke-4. Terjadinya respon segera setelah terjadinya luka berupa pembekuan darah untuk mencegah kehilangan darah. Manifestasi yang terjadi berupa *color, dolor, rubor, tumor, dan functio laesa*. Pada tahap ini terjadi hemostasis, dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan bekuan fibrin. Saat proses perbaikan luka melibatkan peranan monosit. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag saat meninggalkan pembuluh darah yang bertujuan untuk melakukan fagositosis bakteri. Makrofag akan mensekresikan enzim ekstrasel yaitu *matrix metalloproteinase* (MMPs) untuk mendegradasi jaringan nekrotik dan sel apoptosis. MMPs ini disekresikan oleh banyak sel yang berbeda diantaranya adalah neutrofil, sel

epitel dan fibroblast dibawah pengaruh  $TNF-\alpha$  serta IL-1 dan IL-6. Saat memasuki tahap pembekuan, makrofag akan melepaskan mediator sitokin pro-inflamasi dan *growth factor* seperti *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , *platelet derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF) dan *epidermal growth factor*. Semua mediator tersebut dikeluarkan agar dapat mengendalikan pendarahan, setelah pendarahan dikendalikan sel-sel inflamasi akan melakukan kemotaksis dan mempromosikan fase inflamasi, yang ditandai oleh infiltrasi neutrofil, makrofag, dan limfosit (Kartika, 2015; O’Sullivan dkk., 2018).

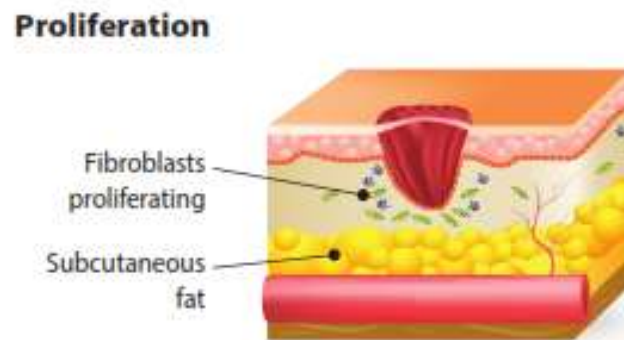


**Gambar 2.** Fase inflamasi penyembuhan luka  
(O’Sullivan dkk., 2018)

### 2.2.3.2 Fase Proliferasi

Fase ini berlangsung pada hari ke-4 sampai hari ke-14 pada luka akut, fase ini disebut juga fase granulasi karena adanya pembentukan jaringan granulasi. Fase ini ditandai dengan angiogenesis, deposisi kolagen, proliferasi epitel, dan re-

epitelisasi. Pada lokasi cedera terjadi pembentukan kolagen dan jaringan granulasi yang diproduksi oleh fibroblas, proteoglikan, dan glikosaminoglikan juga berperan pada fase ini, yaitu pada tahap epitelisasi. Pada akhir tahap epitelisasi, sel-sel epitel akan berproliferasi dan bermigrasi melintasi daerah yang luka dengan melibatkan peranan MMPs (Kartika, 2015; O’Sullivan dkk., 2018).



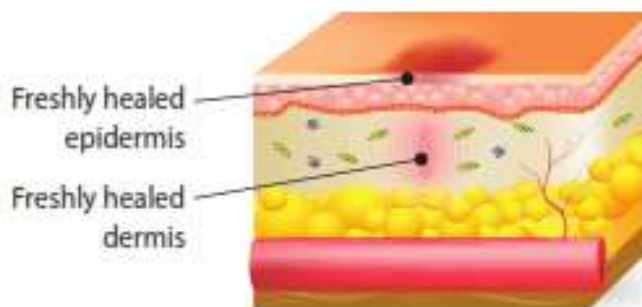
**Gambar 3.** Fase proliferasi penyembuhan luka (O’Sullivan dkk., 2018)

### 2.2.3.3 Fase Pematangan atau *Remodelling*

Fase ini berlangsung dari hari ke-14 sampai 2 tahun, pada fase ini melibatkan peranan fibroblas. Fibroblas akan mengubah kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Kolagen ini nantinya akan tarik-menarik satu sama lain untuk menutup jaringan luka. Pada fase ini juga terjadi renovasi matriks ekstraselular yang dimediasi oleh *myofibroblasts* dan akhirnya luka akan

mengalami penyembuhan (Kartika, 2015; O'Sullivan dkk., 2018).

### Maturation (Remodeling)



**Gambar 4.** Fase *remodelling* penyembuhan luka (O'Sullivan dkk., 2018)

#### 2.2.4 Faktor Penghambat Penyembuhan Luka

Saat terjadinya luka, secara fisiologis kulit akan melakukan proses penyembuhan. Akan tetapi, ada beberapa faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka, yaitu (Morrison, 2004):

a. Faktor intrinsik

Faktor ini meliputi faktor-faktor patofisiologi umum. Misalnya adalah infeksi, malnutrisi, gangguan kardiovaskuler serta gangguan metabolik dan endokrin. Faktor-faktor fisiologi normal yang meliputi usia dan kondisi pada luka itu sendiri, misalnya infeksi luka, eksudat yang berlebihan, suplai darah yang tidak adekuat, penurunan suhu luka, hipoksia lokal, timbul edema, dan jaringan nekrotik.

b. Faktor ekstrinsik

Faktor ini meliputi penatalaksanaan luka yang tidak tepat, misalnya penggunaan bahan perawatan luka yang tidak sesuai.

### 2.2.5 Luka *Post Hecting*

Luka *post hecting* atau yang lebih dikenal sebagai luka jahitan merupakan luka yang sering terjadi akibat suatu proses traumatik, seperti bedah umum ataupun sayatan yang cukup dalam sehingga dilakukannya penjahitan pada luka. Jahitan 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. Suatu infeksi dapat terjadi karena dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain adalah waktu penjahitan yang lama sehingga dengan cepat terjadinya kontaminasi, malnutrisi, dan diabetes kronis (Liddle, 2013; Malhotra dkk., 2015). Adapun tujuan utama penanganan luka jahitan adalah penyembuhan luka secara optimal, menghindari komplikasi seperti perdarahan, infeksi dan iritasi (Dobbelaere, 2015).



**Gambar 5.** Luka *Post Hecting*  
(Forsch, 2008)

### 2.3 D Gel

*D gel* merupakan gel topikal yang diproduksi oleh transfarma medika indah, gel ini memiliki kandungan *siloxane cyclic* dan polimerik serta vitamin C ester. Kegunaan umum *D gel* adalah untuk pencegahan dan penanganan keloid ataupun jaringan parut hipertrofi yang disebabkan tindakan bedah umum ataupun luka traumatik (MIMS, 2016).

*Siloxane* umumnya dikenal sebagai silikon (Si) yang merupakan unsur kimia yang lebih bersifat elektropositif serta dapat membentuk ikatan kovalen dari unsur-unsur yang berbeda. *Siloxane* umumnya diperoleh dari salah satu monomer *dimethyl-dichlorosilane*. Saat monomer ini terjadi hidrolisis maka akan terurai menjadi beberapa komponen, salah satunya adalah *siloxane cyclic*. *Siloxane* tergolong dalam kelompok *organopolysiloxane* yang sangat aman digunakan untuk terapeutik karena memiliki kemampuan difusi yang baik saat berinteraksi dengan kulit (Pienkwoska dkk., 2016). Kemampuan silikon sudah tidak diragukan lagi untuk mengatasi permasalahan dermatologis, silikon dilaporkan berhasil digunakan untuk mengobati bekas luka, *scar*, luka jahitan, dan luka bakar untuk mencegah timbulnya jaringan parut pada kulit. Selain itu, kandungan ini berfungsi juga untuk melembabkan dan menyamarkan bekas luka (Bleasdale dkk., 2015; Wiseman dkk., 2017).

Vitamin C ester merupakan turunan dari vitamin C yang memiliki kegunaan dan fungsi yang sama yaitu sebagai antioksidan (Wijayati dkk., 2016). Antioksidan dilaporkan berperan dalam membantu penyembuhan luka



(Adjepong dkk., 2016). Selain itu, vitamin C memiliki kandungan asam askorbat untuk memproduksi kolagen yang dihidrolisis oleh prolin dan lisin. Kolagen merupakan senyawa protein yang berperan dalam integritas sel di jaringan ikat yang berfungsi menjaga dan melindungi kulit dari kerusakan serta membantu proses penyembuhan jika terjadinya luka (Ewidyah, 2015; Sumanto, 2016).

Berikut ini informasi lengkap mengenai *D gel* tersaji pada tabel:

**Tabel 1.** Informasi *D gel* (MIMS, 2016).

<b>Informasi Terkait</b>	<b>Rincian</b>
Produksi	Transfarma Medica Indah
Distributor	A Menarini
Konten	<i>Siloxane cyclic</i> dan polimerik, vitamin C ester
Indikasi	Penanganan keloid & jaringan parut hipertrofi yang disebabkan tindakan bedah umum, luka traumatik ataupun luka bakar
Dosis	Oleskan tipis pada bagian bekas luka 2x sehari pada pagi dan sore hari
Kontra indikasi	Penggunaan pada luka terbuka atau yang masih baru, selaput mukosa, atau di area dekat mata
Efek samping	Kemerahan, iritasi setempat dan nyeri
Kelas MIMS	Obat kulit lain
Kelas ATC	D02AA- produk silikon; digunakan untuk melindungi kulit
Tampilan	7 g x 1's 15 g x 1's

## 2.4 Sel Punca

Sel punca atau sering dikenal dengan sebutan *stem cell*. Sel punca adalah sel yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dalam waktu yang lama dan berdiferensiasi menjadi tipe sel tertentu yang membangun sistem jaringan dan organ di dalam tubuh manusia (Widowati & Widyanto, 2013). Terdapat dua jenis utama sel punca, yaitu *pluripotent* yang dapat menjadi sel apa saja pada tubuh dan *multipotent* yang dapat menjadi populasi sel yang lebih terbatas. Dalam perkembangan normal, sel punca *pluripotent* hanya terdapat pada waktu yang singkat dalam embrio sebelum akhirnya berdiferensiasi menjadi sel punca. Sedangkan *multipotent* yang lebih terspesialisasi dan menjadi bagian dari jaringan tubuh (Biehl & Russel, 2014).

### 2.4.1 Klasifikasi Sel Punca

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan asal dan karakteristik (Imantika, 2014).

#### 2.4.1.1 Berdasarkan Asal

Berdasarkan asalnya, sel punca diklasifikasikan kedalam empat kelompok sebagai berikut (Yuliana & Suryani, 2012):

##### a. Sel punca embrionik

Merupakan sel punca yang diambil dari *inner cell mass*. Pada hari ke-4 embrio manusia akan mencapai tahap blastosis setelah terjadinya fertilisasi. Sel embrionik didapatkan dari sisa embrionik yang sudah tidak lagi

terpakai pada *in vitro fertilization* (IVF). Sel punca embrionik memiliki sifat *pluripoten*, memiliki umur yang panjang, jumlahnya banyak dan dapat dikembangkan menjadi macam-macam jaringan sel dan mampu berproliferasi berkali-kali (Widowati & Widyanto, 2013). Sel punca ini dapat berkembang biak secara terus-menerus dalam media kultur dan diarahkan untuk berdiferensiasi menjadi neuron, sel jantung, sel kulit dan sebagainya (Yuliana & Suryani, 2012; Kurniawaty, 2017).

b. Sel punca fetal

Merupakan sel primitif yang berasal dari berbagai organ jaringan fetus, misalnya sumsum tulang untuk menghasilkan sel punca hematopoetik (Yuliana & Suryani, 2012; Kurniawaty, 2017).

c. Sel punca ekstraembrional

Merupakan sel punca yang dapat diambil dari plasenta atau *wharton's jelly* tali pusat manusia, dan darah tali pusat segera setelah bayi lahir. Sel punca yang berasal dari tali pusat memiliki kemampuan proliferasi dan *multipoten* yang lebih baik dibandingkan sel punca yang berasal dari *bone marrow*. Selain itu, dalam isolasinya sel punca tali pusat tidak melakukan prosedur yang invasif karena jenis jaringan sel punca ini merupakan jaringan buangan. Adapun untuk proses transplantasinya tidak memerlukan

100% ketepatan *human leukocytes antigen* dikarenakan sel punca tali pusat memiliki imunogenisitas rendah (Yuliana & Suryani, 2012; Kurniawaty, 2017).

d. Sel punca dewasa

Sel punca dewasa dapat ditemukan pada jaringan yang berbeda, misalnya darah, sumsum tulang dan otak. Jenis sel punca ini memiliki diferensiasi yang lebih rendah dibandingkan dengan sel punca embrionik serta hanya dapat berdiferensiasi sesama satu jenis sel saja. Keuntungan dari sel punca dewasa adalah sudah terspesialisasi menjadi bentuk sederhana. Pada kepentingan aplikasi terapi, sel punca ini dapat diambil dari sel seseorang itu sendiri sehingga menghindari penolakan imun dan masalah etika (Widowati & Widyanto, 2013).

#### **2.4.1.2 Berdasarkan Karakteristik**

Berdasarkan karakteristiknya, sel punca diklasifikasikan sebagai berikut (Imantika, 2014):

- a. Sel punca *unipotent*, yaitu sel punca yang berdiferensiasi menjadi satu jenis sel saja, misalnya *epidermal stem cell*;
- b. Sel punca *oligopotent*, yaitu sel punca yang berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel, misalnya jaringan limfoid dan myeloid yang dapat menghasilkan eritrosit, neutrofil, eosinofil, dan monosit;

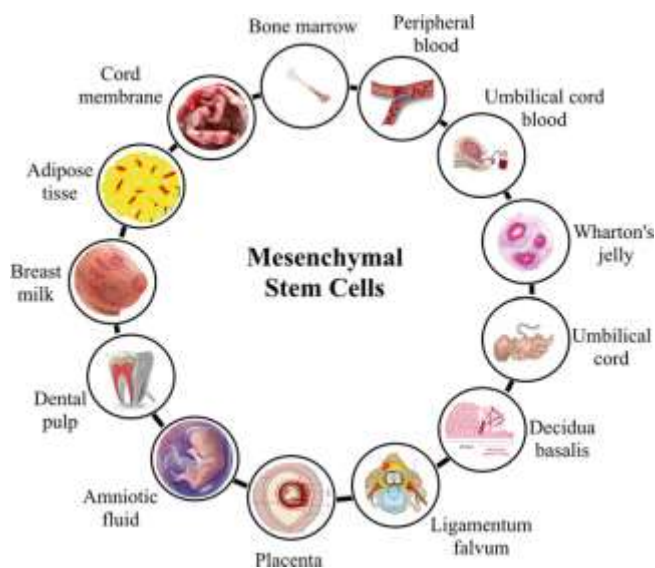
- c. Sel punca *multipotent*, yaitu sel punca yang mampu menghasilkan sejumlah sel yang spesifik sesuai dengan tempatnya, misalnya *hematopoietic stem cell*;
- d. Sel punca *pluripotent*, yaitu sel punca yang mampu berkembang menjadi sel yang berasal dari tiga lapisan germinal, misalnya ektoderm, mesoderm dan endoderm;
- e. Sel punca *totipotent*, yaitu sel punca yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi seluruh sel dan jaringan yang menyusun embrio (Kurniawaty, 2017).

## 2.5 Sel Punca Mesenkimal

Pada tahun 1974, pertama kali sel punca mesenkimal diisolasi dan dikarakterisasikan oleh Friedenstein dan rekan-rekannya. Sel punca mesenkimal merupakan bagian *stem cell* dari *non-hematopoietic adult stem cells* yang berasal dari mesoderm. Sel punca mesenkimal dapat berdiferensiasi dan memperbaharui diri tidak hanya sel yang berasal dari mesoderm, tetapi juga sel endoderm dan sel ektoderm. Sel ini dapat secara mudah diisolasi dari beberapa jaringan salah satunya adalah tali pusat manusia (Kurniawaty, 2017; Shin dkk., 2017). Sel punca mesenkimal merupakan sel punca yang paling umum dijadikan untuk terapi sel. Sel punca mesenkimal banyak digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit, terutama pada trauma jaringan dan gangguan sistem imunitas (Wei dkk., 2013; Kurniawaty, 2017).

Sel punca mesenkimal telah banyak digunakan dalam pengobatan karena beberapa alasan berikut, yaitu (Khosrotehrani, 2013):

- a. Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan secara langsung untuk menuju ke daerah peradangan dan jaringan yang rusak;
- b. Memiliki kemampuan immunosupresif. Sel ini dapat memodulasi respon imun *inert* dan adaptif;
- c. Kemampuan sel ini dapat mendukung sel lain melalui faktor parakrin. Sudah banyak penelitian yang melaporkan bahwa faktor parakrin mendukung angiogenesis atau proses perbaikan sel lainnya.



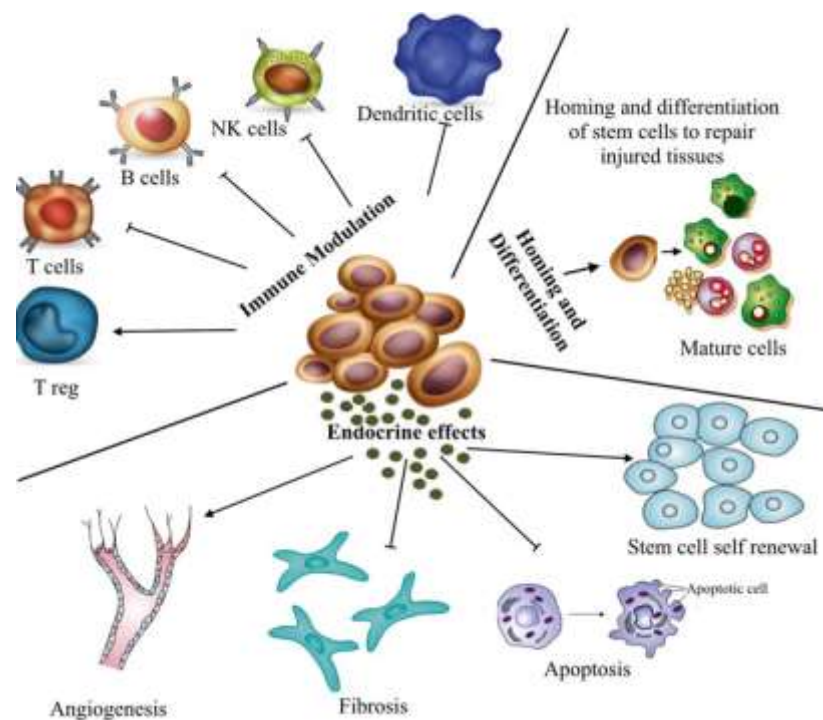
**Gambar 6.** Turunan sel punca mesenkimal  
(Pham dkk., 2016)

Sampai saat ini, banyak uji klinis yang bermunculan untuk mengevaluasi potensi dari terapi sel punca mesenkimal. Penelitian menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal efektif dalam pengobatan penyakit sistem imun, penyakit degeneratif dan penyakit lainnya terkhusus dalam penyembuhan luka. Sel

punca mesenkimal juga sudah banyak dipakai dalam penyembuhan luka. Sel punca mesenkimal dipercaya dapat menopang epidermis interfolikular *in vivo* selama perkembangan, homeostasis atau pada kultur *organotypic* dengan memproduksi faktor pertumbuhan, seperti IGF-1, GM-CSF dan faktor pertumbuhan keratinosit. Berdasarkan hal tersebut, sel punca mesenkimal sangat berpotensi untuk meningkatkan angiogenesis, mempercepat penutupan luka, dan mengurangi jaringan parut. (Khosrotehrani, 2013; Kurniawaty, 2017).

Sel punca mesenkimal menghambat pembentukan TH17 serta menginduksi regulator sel T dengan mekanisme langsung maupun tidak langsung dengan mengubah polarisasi makrofag dan sel T melalui mekanisme memodulasi respon imun pejamu. Sel ini memodulasi sinyal dari kerusakan jaringan yang menghasilkan perekrutan leukosit dan kaskade kemokin dan melibatkan faktor parakrin yang dimilikinya, seperti VEGF, EGF, IGF ataupun peranan sitokin seperti IL 6 dan IL 8. Penggunaan sel punca mesenkimal dilaporkan juga telah berhasil dalam mengobati luka bakar yang parah sekitar 40% dari permukaan tubuh (Khosrotehrani, 2013; Kurniawaty, 2017). Studi pre-klinis yang dilakukan oleh *Prockop team*, melalui sekresi *TNF-inducible gene 6 protein* yang dimiliki oleh sel punca mesenkimal, menunjukkan bahwa sel ini efektif dalam mengobati infark miokardium dan kerusakan kornea dengan mengurangi peradangan dan meningkatkan rekonstruksi jaringan (Wei dkk., 2013).

Sel punca mesenkimal juga telah digunakan secara klinis dan terbukti aman dan efektif untuk terapi berbagai penyakit autoimun yang sulit diobati dan penyakit inflamasi, dengan sifat imunomodulatornya. Penelitian terkini juga telah menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal berhasil digunakan untuk pengobatan dermatitis atopik. Sel punca mesenkimal juga sangat aman digunakan secara alogenik tanpa risiko penolakan oleh tubuh, dikarenakan sel ini dianggap memiliki sifat *hypo-immunogenicity* karena rendahnya tingkat ekspresi molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I yang dimilikinya, kurangnya molekul MHC kelas II, dan molekul *co-stimulatory* seperti CD40, CD80, dan CD86 (Shin dkk., 2017; Kurniawaty, 2017).



**Gambar 7.** Mekanisme sel punca mesenkimal dalam terapeutik (Pham dkk., 2016)



## 2.6 Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia

Tali pusat manusia mengandung *wharton's jelly*, karena tali pusat manusia memiliki satu vena dan dua arteri yang dikelilingi oleh jaringan ikat mukoid. *Wharton's jelly* merupakan bagian dalam dari tali pusat yang berbentuk agar-agar yang memiliki kemampuan dalam menyintesis kolagen dan berperan dalam penyembuhan luka. Hal tersebut karena tali pusat berisikan *myofibroblast-like stromal cells* (Kurniawaty, 2017).

Sel punca mesenkimal tali pusat sangat populer, selain aman dan banyak manfaatnya serta tidak melanggar etika kemanusiaan. Berbeda halnya dengan sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang, hal itu pasti melanggar etika kemanusiaan dalam proses pengambilannya karena harus melakukan biopsi (Bongso dan Fong, 2012; Kurniawaty, 2017). Tali pusat memiliki kelebihan dibandingkan dari berbagai sumber sel punca mesenkimal, yaitu layak, dapat diterima, ekonomis, bersifat produktif dan merupakan sumber universal untuk diisolasi. Selain itu, sebagian peneliti berpendapat bahwa sel punca yang berasal dari tali pusat jauh lebih menguntungkan dibandingkan dengan *bone marrow mesenchymal stem cells*. Hal ini dikarenakan sel punca mesenkimal dari sumsum tulang memerlukan prosedur yang invasif dalam isolasinya dan menimbulkan rasa sakit pada pasien berbeda dengan sel punca mesenkimal tali pusat yang tidak memerlukan prosedur invasif serta tidak menimbulkan rasa sakit (Arno dkk., 2014; Puranik dkk., 2012; Kurniawaty, 2017).

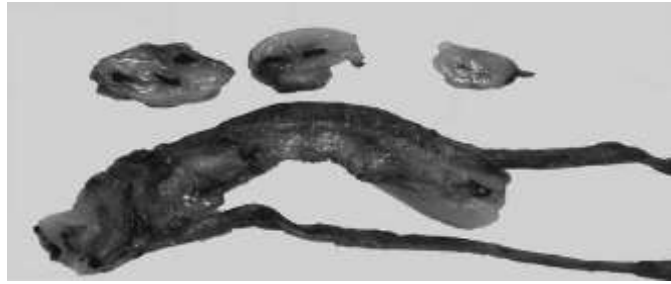
Terdapat dua macam metode untuk mengisolasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia, yaitu metode eksplan dan metode pencernaan enzimatik. Dalam metode pencernaan enzimatik dapat memberikan populasi sel yang homogen dan konsisten dibandingkan dengan metode eksplan. Pada metode pencernaan enzimatik, enzim yang digunakan adalah kolagenase sampai kombinasi kolagenase dan *hyaluronidase* dengan atau tanpa tripsin (Ding dkk., 2015; Kurniawaty, 2017).

Kemampuan sel punca mesenkimal tali pusat manusia sudah tidak diragukan lagi. Beberapa penelitian klinis yang telah dilakukan dari transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia dan memberikan hasil yang memuaskan untuk mengobati berbagai macam penyakit. Menurut Chen., dkk (2016) transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia memberikan keberhasilan terapi pada psoriasis vulgaris dipakai pada terapi psoriasis vulgaris secara infus, yaitu adanya perbaikan gejala klinis pada kulit serta tidak terjadinya kekambuhan selama 4-5 tahun dan tercapainya kondisi pasien yang stabil. Pada uji klinis juga menunjukkan bahwa transplantasi alogenik *wharton's jelly mesenchymal stem cells* (WJMSCs) aman dan efektif dalam mengobati infark miokard (Musialek dkk., 2015). Selain itu, sel punca mesenkimal dari plasenta secara jelas menilai keamanan dan kelayakan dalam pengobatan pasien fibrosis pulmonal idiopatik (Chambers dkk., 2014).

Penelitian lain dilakukan juga oleh (Wang dkk., 2013) dilaporkan bahwa terapi transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia mampu memberikan hasil yang baik pada pasien sirosis bilier primer. Hal ini

menunjukkan adanya perbaikan gejala dan terapi ini dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien tanpa menimbulkan efek samping. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Shi., dkk (2012) pada pasien gagal hati kronis akut yang menunjukkan adanya peningkatan tingkat kelangsungan hidup dengan ditransfusikannya stem sel mesenkimal tali pusat (Kurniawaty, 2017). Selain itu, transfusi sel punca mesenkimal tali pusat sangat aman, ditoleransi baik oleh tubuh, serta efektif mengurangi glukosa darah dengan meningkatkan generasi C-peptid pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Kong dkk., 2014; Liu dkk., 2014).

Dari beberapa jenis sel punca yang ada, *wharton's jelly* yang lebih menuai manfaat dibandingkan dengan jenis sel punca lainnya. Hal ini dikarenakan *wharton's jelly* memiliki beberapa kelebihan diantaranya adalah sel punca ini tidak kontroversial, dapat diambil dalam jumlah banyak tanpa menimbulkan rasa sakit, bersifat proliferasif, *multipoten*, *hypoimmunogenic* dan tidak menginduksi pembentukan tumor (Bongso dan Fong, 2012; Kurniawaty, 2017). Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya dengan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (*umbilical cord wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells*), telah menunjukkan bahwa sel punca tersebut menghasilkan banyak sel muda, non-tumorigenik, dan memiliki kemampuan imunomodulator yang baik. WJMSCs dapat mensekresi proangiogenik dan faktor pendukung penyembuhan luka, seperti *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor*, *insulin-like growth factor-I* (ILGF-I), *interleukin-6* (IL-6) dan IL-8 (Arno dkk., 2014; Kurniawaty, 2017).



**Gambar 8.** Potongan linear *wharton's jelly* tali pusat  
(Oliveira dkk., 2014)

## 2.7 Gambaran Umum Hewan Uji Coba

Hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara untuk dipakai sebagai model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam ilmu dibidang penelitian. Hewan coba umum digunakan dalam penelitian eksperimental berbagai cabang ilmu pengetahuan dengan pertimbangan bahwa hasil penelitian tidak dapat diaplikasikan langsung pada manusia (Widiartini dkk., 2013).

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) disebut juga dengan tikus Norwegia yang sering digunakan sebagai hewan uji dalam laboratorium eksperimental. Berdasarkan taksonominya, klasifikasi tikus putih yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut (Sharp & Villano, 2012):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>



**Gambar 9.** Tikus putih jantan *Rattus norvegicus*  
([www.janvier-lab.com](http://www.janvier-lab.com))

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa macam galur tikus putih diantaranya adalah Wistar, Long Evans dan *Sprague dawley*. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* diciptakan pada tahun 1925 oleh R.W Dawley, yang merupakan hasil persilangan dari tikus jantan yang tidak dikenal jenisnya dengan tikus Wistar (Sharp & Villano, 2012).

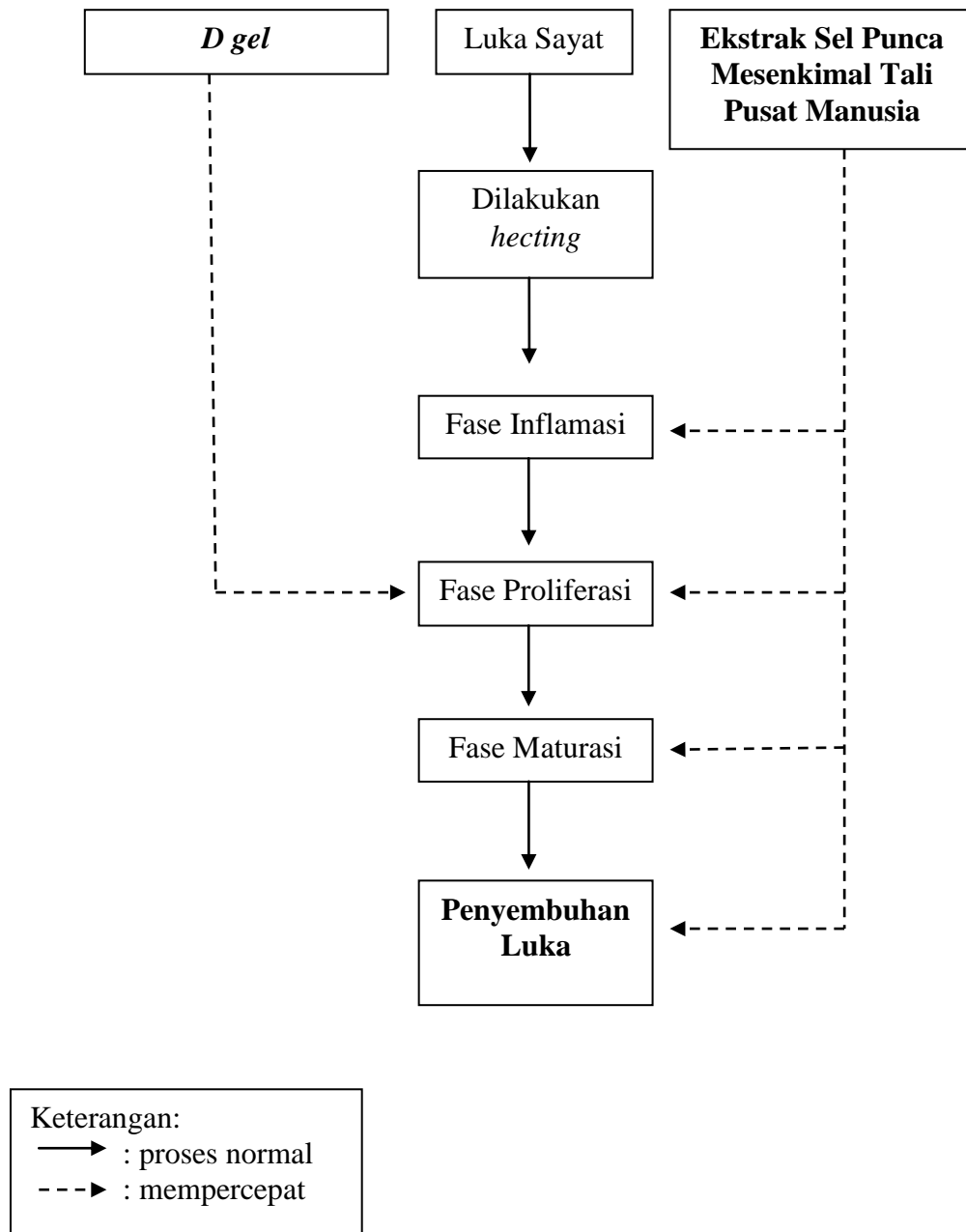
Siklus hidup tikus *Sprague dawley* memiliki siklus hidup yang lebih singkat dibandingkan dengan jenis tikus lainnya, yaitu hanya berkisar 2 tahun. Tikus dapat dengan mudah mengalami dehidrasi dan terjadi penurunan berat badan. Oleh sebab itu, diperlukan waktu selama 7 hari untuk beradaptasi dengan lingkungan kandangnya. Imobilisasi tikus harus diperhatikan karena tikus mudah sekali stres jika tinggal dikandang yang sempit. Pemeliharaan tikus harus diperhatikan mulai dari makanan, tempat tinggal dan kebutuhan lainnya. Kebutuhan pangan tikus rata-rata adalah 12-30 mg/hari, membutuhkan cairan sekitar 140 ml/KgBB perhari, suhu lingkungan harus baik yaitu 20-25<sup>0</sup>C dan tingkat kebisingan <85 dB (Sharp & Villano, 2012).

## 2.8 Kerangka Penelitian

### 2.8.1 Kerangka teori

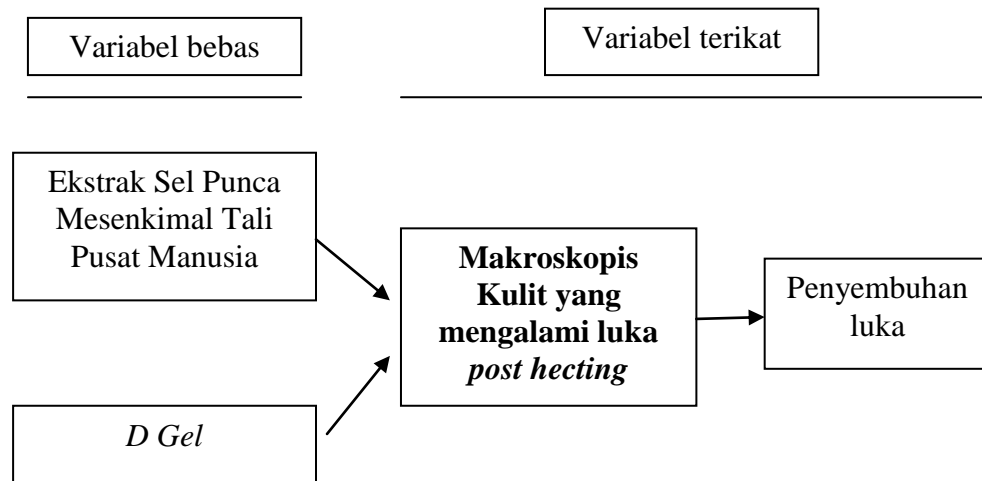
Kerangka teori merupakan hubungan antar konsep berdasarkan studi empiris serta berlandaskan teori asal (Dahlan, 2014). Saat terjadinya luka, kulit secara fisiologis akan melakukan proses penyembuhan. Proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (O'Sullivan dkk., 2018). Adapun kerangka teori pada penelitian ini adalah menilai perbedaan penyembuhan luka *post heciting* dan mengetahui mekanisme kerja dari masing-masing perlakuan, yaitu antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel*. Ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia berperan aktif dalam memodulasi respon inflamasi, percepatan proses kolagenasi dan epitelisasi serta mempercepat *remodelling* (Lee dkk., 2016). Hal tersebut memungkinkan bahwa, ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia baik dalam proses penyembuhan luka yang dimulai saat fase inflamasi. Penggunaan *D gel* tidak dapat diberikan pada luka baru atau luka yang masih basah (MIMS, 2016). Salah satu isi kandungan *D gel*, yaitu *siloxane cyclic* dapat memberikan suasana lembab pada luka dan dapat membentuk eksudat purulen disekitar luka (Jasmin dkk., 2014). Oleh karena itu, *D gel* tidak memberikan efek terapi saat fase inflamasi melainkan membantu proses penyembuhan dengan mencegah terjadinya keloid dan jaringan parut yang dimulai saat fase proliferasi.

Adapun kerangka teori pada penelitian ini adalah sebagai berikut:



**Gambar 10.** Kerangka teori pengaruh pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dan *D gel* pada proses penyembuhan luka (O’Sullivan dkk., 2018; Malhotra dkk., 2015; Arno dkk., 2014; MIMS, 2016; Lee dkk., 2016; Jasmin dkk., 2014; Nagaoka dkk., 2000)

### 2.8.2 Kerangka Konsep



**Gambar 11.** Kerangka konsep

### 2.9 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas, hipoesis dari penelitian ini adalah:

H<sub>0</sub>: Tidak terdapat perbedaan waktu 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*.

H<sub>1</sub>: Terdapat perbedaan waktu 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*.



## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka *post heciting* secara makroskopis antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan pada Oktober-Desember 2018. Pembuatan sediaan topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler selama 1 hari dan pengamatan secara makroskopis dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 14 hari

### **3.3 Subjek Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*. Sampel yang digunakan merupakan tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

### 3.3.1.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang memiliki berat badan normal (250-300 gram);
- b. Berusia 2-3 bulan sebelum dilakukan adaptasi;
- c. Tampak sehat serta bergerak aktif, secara pengamatan visual tidak tampak kelainan anatomis;
- d. Tikus dengan luka *post heciting*.

### 3.3.1.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang memiliki kelainan pada kulit;
- b. Terdapat penurunan berat badan secara drastis lebih dari 10% setelah masa adaptasi;
- c. Mati selama masa perlakuan;
- d. Terjadi infeksi sekunder.

### 3.3.2 Sampel Penelitian

Pada penelitian ini, sampel akan dibagi kedalam tiga kelompok perlakuan, dimana dua kelompok adalah kelompok perlakuan dan satu kelompok lainnya adalah kelompok kontrol.

### 3.3.2.1 Besar Sampel

Pada penelitian kali ini besar sampel dihitung menggunakan rumus federer untuk data homogen, yaitu  $t(n-1) \geq 15$ , dimana  $t$  adalah banyaknya kelompok perlakuan dan  $n$  adalah jumlah sampel tiap kelompok (Sastroasmoro, 2014).

Besar sampel penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus Federer untuk data homogen, yaitu (Sastroasmoro, 2014):

$$t(n-1) \geq 15$$

$$3(n-1) \geq 15$$

$$3n-3 \geq 15$$

$$3n \geq 15+3$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 18/3 = 6$$

Keterangan:

$t$  = banyaknya kelompok perlakuan

$n$  = jumlah sampel tiap kelompok

Penelitian ini menggunakan 3 kelompok perlakuan yang terdiri dari: (1) kelompok kontrol negatif (K) yang dibersihkan dengan *povidone iodine* 1x sehari, (2) kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMScs) 1x sehari, dan (3) kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi *D gel* 1x sehari.

Berdasarkan rumus diatas, jumlah minimal sampel yang dibutuhkan untuk masing-masing kelompok perlakuan adalah 6 ekor tikus dan jumlah minimal sampel untuk 3 kelompok perlakuan adalah 18 ekor tikus. Pembagian sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*. Kemudian ditambahkan 10% ke dalam jumlah minimal sampel untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* saat penelitian, sehingga setiap kelompok perlakuan terdiri atas 7 ekor tikus. Total keseluruhan pada penelitian ini membutuhkan 21 ekor tikus.

### **3.3.2.2 Teknik Sampling**

Pada penelitian ini pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling* dimana pengambilan sampel dilakukan secara acak karena populasi tikus putih jantan memiliki karakteristik yang homogen.

## **3.4 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *randomize only control group design* dengan mengamati perbedaan penyembuhan luka *post hecting* secara makroskopis antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*). Sampel dibagi kedalam tiga kelompok perlakuan dengan menggunakan teknik *simple random sampling*.

### **3.5 Identifikasi Variabel Penelitian**

#### **3.5.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas atau variabel independen dalam penelitian ini adalah ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs) dan *D gel*.

#### **3.5.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat atau variabel dependen dalam penelitian ini adalah penyembuhan makroskopis luka *post heciting* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*).

### 3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian

**Tabel 2.** Definisi operasional.

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia	<i>Wharton's jelly Mesenchymal Stem Cells</i> yang di isolasi dari tali pusat manusia yang dibuat di Laboratorium Biologi Molekuler FK Unila dioleskan topikal 1 kali sehari	Lembar observasi	Hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi	Diberi	Nominal
	<i>D gel</i>	<i>D gel</i> merupakan antibiotik topikal yang dapat menyamarkan bekas luka. Dioleskan 1 kali sehari	Lembar observasi	Hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi	Diberi	Nominal
2	Penyembuhan makroskopis luka <i>post healing</i>	Waktu yang dibutuhkan untuk melakukan perbaikan jaringan; ditandai dengan permukaan yang bersih, sedikit granulasi, jaringan utuh	Skor Nagaoka	Hasil pengamatan dinilai dengan skor Nagaoka	Waktu penyembuhan luka 1. $\geq 14$ hari (lambat); 2. 7-14 hari (sedang) 3. $< 7$ hari (cepat)	Rasio

### 3.7 Alat dan Bahan

#### 3.7.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pisau cukur;
- b. Kandang hewan coba;
- c. Timbangan digital;
- d. Catatan harian observasi terapi;
- e. Pisau skalpel steril;
- f. Spuit 1 cc;
- g. Sarung tangan lateks sekali pakai;
- h. Benang *silk*;
- i. Jarum bedah;
- j. Gelas beker;
- k. Mikropipet beserta tipnya;
- l. Inkubator;
- m. *Quick-DNA Universal Kit* (tabung *Zymo-Spin IIC-XL*);
- n. Tabung mikrosentrifugasi;
- o. Kassa steril;
- p. *Biological safety cabinet*;
- q. Kapas *cotton balls*.

### 3.7.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pakan dan minum tikus;
- b. Alkohol 70% dan Nacl 0,9%;
- c. Tali pusat manusia;
- d. Larutan *buffer* fosfat;
- e. *Quick-DNA Universal Kit (Solid Tissue Buffer, Proteinase K, Genomic Binding Buffer, DNA-Pre Wash Buffer, g-DNA Wash Buffer, dan DNA Elution Buffer)*;
- f. *Lidocain* 0,2%;
- g. *Povidone iodine*;
- h. *D gel*;
- i. Kloroform 50 ml.

## 3.8 Cara Kerja

### 3.8.1 Tahap Persiapan

#### 3.8.1.1 Aklimatisasi Hewan Uji

Sebelum dilakukan percobaan pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*), terlebih dahulu tikus diadaptasikan dalam *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 7 hari. Tikus diadaptasikan dengan makanan, minuman dan lingkungan barunya.



### 3.8.1.2 Pengelompokkan Hewan Uji

Pengelompokkan hewan uji sesuai kelompok perlakuan. Selanjutnya diberi garis tanda yang berbeda pada bagian ekor dari masing-masing hewan uji. Hal ini bertujuan untuk menghindari pengukuran yang salah pada setiap hewan uji.

**Tabel 3.** Pengaturan randomisasi hewan uji

Kelompok Penelitian		
K ( <i>povidone iodine</i> )	P1 (WJMSC)	P2 ( <i>D gel</i> )
K1	P1.1	P2.1
K2	P2.2	P2.2
K3	P3.3	P2.3
K4	P4.4	P2.4
K5	P5.5	P2.5
K6	P6.6	P2.6
K7	P7.7	P2.7

### 3.8.1.3 Pembuatan Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Tali pusat didapat dari donor sukarela yang telah menandatangani lembar *informed consent*. Donor sukarela merupakan ibu yang tidak memiliki riwayat preeklampsia, penyakit menular seksual, penyakit infeksi seperti hepatitis B, hepatitis C, HIV, infeksi *Cytomegalo virus*, infeksi *Treponema pallidum*, serta riwayat infeksi lain yang ditularkan melalui darah, sawar plasenta, dan genital (Puranik dkk., 2012; Chen dkk., 2015).

Tali pusat dipotong sekitar 5-7 cm secara langsung setelah bayi lahir dengan menggunakan pisau steril dan disimpan dalam wadah berisi larutan salin normal 0,9% kemudian disimpan pada suhu 4<sup>0</sup>C sampai proses pengolahan dilakukan. Permukaan tali pusat dibilas dengan larutan *buffer* garam fosfat untuk membersihkannya dari darah yang menempel di permukaan. Tali pusat tersebut ditangani secara aseptik dan diproses dalam *biological safety cabinet* (Puranik dkk., 2012).

*Quick-DNA Universal Kit* yang diproduksi oleh *Zymo Research*, merupakan alat yang digunakan dalam mengekstraksi sel punca mesenkimal tali pusat manusia. Sampel disiapkan dengan memotong jaringan tali pusat dengan ukuran sangat kecil. Setelah itu, tali pusat ditimbang dengan menggunakan timbangan digital sampai mendapatkan berat timbangan 25 mg. Sampel yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi kemudian dicampurkan dengan 95  $\mu$ L air, 95  $\mu$ L *Solid Tissue Buffer*, dan 10  $\mu$ L Proteinase K lalu putar menggunakan vortex selama 10-15 detik. Kemudian, inkubasi tabung tersebut selama 1-3 jam atau sampai jaringan larut dengan suhu 55<sup>0</sup>C (Zymo, 2017).

Setelah inkubasi selesai, untuk membersihkan sisa-sisa debris yang tidak bisa larut, dilakukan mikrosentrifugasi tabung dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit lalu ambil supernatannya dan masukkan kedalam tabung mikrosentrifugasi yang baru. Supernatan yang telah dipisahkan kemudian ditambahkan dengan *Genomic Binding Buffer* sebanyak 2 kali volume supernatan tersebut (contoh: tambahkan 400  $\mu$ L *Genomic Binding Buffer* untuk 200  $\mu$ L supernatan), kemudian vortex selama 10-15 detik. Pindahkan campuran tersebut ke tabung Zymo-Spin IIC-XL dalam tabung pengumpul lalu sentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit, kemudian buang supernatan hasil sentrifugasi (Zymo, 2017).

Setelah itu, tambahkan 400  $\mu$ L DNA *Pre-Wash Buffer* kedalam tabung pengumpul baru lalu sentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit, lalu kosongkan tabung pengumpul. Kemudian tambahkan 700  $\mu$ L g-DNA *Wash Buffer* lalu sentrifugasi kembali dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit, lalu kosongkan tabung pengumpul. Selanjutnya, tambahkan kembali 200  $\mu$ L g-DNA *Wash Buffer* lalu sentrifugasi dengan kecepatan dan waktu yang sama dengan proses sebelumnya, lalu kosongkan tabung pengumpul. Terakhir, pindahkan tabung Zymo-Spin yang telah ditambahkan 50  $\mu$ L DNA *Elution* ke dalam tabung pengumpul baru, lalu inkubasi

pada suhu ruangan ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) selama 5 menit, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit. Terbentuklah 50  $\mu\text{L}$  ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia. Simpan pada suhu  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  sampai ekstrak akan digunakan (Zymo, 2017).

### **3.8.2 Tahap Pengujian**

#### **3.8.2.1 Sedasi**

Sebelum melakukan percobaan, dilakukan sedasi pada tikus. Prosedur sedasi menggunakan 50 ml larutan kloroform. Satu tetes kloroform diteteskan diatas kapas yang diletakkan kedalam toples kaca lalu tutup hingga rapat. Setelah itu, tunggu larutan tersebut menguap dan masukkan tikus kedalam toples tersebut. Perhatikan tikus hingga tenang dan pastikan tikus masih dalam keadaan bernafas.

#### **3.8.2.2 Pembuatan Luka Sayat**

Setelah dilakukan sedasi pada tikus, bulu disekitar punggung tikus dicukur sesuai luas area yang diinginkan. Sebelum melakukan sayatan pada tikus, lakukan prosedur anestesi menggunakan *lidocain* 0,2-0,4 ml/kgBB *subcutan* (sc) untuk bedah superfisial. Hal ini bertujuan untuk menghilangkan rasa sakit serta mencegah terjadinya pergerakan yang berlebih pada

tikus. Sayatan dilakukan pada punggung tikus sepanjang 2 cm hingga kedalaman mencapai dermis yang ditandai dengan keluarnya darah dengan menggunakan skalpel yang steril (Syailindra, 2017).

### **3.8.2.3 Penjahitan Luka (*Hecting*)**

Setelah sayatan luka terbentuk, sesegera mungkin dilakukan penjahitan atau *hecting*. Luka yang terjadi dalam waktu kurang dari 8 jam dikategorikan dalam “*golden period*”, artinya luka tersebut dapat dijahit (Sjamsuhidajat, 2010). Proses penjahitan luka menggunakan benang *silk*, karena jenis benang ini banyak digunakan untuk penjahitan luka pada kulit. Benang ini merupakan jenis benang yang tidak diserap oleh tubuh dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Teknik penjahitan menggunakan teknik jahitan terputus (*interruptud suture*). Teknik jahitan ini dapat dilakukan pada kulit dan daerah tubuh yang banyak bergerak (Sjamsuhidajat, 2010; Zainuddin, 2013).

### **3.8.2.4 Pencabutan benang jahitan (*Up hecting*)**

Prosedur pencabutan benang jahitan dapat dilakukan pada hari ke-4 sampai hari ke-7. Hal ini bertujuan untuk menghindari risiko infeksi. Jika benang masih berada dibawah kulit kemungkinan benang tersebut menjadi fokus infeksi, terutama

bila adanya akses yang menghubungkan lingkungan luar kulit yang dipenuhi mikroorganisme dengan lingkungan dalam kulit, tempat benang tersebut berada (Sjamsuhidajat, 2010).

### 3.8.2.5 Pemberian Terapi

Setelah proses penjahitan luka selesai, terlebih dahulu dilakukan penanganan dengan diberikan *povidone iodine* pada masing-masing kelompok perlakuan selama 4 hari. Setelah itu, luka diberikan penanganan berdasarkan protokol perawatan luka dan dilanjutkan sesuai dengan kelompok perlakuan yang sudah ditentukan. Luka *post hecting* pada kelompok kontrol negatif (K) hanya diberikan *povidone iodine*. Pada kelompok perlakuan 1 (P1), luka diolesi dengan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs), begitu pula dengan perlakuan 2 (P2) yang diolesi *D gel* yang mengandung ekstrak *siloxane cyclic* dan vitamin C *ester* sampai menutupi seluruh bagian luka. Pencabutan luka (*up hecting*) dilakukan pada hari ke-4. Pemberian olesan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs) untuk perlakuan 1 (P1) dan *D gel* untuk perlakuan 2 (P2) dilakukan pada hari ke-5. Perlakuan pada luka *post hecting* dilakukan sebanyak 1 kali sehari selama 14 hari sesuai dengan lama proses penyembuhan luka berdasarkan skor Nagaoka.

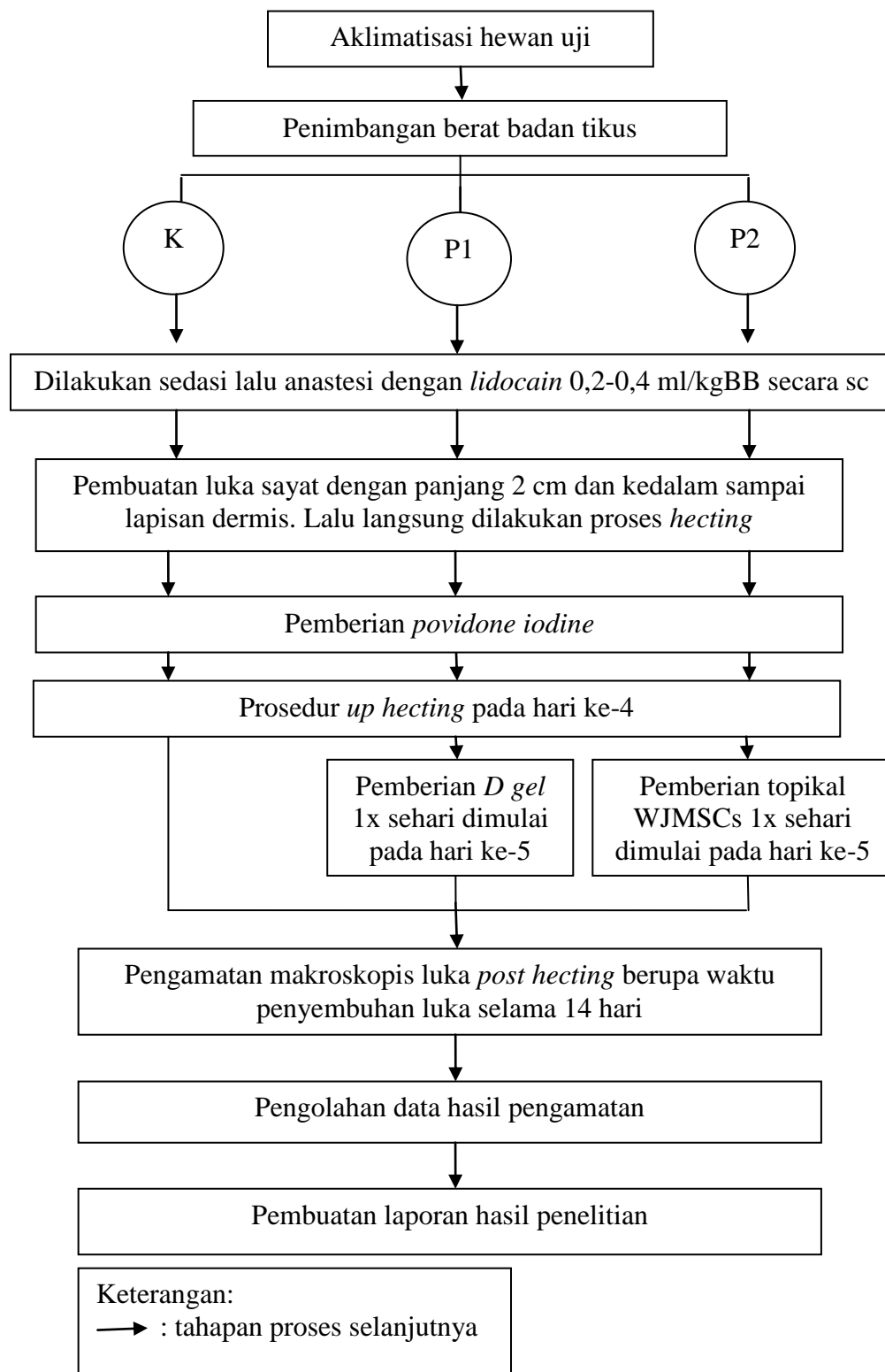
### 3.8.2.6 Penilaian Makroskopis

Penilaian makroskopis terhadap gambaran klinis penyembuhan luka *post hecting* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang telah diberikan perlakuan selama 14 hari, penilaian makroskopis ini mencakup waktu penyembuhan luka menggunakan kriteria Nagaoka (2000) sebagai berikut:

**Tabel 4.** Skor penilaian makroskopis (Nagaoka dkk., 2000)

Parameter dan Deskripsi	Skor
Waktu Penyembuhan Luka	
• < 7 hari	3
• Antara 7-13 hari	2
• $\geq$ 14 hari	1

### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 12.** Alur penelitian



## 3.10 Pengolahan dan Analisis Data

### 3.10.1 Pengolahan Data

Data hasil observasi yang diperoleh diubah ke dalam bentuk tabel, dikelompokkan, kemudian diolah menggunakan *software* komputer.

Proses pengolahan data tersebut terdiri dari (Notoatmodjo, 2015):

*a. Editing*

Pada tahap ini, penulis mengkaji dan meneliti kembali data yang diperoleh kemudian memastikan apakah terdapat kekeliruan atau tidak dalam pengisian lembar observasi.

*b. Coding*

*Coding* merupakan pemberian kode berupa angka-angka terhadap data yang masuk berdasarkan variabelnya masing-masing dan menerjemahkan data yang dikumpulkan ke dalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis saat penelitian.

*c. Entry Data*

Proses memasukkan data kedalam program komputer untuk dapat dianalisis.

*d. Cleaning*

Pengecekan ulang data dari setiap sumber data, untuk melihat kemungkinan adanya ketidaklengkapan, dan kesalahan kode.

*e. Output Computer*

### 3.10.2 Analisis Data

Pada penelitian ini beberapa uji statistik yaitu analisis univariat dan analisis bivariat. Analisis univariat untuk mengetahui karakteristik tiap variabel dan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel (Dahlan, 2014).

#### a. Analisis Univariat

Pada penelitian analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik suatu variabel. Analisis univariat terdapat ukuran pemusatan dan ukuran penyebaran. Jika data terdistribusi secara normal maka digunakan mean untuk ukuran pemusatannya dan ukuran penyebarannya adalah standar deviasi. Jika data tidak terdistribusi normal maka ukuran pemusatan menggunakan modus dan persentil untuk ukuran penyebarannya. Hal tersebut berlaku jika data yang digunakan berupa data numerik (Dahlan, 2014).

#### b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mencari hubungan antar variabel penelitian. Analisis ini juga bertujuan untuk analisis uji hipotesis komparatif numerik lebih dari dua kelompok tidak berpasangan untuk mengetahui hubungan antarvariabel numerik dan kategorik. Kemudian data akan di analisis menggunakan *software* statistik. Jenis statistik yang digunakan adalah uji *one way ANOVA* dengan beberapa hal yang harus diperhatikan sebagai berikut (Dahlan, 2014):

- a. Gunakan uji *one way* ANOVA dengan *post hoc* Bonferroni atau LSD, bila sebaran normal dengan varian yang sama;
- b. Gunakan uji *one way* ANOVA dengan *post hoc* Tamhane's, bila sebaran normal dan varian berbeda;
- c. Bila sebaran tidak normal, lakukan transformasi. Analisis yang dilakukan bergantung pada sebaran dan varian hasil transformasi;
- d. Gunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan *post hoc* *Mann-Whitney*, bila sebaran tidak normal.

### **3.11 Kaji Etik**

Penelitian ini akan diajukan kepada komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung setelah proposal penelitian disetujui oleh tim skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian ini menerapkan prinsip 3R yaitu, *replacement*, *reduction*, dan *refinement* dengan nomor persetujuan etik 3729/UN26.18/PP.05.02.00/2018.

## **BAB V PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian tentang perbedaan penyembuhan luka *post hecting* secara makroskopis antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka *post hecting* antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *D gel* pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*.

### **5.2 Saran**

Adapun saran yang dapat diberikan peneliti dari hasil penelitian ini antara lain, sebagai berikut:

- a. Diharapkan peneliti selanjutnya untuk lebih memperhatikan ataupun meneliti faktor-faktor yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka;
- b. Diharapkan peneliti selanjutnya dapat mengamati proses penyembuhan luka secara mikroskopis;

- c. Diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia pada penyembuhan luka dan terapi medis lainnya;
- d. Diharapkan peneliti selanjutnya dapat melakukan proses isolasi sel punca mesenkimal dengan mengkultur sel;
- e. Diharapkan peneliti selanjutnya dapat melanjutkan penelitian menggunakan hewan coba yang berbeda sesuai dengan kaidah penelitian;
- f. Bagi instansi terkait, diharapkan agar dapat mengembangkan lebih lanjut mengenai kegunaan dan manfaat sel punca mesenkimal tali pusat manusia dalam terapi medis lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahmat, S. A. 2014. Luka, peradangan dan pemulihan. In Jurnal Enteropi: Universitas Gorontalo, hal.729-738.
- Adjepong, M., Agbenorku, P., Brown, P., Oduro, I. 2016. The role of antioxidant micronutrient in the rate of recovery of burn patients: *A Systematic Review*, 4(18).
- Anonim. 2013. *Research Models: Swiss Mouse*. [http://www.janvier-labs.com/tl\\_files/\\_media/images/FICHE\\_RESEARCH\\_MODEL\\_SWISS.pdf](http://www.janvier-labs.com/tl_files/_media/images/FICHE_RESEARCH_MODEL_SWISS.pdf) [1 Agustus 2018].
- Arno, A.I., Nik, S.A., Blit, P.H., Shehab, M.A., Belo, C., Herer, E., dkk., 2014. Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells Promote Skin Wound Healing Through Paracrine Signaling. *Stem Cell Research & Therapy*, 5(28), hal.1-13.
- Bakkara, C.J., 2012. Pengaruh perawatan luka bersih menggunakan *sodium clorida* 0,9% dan *povidone iodine* terhadap penyembuhan luka post appendiktomi di RSUD Kota Tanjung Pinang Kepulauan Riau. Skripsi. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Biehl, JK & Russel, B., 2014. Introduction to Stem Cell Therapy. , 24(2), hal.98–105.
- Bleasdale, B., Finnegan, S., Murray, K., Kelly, S., Percival, L.S. 2015. The use of silicone adhesive for scar reduction. *The Scapa Healthcare: Manchester, United Kingdom*, 4(7), hal.422-430.
- Bongso, A. & Fong, C., 2012. The Therapeutic Potential , Challenges and Future Clinical Directions of Stem Cells from the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord. *Stem Cell Rev.* 9(2), hal.226-40.
- Chambers, D.C., Enever, D., Illic, N., Sparks, L., Whitelaw, K., Ayres, J., dkk. 2014. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 19(7), hal.1013-8.

- Chen, G., Yue, A., Ruan, Z., Yin, Y., Wang, R., Ren, Y., dkk. 2015. Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and Wharton's jelly. *Stem Cell Research & Therapy*, 6(1), hal.228.
- Chen, H., Niu, W.J., Ning, M.H., Pan, X., Li, B.X., Li, Y., dkk. 2016. Treatment of Psoriasis with Mesenchymal Stem Cells. *The American Journal of Medicine*, 129(3), hal.13-14.
- Dahlan, M. Sopiudin. 2014. Uji hipotesis komparatif kategorik tidak berpasangan. Dalam: Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Ding, D.C., Chang, Y.H., Shyu, W.C., Lin, S.Z., 2015. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell transplantation*, 24(3), hal.339-47.
- 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.
- Forsch, R.T., 2008. Essential of Skin Laceration Repair. *Department of Family Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan*. 78(8), hal.945-951
- Guo, S., DiPietro, L.A., 2010. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*, 89(3), hal.219-229.
- Imantika, E., 2014. Peran Sel Punca (Stem Cells) dalam Mengatasi Masalah Infertilitas Pada Wanita. *Medula*, 2(3), hal.47-55.
- Jain, S., 2012, *Dermatology, Journal of Illustrated Study Guide and Comprehensive Board Review*, USA: Springer Science, Bussiness Media, ILC, hal.2-10.
- 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., dkk. 2017. Activated Mesenchymal Stem Cells Interact with Antibiotics and Host Innate Immune Responses to Control Chronic Bacterial Infections. *Scientific Reports*, 7(1):9575.

- Kalaszczynska, I., 2015. Whortons Jelly Derrivied 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.
- Kawulusan, R.F., Kalangi, R.J.S., Kaseke, M.M., 2015. Gambaran Reaksi Radang Luka Antemortem yang Diperiksa 1 Jam Postmortem Pada Hewan Coba. Jurnal e-Biomedik, 2(1) hal.393–397.
- Khosrotehrani, K. 2013. Mesenchymal stem cell therapy in skin : why and what for?, hal.307–310.
- Kong, D., Zhuang, X., Wang, D., Qu, H., Jiang, Y., Li, X., dkk. 2014. Umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion ameliorated hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Lab, 60(12), hal.1969-1976.
- Kurniawaty, Evy. 2017. *Buku Ajar Terapi Gen Miracle of Placenta*. Bandar Lampung. CV. Anugrah Utama Raharja.
- Layuck, A.R.P., Lintong, M.P., Loho, L.L., 2015. Pengaruh pemberian air perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap jumlah pigmen melanin kulit mencit (*Mus musculus*) yang dipaparkan sinar matahari. Jurnal e-Biomedik, 3(1), hal.216–220.
- 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].
- Morison, M.J., 2004. Manajemen Luka. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta : EGC.



- Murtutik, L. & Murjiyanto. 2013. Hubungan kadar albumin dengan penyembuhan luka pada pasien post operasi laparotomy di ruang mawar Rumah Sakit Slamet Riyadi Surakarta. *Jurnal Ilmu Keperawatan Indonesia*, Vol 6(3).
- Musialek, P., Mazurek, A., Jarocha, D., Tekieli, L., Szot, W., Kostkiewicz, M., dkk. 2015. Myocardial regeneration strategy using Wharton's jelly mesenchymal stem cells as an off-the-self 'unlimited' therapeutic agent: result from the Acute Myocardial Infarction First-In-Man Study. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 11(2), hal.100-107.
- Nagaoka, T., Kaburagi, Y., Hamaguchi, Y., Hasegawa, M., Takehara, K., Steeber, D.A., dkk. 2000. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. *Am. J. Pathol.*, 157(1), hal.237–247.
- Nan, W., Liu, R., Chen, H., Xu, Z., Wang, M., Yuan, Z., dkk. 2015. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Combined With a Collagen-fibrin Double-67 layered Membrane Accelerates Wound Healing. *WOUNDS*, 27(5), hal.134–140.
- Notoatmodjo S. 2015. Metodologi penelitian kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Oliveira, C.C., Dufloth, R.M., Coelho, K.I.R., 2014. Absence of wharton's jelly case report. *J Bras Patol MedLab* hal.452-55.
- O'Sullivan, D.D., Orsted, H.L., Keast, D.H., Forest, L.L., Kuhnke, J.L., Jin, S., dkk. 2018. Skin: Anatomy, Physiology and Wound Healing. In *Foundation of Best Practice for Skin and Wound Management*. pdf.
- 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.
- Puranik, S.B., Nagesh, A., Guttedar, R.S., 2012. Isolation of mesenchymal-like cells from Wharton's jelly of umbilical cord. *International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*, 2(3), hal.218–224.
- Pienkowska, K.M., Jamrogiewicz, M., Szymkowska, K., Krenczkowska, D., 2016. Direct human contact with siloxanes (Silicones)- safety or risk Part 1. characteristic siloxane (Silicone). *International journal of frontiers in pharmacology*, 7(132).
- Pham, P.V., Vu, N.B., Huynh, O.T., Truong, M.T.H., Pham, T.L.B., Dang, L.T., dkk. 2016. *Stem Cell Processing, Stem Cells in Clinical Applications*. Laboratory of Stem Cell Research and Application , University of Science. pdf.
- Rihatmadja, R., 2015. Anatomi dan Faal Kulit. In *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.

- Rowan, M.P., 2015. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Biomed Central*. 19(1), hal.243-54.
- 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.
- Sastroasmoro, S., 2014. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* 5. Jakarta: Sagung Seto.
- Sharp. P.E & Villano.J., 2012. *The Laboratory Rat* 2nd. ed. CRC press. Boca Raton, FL.
- Sherwood, L. 2011. *Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem* 6th ed. N. Yesdelita, ed., Jakarta: EGC.
- Shi, M., Zhang, Z., Xu, R., Lin, H., Fu, J., Zou, Z., dkk. 2012. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in Acute-on-Chronic liver failure patients. *Stem Cells Translational Medicine*, 1(10), hal.725–731.
- 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.
- Sjamsuhidajat, R & Wim de Jong. 2010. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi ke 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- 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 Muhamadyah Surakarta.
- 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.
- Venita dan Budiningsih, Y. 2014. Forensik pada Kasus Perlukaan (Traumatologi). In C. Tanto dkk., eds. *Kapita Selektta Kedokteran Jilid II*. Jakarta: Media Aesculapius, hal. 888–891.
- Wang, L., Li, J., Liu, H., Li, Y., Fu, J., Sun, Y., dkk. 2013. A pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(1), hal.85–92.

- Wei, X., Yang, X., Han, Z.P., Qu, F.F., Shao, L., Shi, Y.F., 2013. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Nature Publishing Group*, 34(6), hal.747–754.
- Widiartini, W., Siswati, E., Setiyawati, A., Rohmah, I.M., Prastyo, E., 2013. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi Dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. Prosiding Elektronik (e-Proceedings) PIMNAS PKM-K.
- Widowati, W., Widyanto, M.R. 2013. Sel Punca Sebagai Transformasi Alternatif Terapi. Universitas Kristen Maranatha, 2(1).
- 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.
- Yuliana, I. & Suryani, D. 2012. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Stem Cell Therapy in Myocardial Infarction. *Bioteknologi*, 11(2), hal.176–190.
- 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 bioplacenton pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley. [Skripsi]. Bandarlampung: Universitas Lampung.
- Zainuddin, Z., 2013. Pengaruh penggunaan media pembelajaran berupa material organik, hewan post mortem dan sintetik terhadap kemampuan dan kepercayaan diri mahasiswa kedokteran pada teknik penjahitan jaringan kulit [Laporan Akhir Penelitian]. Bengkulu: Universitas Bengkulu.
- Zymo Research. 2017. Quick- DNA™ Universal kit Instruction Manual. [Diunduh tanggal 16 Juni 2018]. Tersedia dari: <http://www.zymoresearch.com/dna>