



Study Literature Peran Epidermal Growth Factor dalam Proses Penyembuhan Luka

Nur Febrianti¹, Takdir Tahir², Saldy Yusuf²

¹Dosen Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Graha Edukasi Makassar, Makassar

²Dosen Program Studi Magister Ilmu Keperawatan, Universitas Hasanuddin, Makassar

INFORMASI

Korespondensi:
nur.febrianti90@yahoo.
co.id

Keywords:
Monitoring System; Elec-
trocardiograph; Cardiovas-
cular Diseases

ABSTRACT

Background: Wounds occur when normal skin structures are damaged. Injury events in Indonesia have increased by 8.2% and the highest prevalence in South Sulawesi is 12.8%. One of the growth factors that play a role in the wound healing process is epidermal growth factor (EGF). EGF includes polypeptides that contain 53 amino acids, and EGF is present in all fluids in the body and platelets. This review aims to determine the role of EGF in the process of wound healing.

Method: Data collected since 2017 using 8 databases (pubmed, science direct, google scholar) where the literature used is internationally published literature, additional references are taken from the bibliography of all relevant articles, all relevant articles are reviewed and analyzed.

Results: EGF has a role in wound healing. EGF increases motility and epithelial cell migration. EGF can stimulate cell growth, proliferation and differentiation by binding to high affinity to the EGF receptor (EGFR) on the cell surface. The goal of EGF healing is most epithelial tissue, fibroblasts, and endothelial cells. EGF can call three important biological actions in tissue repair including cytoprotection, mitogenesis, and migration.

Conclusion: EGF plays an important role in the wound healing process, especially in the re-epithelial process. Based on this review, it is suggested that the selection of dressings that are used should support EGF.

PENDAHULUAN

Luka sering terjadi dalam melakukan aktifitas sehari-hari, baik disengaja maupun tidak sengaja. Luka terjadi ketika struktur kulit yang normal mengalami kerusakan, bukan hanya terjadi laserasi pada lapisan kulit sampai jaringan subkutan yaitu luka terbuka namun memar akibat benda tumpul juga disebut luka yaitu luka tertutup (Han, 2016). Kejadian luka di Indonesia meningkat dari tahun ke tahun, peningkatan kejadian luka menjadi 8.2%, prevalensi tertinggi ditemukan di Sulawesi Selatan sebesar 12.8% baik luka akut maupun kronik (Risikesdas, 2013). Secara umum luka akut terjadi selama 2 minggu, sedangkan penyembuhan pada luka kronis lebih lambat (Han, 2016). Kejadian luka yang semakin meningkat tentunya menjadi masalah, luka akut akan menjadi luka kronik pada saat terjadi perpanjangan dalam proses penyembuhan luka.

Penyembuhan luka adalah proses rumit, kompleks dan dinamis di mana kulit (atau jaringan organ lainnya) membaik sendiri setelah cedera (Meyers & Hudson, 2013). Penyembuhan luka adalah rangkaian kejadian yang terjadi sejak saat cedera dan berlanjut dengan penutupan luka, pentingnya tubuh menyelesaikan proses ini adalah mencegah infeksi dan memperbaiki area kerusakan (Meyers & Hudson, 2013). Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang terdiri dari berbagai kegiatan kompleks, termasuk hemostasis, pelepasan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin, penghilangan kontaminasi, proliferasi dan migrasi berbagai jenis sel, produksi komponen ECM, dan remodeling jaringan (Kaltalioglu & Coskun-cevher, 2014). Kerja utama fase sering tumpang tindih dari satu fase ke tahap berikutnya (Meyers & Hudson, 2013). Fase penyembuhan luka meliputi fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (Young & McNaught, 2011; Meyers & Hudson, 2013). Menurut Han (2016) fase penyembuhan luka antara lain fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka antara lain faktor lokal, faktor sistemik dan faktor pertumbuhan (Guo & DiPietro, 2010; Marti-Carvajal, Rojas-Reyes, Reveiz, Rodriguez-Malagon, & Cedeno-Taborda, 2010). Faktor lokal antara lain oksigenasi, infeksi, benda asing, dan insufisiensi vena. Faktor sistemik antara lain umur dan jenis kelamin, hormon, stress, iskemia, penyakit (diabetes, keloid, fibrosis, gangguan penyembuhan hereditas), obesitas, pengobatan (glukokortikoid steroid, obat non steroid anti inflamasi, kemoterapi), peminum alkohol dan perokok, kondisi immunocompromised (kanker, terapi

radiasi, AIDS) dan nutrisi (Guo & DiPietro, 2010). Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka antara lain nutrisi, hipoksia, infeksi, immunosupresi, penyakit kronik, manajemen luka, umur, genetik, teknik pembedahan (Young & McNaught, 2011). Faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses penyembuhan luka antara lain granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin like growth factor (IGF), dan keratinocyte growth factor (KGF) (Marti-Carvajal et al., 2010). Menurut Dinh, Braunagel, & Rosenblum, (2015) faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses penyembuhan luka antara lain platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF), dan vascular endothelial growth factor (VEGF).

Growth factor merupakan salah satu dari tiga pilar utama pengobatan regeneratif yang berperan dalam perbaikan jaringan, regenerasi epitel, dan remodeling sel untuk pemulihan fungsional pasca cedera (Berlanga-acosta et al., 2017). Salah satu faktor pertumbuhan yang mempunyai peranan dalam proses penyembuhan luka adalah EGF. EGF termasuk polipeptida yang mengandung 53 asam amino, serta dapat menstimulasi sel pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi dengan mengikat afinitas tinggi ke reseptor EGF (EGFR) pada permukaan sel (Han, 2016). EGF berada pada semua cairan dalam tubuh dan trombosit (Dinh et al., 2015). Sasaran penyembuhan jaringan EGF yaitu mitogenik pada sebagian besar jaringan epitel, fibroblast, dan sel endotel (Dinh et al., 2015). EGF dapat memanggil tiga tindakan biologis penting dalam perbaikan jaringan antara lain sitoproteksi, mitogenesis, dan migrasi, sehingga penggunaan terapi EGF topikal untuk penyembuhan luka telah memiliki signifikansi klinis untuk memperbaiki luka (Bodnar, 2013). Tujuan dilakukan review ini adalah untuk mengetahui peran EGF dalam proses penyembuhan luka.

METODE

Data dikumpulkan dari tahun 2017, penulis menggunakan database Pubmed, Science direct, dan Google scholar dalam menemukan literatur yang terkait. Pencarian literatur yang komprehensif dilakukan dari tahun 2011 sampai 2018, semua literatur yang digunakan adalah literatur yang telah terpublish internasional. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian merupa-

kan penggabungan dari kata kunci berikut growth factor AND epidermal growth factor AND EGF AND wound healing, referensi tambahan diambil dari bibliografi semua artikel yang relevan, semua artikel yang relevan ditinjau dan dianalisis. Literatur yang digunakan berbahasa Inggris.

HASIL

Luka adalah kondisi struktur kulit yang normal mengalami kerusakan (Han, 2016). Luka yang sembuh secara ideal adalah luka yang struktur, fungsi, dan penampilan anatomis kembali normal (Black & Hawks, 2014). Luka diklasifikasikan menjadi dua yaitu luka akut dan luka kronik (Dreifke, Jayasuriya, & Jayasuriya, 2015). Perbedaan dari luka kronis dan luka akut adalah lamanya waktu dari pembukaan sampai penutupan (Meyers & Hudson, 2013). Luka akut biasanya melewati fase penyembuhan luka dengan relatif cepat (Young & McNaught, 2011). Luka akut dapat diprediksi sembuh dalam 2 minggu (Han, 2016). Luka kronik adalah luka yang gagal sembuh dengan baik atau penyembuhan lambat atau luka yang tidak menunjukkan tanda-tanda penyembuhan dalam waktu 3 sampai 6 minggu (Han, 2016). Luka yang menunjukkan penyembuhannya tertunda 12 minggu (Young & McNaught, 2011).

Penyembuhan luka adalah proses rumit, kompleks dan dinamis di mana kulit (atau jaringan organ lainnya) membaik sendiri setelah cedera (Meyers & Hudson, 2013). Fase penyembuhan luka meliputi fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (Young & McNaught, 2011; Meyers & Hudson, 2013). Menurut Han (2016) fase penyembuhan luka antara lain fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi. Pada fase inflamasi, jaringan yang rusak menyebabkan cedera mikrovaskuler disertai perdarahan, vessels yang terluka dengan cepat berkontraksi, trombosit membentuk bekuan darah, faktor pertumbuhan yaitu PDGF, IGF-1, EGF, TGF- β yang terkandung di dalam alpha granules trombosit disekresikan dan menyebar dari luka ke jaringan sekitarnya untuk mengaktifkan fibroblas, sel endotel vaskular, dan makrofag (Han, 2016).

EGF menstimulasi proliferasi berbagai sel termasuk sel glial, fibroblast, dan sel yang berasal dari epitel yaitu keratinosit (Han, 2016). Berdasarkan review yang dilakukan Tiaka, Papanas, Manolakis, & Georgiadis (2012) EGF berperan penting dalam penyembuhan luka. EGF bekerja pada sel epitel dan fibroblas yang mendukung pemulihan epitel yang rusak. Namun, bioavailabilitas terganggu pada ulkus kaki diabetik kronis. Sejauh ini, bukti yang ada menunjukkan bahwa penerapan human

recombinant EGF untuk pengobatan standar dapat memperbaiki tingkat penyembuhan dan dapat mencegah amputasi pada kaki. Penelitian yang dilakukan Shen, Sun, Zhu, & Qi (2017) penerapan EGF topikal memperbaiki tingkat penyembuhan. Administrasi EGF menghasilkan peningkatan ekspresi mRNA Kindlin-1 yang lebih cepat dan berkepanjangan. Ekspresi dinamis Kindlin-1 menunjukkan bahwa ia terlibat dalam proses penyembuhan luka pada kulit dan sangat berkontribusi pada sinyal EGF. Penghambatan ekspresi Kindlin-1 di sel HaCaT (human keratinocytes) sebagian memperlambat aktivasi integrin β 1-FAK (β 1-fokal adhesion kinase) yang diinduksi oleh EGF dan perekrutan protein sitoskeletal, yang akhirnya menyebabkan fungsi sel yang terganggu, termasuk migrasi dan proliferasi. Hasil ini mengkonfirmasi peran Kindlin-1 dalam mentransmisikan sinyal aktivasi EGF pada penyembuhan luka pada kulit.

Berdasarkan hasil penelitian Wang, Wu, Shi, & Lu, (2013) menunjukkan bahwa EGF menstimulasi peningkatan motilitas sel hingga 30% pada sel Human telomerase-immortalized corneal epithelial (HTCE) yang mengekspresikan TRE-CTCF dibandingkan dengan TRE-control-expressing cells ($p < 0.05$). Laju penutupan luka juga dipercepat secara signifikan pada sel HTCE yang mengekspresikan TRE-CTCF dibandingkan dengan sel yang mengekspresikan TRE-control. Hasilnya memberikan bukti lebih lanjut, dalam tiga percobaan, bahwa EGF-diaktifkan NF- κ B up-regulated expression dari CTCF untuk meningkatkan peningkatan motilitas sel dan migrasi, menghasilkan percepatan penyembuhan luka sel epitel kornea.

Penelitian Kim et al., (2016) bahwa konjugat HA-EGF menunjukkan waktu tinggal yang lebih lama di daerah luka karena rantai HA mencegah degradasi oleh protease dan memfasilitasi penyerapan seluler EGF ke dalam sel-sel kulit melalui interaksi dengan reseptor HA. Gambar cross-sectional sehari setelah pengobatan dengan EGF-FITC dan HA-EGF-FITC menunjukkan bahwa konjugat HA-EGF masih tersisa di jaringan kulit perifer dekat area luka. Seperti yang dilaporkan di tempat lain, banyak protease dengan mudah menguraikan EGF di situs luka kulit. Spesies EGF-EGFR yang berukuran panjang pada permukaan sel sangat diperlukan untuk penyembuhan luka yang efektif. Dengan demikian, konjugat HA-EGF dengan waktu tinggal yang lama mungkin sangat berkontribusi pada penyembuhan luka kulit.

Berdasarkan literatur peran EGF dalam proses penyembuhan luka antara lain mengaktifkan fibroblas, sel en-

dotel vaskular, dan makrofag (Han, 2016), menstimulasi sel pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi dengan mengikat afinitas tinggi ke reseptor EGF (EGFR) pada permukaan sel (Han, 2016), menstimulasi proliferasi berbagai sel termasuk sel glial, fibroblast, dan sel yang berasal dari epitel yaitu keratinosit (Han, 2016), sasaran penyembuhan jaringan EGF yaitu mitogenik pada sebagian besar jaringan epitel, fibroblast, dan sel endotel (Dinh et al., 2015), EGF dapat memanggil sitoproteksi, mitogenesis, dan migrasi (Bodnar, 2013), dan EGF berperan dalam proses reepitelization (Werner & Grose, 2003).

PEMBAHASAN

Ketika terjadi luka, epidermis, dermis, jaringan subkutan, komponen vessels, dan sebagainya rusak dan hancur, reaksi fisiologis pertama terhadap hal ini disebut hemostasis (Han, 2016). Jaringan yang rusak menyebabkan cedera mikrovaskuler disertai perdarahan, vessels yang terluka dengan cepat berkontraksi, trombosit membentuk bekuan darah, faktor pertumbuhan yaitu PDGF, IGF-1, EGF, TGF- β yang terkandung di dalam alpha granules trombosit disekresikan dan menyebar dari luka ke jaringan sekitarnya untuk mengaktifkan fibroblas, sel endotel vaskular, dan makrofag (Han, 2016). Selama masa penyembuhan luka terjadi peningkatan cairan ke daerah dengan pemecahan gumpalan fibrin, permeabilitas meningkat dari pembuluh dan aktivasi sistem pelengkap, serta pelepasan sitokin yang meningkatkan proses perbaikan dengan meningkatkan proliferasi sel, migrasi, sintesis matriks, dan respon inflamasi (Meyers & Hudson, 2013).

Fibroblas merupakan jenis sel tunggal yang paling penting tidak hanya dalam fase proliferasi namun sepanjang keseluruhan proses penyembuhan luka (Han, 2016). Sel-sel seperti fibroblas, sel endotel vaskular, dan keratinosit terbentuk dan mulai mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan. Fibroblas mensekresikan IGF-1, bFGF, TGF- β , PDGF, KGF, dll (Han, 2016). Proses kompleks ini menggabungkan angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, pengendapan kolagen, epitelisasi dan retraksi luka yang terjadi secara bersamaan (Young & McNaught, 2011). Selama masa penyembuhan luka terjadi penurunan kekuatan tarik yang terkait dengan pembentukan kolagen tipe III oleh fibroblas, meningkatkan kebutuhan protein untuk faktor pertumbuhan dan faktor angiogenik, pembentukan matriks ekstraselular yang digunakan oleh jaringan granulasi untuk berpindah dari satu sisi luka ke sisi yang lain, epitelisasi, dan kontraksi luka (Meyers & Hudson, 2013).

EGF menstimulasi pertumbuhan sel, proliferasi, dan diferensiasi dengan mengikat afinitas tinggi ke reseptor EGF (EGFR) pada permukaan sel. Hal ini menstimulasi dimerisasi akibat ligan, mengaktifkan aktivitas protein tirosin kinase intrinsik reseptor (Han, 2016). Faktor sekresi utama yang bertanggung jawab atas efek dari sekresi stem cell pada proses penyembuhan luka, dimana tingkat ekspresi dari lima faktor pertumbuhan (bFGF, EGF, HGF, IGF-1, dan TGF- β) meningkat secara substansial. Secara khusus, peningkatan yang jelas dari tiga faktor yang paling menonjol (EGF, HGF, dan bFGF) pada stem cell secretome. Hasil ini menunjukkan bahwa EGF, HGF, dan bFGF mungkin bertanggung jawab atas percepatan penyembuhan luka sebagai komponen utama dari stem cell. Aktivasi pensinyalan PI3K / Akt atau FAK / ERK1 / 2 dan tingkat ekspresi EGF, HGF, dan bFGF saling terkait dalam mengatur proliferasi dan migrasi. Komponen utama dari secretome, EGF, HGF, dan bFGF dapat meniru efek dari stem cell yang tersembunyi pada percepatan proses penyembuhan luka (Park et al., 2018). Aktivitas tirosin kinase, memulai rekaman cascade transduksi yang menghasilkan berbagai perubahan biokimia didalam sel dimana terjadi peningkatan kadar kalsium intraseluler, peningkatan sintesis glikolisis dan protein, dan peningkatan ekspresi gen tertentu termasuk gen untuk EGFR yang akan mengarah pada sintesis DNA dan proliferasi sel (Han, 2016). Berdasarkan penelitian Kim et al., (2016) konjugat HA-EGF sangat berkontribusi pada penyembuhan luka kulit.

Ketika terjadi perdarahan lokal menyebabkan ekstrasvasasi trombosit dan pelepasan PDGF dan EGF. Mitogens ini merangsang ekspresi FGF7 pada fibroblas. Selain itu, neutrofil dan makrofag mensekresikan sitokin proinflamasi IL-1 dan TNF- β yang kemudian menyebabkan induksi lebih lanjut dari ekspresi FGF7 pada fibroblas. Akhirnya, IL-1 dan TGF- β yang berasal dari keratinosit juga merangsang ekspresi FGF7 pada fibroblas (Werner & Grose, 2003). EGF menstimulus proliferasi berbagai sel, termasuk sel glial, fibroblast, dan sel yang berasal dari epitel seperti keratinosit (Han, 2016). EGF adalah anggota pendiri keluarga protein EGF. Anggota keluarga protein ini memiliki karakteristik struktural dan fungsional yang sangat mirip. Selain EGF sendiri anggota keluarga lainnya termasuk Heparin-binding EGF-like factor (HB-EGF), Transforming growth factor- α (TGF- α), amphiregulin (AR), epiregulin (EPR), epigen, betacellulin (BTC), dan neuregulin-1 to 4 (NRG1-4). Urutan asam amino dari keluarga EGF mengandung 6 residu sistein yang membentuk

tiga ikatan disulfida intramolekuler. Pembentukan ikatan disulfida menghasilkan tiga loops struktural yang penting untuk mengikat afinitas tinggi antara anggota keluarga EGF dan reseptor permukaan selnya (Han, 2016). Kulit merupakan elemen penting dari kesehatan fisik dan mental, perawatan optimal harus diberikan pada luka yang berkelanjutan, sehingga daerah kulit yang rusak dipulihkan ke struktur dan bentuknya serupa dengan aslinya secepat mungkin (Han, 2016). Perawatan tradisional berperan penting dalam perawatan luka karena ampuh secara klinis, sederhana, dan terjangkau. Terapi ini merupakan alternative cost-effective untuk penyembuhan luka yang menyediakan berbagai efek terapeutik yang merangsang proses penyembuhan dan meningkatkan kualitas kulit baru (Pereira & Bartolo, 2013). Penelitian yang telah dilakukan Diaz, Torregrosa, Benítez, Mercado, & Fiorentino (2012) penggunaan complementary alternative medicine (CAM) berbasis tanaman (herbal dan buah-buahan) bahwa 65% dari pasien memiliki persepsi keseluruhan yang positif tentang kondisi mereka dan bahkan menunjukkan peningkatan kesehatan. Terapi komplementer sering digunakan antara lain madu (Haryanto et al., 2012; Mukai et al., 2015), minyak kelapa (Tarawan, Mantilidewi, Dhini, Radhiyanti, & Sutedia, 2017), daun sirih (Maryunis, 2017), dan buah naga merah (Tahir et al., 2017). Salah satu terapi komplementer yang direkomendasikan saat ini adalah buah naga merah. Kandungan zat aktif dalam buah naga merah antara lain antioksidan, dan komponennya antara lain β -amyrin (15.87%), stigmast-4-en-3-one (4.65%), dan β -sitosterol (2.46%) (Luo et al., 2014). Aktivitas antioksidan dari ekstrak kulit pitaya paling mungkin terjadi karena adanya polifenol. Buah naga merah mengandung betacyanins, flavonoid, dan phenolic (Tenore, Novellino, & Basile, 2012). Flavonoid dikategorikan menjadi flavonol, flavones, catechins, flavanones, anthocyanidins and isoflavonoids. Kelas flavonol antara lain quercetin, kaempferol, myricetin, dan fisetin (Sangeetha, Umamaheswari, Reddy, & Kalkura, 2016). Penelitian yang dilakukan Gopalakrishnan, Mahendra, Kumawat, Tandan, & Kumar (2016) pada hari ke 14 bagian dari kedua kelompok menunjukkan jaringan granulasi yang terbentuk dengan baik dengan deposisi kolagen dan epitelial superfisial. Kelompok perlakuan Quercetin menunjukkan lebih compact, dan deposisi kolagen biasa dan epitelial superfisial lengkap dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian yang telah dilakukan Kant, Jangir, Nigam, Kumar, & Sharma (2017) penyembuhan luka lebih baik pada kelompok yang diberi quercetin teruta-

ma pada 0.1 dan kelompok perlakuan quercetin 1.0% terbukti dengan pembentukan awal dan penumpahan keropeng (scab) pada kelompok ini. Evaluasi foto luka dari kelompok yang berbeda pada berbagai hari menunjukkan bahwa aplikasi dari 0.1% quercetin menyebabkan penutupan luka yang cepat, dibandingkan dengan perlakuan lain.

KESIMPULAN

EGF berperan penting dalam proses penyembuhan luka antara lain mengaktifkan fibroblas, makrofag, menstimulasi proliferasi berbagai sel termasuk sel glial, fibroblast, dan sel yang berasal dari epitel yaitu keratinosit, serta berperan dalam proses reepitelization. Berdasarkan review ini disarankan pemilihan dressing yang digunakan sebaiknya yang dapat mendukung EGF.

DAFTAR PUSTAKA

- Berlanga-acosta, J., Fernández-montequín, J., Valdés-pérez, C., Savigne-gutiérrez, W., Mendoza-mari, Y., García-ojalvo, A., ... Guillén-nieto, G. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Epidermal Growth Factor : Revisiting the Local Delivery Route for a Successful Outcome. *BioMed Research International*, 2017(1), 1–10.
- Black, J. M., & Hawks, J. H. (2014). *Keperawatan medikal bedah manajemen klinis untuk hasil yang diharapkan* (8th ed.). Singapore: Elsevier.
- Bodnar, R. J. (2013). Epidermal Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor : The Yin and Yang in the Treatment of Cutaneous Wounds and Cancer. *Wound Healing Society*, 2(1), 24–29. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0326>
- Chomiski, V., Gagnani, A., Bonucci, J., Correa, S. A. A., Noronha, S. M. R. De, & Ferreira, L. M. (2016). Keratinocyte growth factor and the expression of wound-healing-related genes in primary human keratinocytes from burn patients. *Wound Healing*, 31(8), 505–512. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160080000002 I>
- Diaz, L. A., Torregrosa, L., Benítez, L., Mercado, M., & Fiorentino, S. (2012). Plant-based Complementary and alternative medicine used by breast cancer patients at the Hospital Universitario San Ignacio in Bogotá, Colombia. *Plant-Based Complementary and Alternative Medicine*, 17(3), 291–302. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v17n3/v17n3a05.pdf>
- Dinh, T., Braunagel, S., & Rosenblum, B. I. (2015). Growth factors in wound healing. *Clinics in Po-*

- diatric Medicine and Surgery, 32(1), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.010>
- Dreifke, M. B., Jayasuriya, A. A., & Jayasuriya, A. C. (2015). Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science & Engineering C*, 48, 651–662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.068>
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). *Journal of Dental Research*, 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Han, S. (2016). *Innovations and advances in wound healing (second edi)*. Seoul, Republic of Korea (South Korea): Springer. Retrieved from https://books.google.co.id/books?id=IY-QCgAAQBAJ&pg=PR4&lpg=PR4&dq=Han+2016.+Innovations+and+advances+in+wound+healing+new+york&source=bl&ots=W-15HxJE-hK&sig=Qk_eumIniYjyn1P0YZ6zvMZbsA-0&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwi5kdvWs-7YA-hUJi5QKHVmqB3EQ6AEIPjAB#v=onepage&q=Han+2016.+Innovations+and+advances+in+wound+healing+new+york&cf=false
- Haryanto, H., Urai, T., Mukai, K., Gontijo-Filho, P. P., Suradi, S., Sugama, J., & Nakatani, T. (2012). Effectiveness of Indonesian honey on the acceleration of cutaneous wound healing: an experimental study in mice. *Wounds*, 24(4), 110–119. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25876247>
- Kaltalioglu, K., & Coskun-cevher, S. (2014). A bioactive molecule in a complex wound healing process: platelet-derived growth factor. *International Journal of Dermatology*, 1–6. <https://doi.org/10.1111/ijd.12731>
- Kim, H., Kong, W. H., Seong, K., Sung, D. K., Jeong, H., Kim, J. K., ... Hahn, S. K. (2016). Hyaluronate - Epidermal Growth Factor Conjugate for Skin Wound Healing and Regeneration. *Bio Macromolecules*. <https://doi.org/10.1021/acs.bio-mac.6b01216>
- Marti-Carvajal, Rojas-Reyes, Reveiz, Rodriguez-Malagon, & Cedeno-Taborda. (2010). Growth factors for treating diabetic foot ulcers (Protocol), (6).
- Maryunis. (2017). Efek Krim Topikal Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle* Linn) Terhadap Ekspresi Interleukin-1 β , Platelet-Derived Growth Factor-Aa, Dan Epitelisasi Pada Proses Penyembuhan Luka Tikus Dengan Model Perluasan Akut. Universitas
- hasanuddin.
- Meyers, L., & Hudson, S. L. (2013). *Wound Care: Getting to the Depth of the Tissue*. National Center of Continuing Education, 1–16. Retrieved from https://www.nursece.com/pdfs/720_Wound-Care.pdf
- Mukai, K., Koike, M., Nakamura, S., Kawaguchi, Y., Katagiri, F., Nojiri, S., ... Nakatani, T. (2015). Evaluation of the Effects of a Combination of Japanese Honey and Hydrocolloid Dressing on Cutaneous Wound Healing in Male Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/910605>
- Park, S., Kim, J., Jun, H., Roh, J. Y., Lee, H., & Hong, I. (2018). Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing. *Molecular Therapy*, 26(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.09.023>
- Pereira, R. F., & Bartolo, P. J. (2013). Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Wound Healing Society*, 0, 1–22. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506>
- Riskesdas. (2013). *RISET KESEHATAN DASAR*. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian kesehatan RI Tahun 2013.
- Shen, C., Sun, L., Zhu, N., & Qi, F. (2017). Kindlin-1 contributes to EGF-induced re-epithelialization in skin wound healing. *International Journal of Molecular Medicine*, 39, 949–959. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2911>
- Tahir, T., Bakri, S., Patellongi, I., Aman, M., Miskad, U. A., Maryunis, M., ... Hasriyani. (2017). Evaluation of Topical Red Dragon Fruit Extract Effect (*Hyllocereus Polyrhizus*) on Tissue Granulation and Epithelialization in Diabetes Mellitus (DM) and Non-DM Wistar Rats: Pre Eliminary Study. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*, 32(1), 309–320. Retrieved from <http://gssrr.org/index.php?journal=JournalOfBasicAndApplied>
- Tarawan, V. M., Mantilidewi, K. I., Dhini, I. M., Radhiyanti, P. T., & Sutedja, E. (2017). Coconut Shell Liquid Smoke Promotes Burn Wound Healing. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(3), 436–440. <https://doi.org/10.1177/2156587216674313>
- Tiaka, E. K., Papanas, N., Manolakis, A. C., & Georgiadis, G. S. (2012). Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An. *Perspectives in Vascular Surgery and En-*

- dovascular Therapy, 24(1), 37–44. <https://doi.org/10.1177/1531003512442093>
- Wang, L., Wu, X., Shi, T., & Lu, L. (2013). Epidermal Growth Factor (EGF) -induced Corneal Epithelial Wound Healing through Nuclear Factor kB Subtype-regulated CCCTC Binding Factor (CTCF) Activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(34), 24363–24371. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.458141>
- Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiology*, 83, 835–870. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2002>.
- Young, A., & McNaught, C.-E. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery*, 29(10), 475–479. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.06.011>