

Studi Komparatif Efektivitas Pemberian *Secretome Mesenchymal Stem Cell* Topikal vs Kombinasi Topikal-Intrakutan pada Ulkus Tropik pada Pasien Morbus Hansen

Fiona Valencia Setiawan^{1*}, Sukmawati Sukmawati², Linda Yulianti W², Novia Yudhitiara³, Gina Triana Sutedja³, Yohanes Firmansyah⁴

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

² Departemen Dermatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

³ Departemen Dermatologi, Rumah Sakit Umum Daerah KH Idham Chalid, Ciawi, Indonesia

⁴ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

LATAR BELAKANG

Morbus Hansen (kusta) merupakan penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Morbus Hansen tidak hanya berdampak pada aspek infeksi, tetapi juga memiliki konsekuensi jangka panjang berupa kecacatan neurologis permanen yang menjadi penyebab utama disabilitas terkait kusta di tingkat global. Kondisi ini menjadikan morbus Hansen bukan hanya penyakit infeksi, tetapi juga penyakit kronik yang berdampak luas terhadap kualitas hidup, produktivitas, serta beban sosial ekonomi pasien.^{1,2}

Morbus Hansen (kusta) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan distribusi kasus yang tidak merata, di mana secara global prevalensi kusta diperkirakan mencapai 16,9 kasus per satu juta penduduk dengan 143 negara melaporkan kasus baru pada tahun 2021, dan jumlah kasus baru secara global pada tahun 2022 tercatat sebanyak 174.087 kasus, meskipun menunjukkan penurunan 19,3% dibandingkan tahun 2013. Namun demikian, beban penyakit masih terkonsentrasi pada negara-negara endemik utama, terutama India, Brasil, dan Indonesia yang secara konsisten menjadi penyumbang terbesar kasus baru di dunia, termasuk dalam kelompok 23 negara prioritas global dengan beban tertinggi.³ Pada tingkat regional, kawasan Asia Tenggara menempati peringkat ketiga secara global dengan total sekitar 148.495 kasus menurut World Health Organization (WHO), menunjukkan bahwa wilayah ini masih menjadi salah satu pusat endemisitas kusta dengan tantangan besar dalam eliminasi, yang dipengaruhi oleh faktor sosial ekonomi, keterbatasan akses layanan kesehatan, serta keterlambatan diagnosis. Secara khusus, Indonesia masih menempati posisi ketiga tertinggi di dunia dengan sekitar 16.286 kasus, setelah India (145.485 kasus) dan Brasil (25.218 kasus).^{4,5}

Salah satu komplikasi tersering dan paling bermakna dari Morbus Hansen adalah terjadinya kerusakan saraf perifer yang progresif, yang menyebabkan hilangnya sensasi protektif, gangguan motorik, serta disfungsi otonom.⁶ Selain itu, ulkus tropik merupakan salah satu manifestasi klinis berat yang sering menjadi penyebab utama disabilitas pada pasien Morbus Hansen. Kondisi ini tidak hanya menyebabkan kerusakan jaringan lokal, tetapi juga berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup yang signifikan, keterbatasan mobilitas, stigma sosial, hingga peningkatan risiko amputasi pada kasus yang tidak tertangani dengan baik. Secara klinis, ulkus ini dikenal sulit sembuh karena melibatkan gangguan pada seluruh fase penyembuhan luka, termasuk fase inflamasi yang persisten, gangguan angiogenesis, serta penurunan kemampuan regenerasi jaringan.⁷⁻⁹

Berbagai pendekatan terapi telah digunakan untuk menangani ulkus tropik, mulai dari perawatan luka standar, debridement, kontrol infeksi, hingga penggunaan terapi adjuvan.

Namun, hasil klinis yang diperoleh masih belum optimal, terutama pada luka kronik dengan dasar neuropati.^{10,11} Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan berbasis *regenerative medicine* mulai dikembangkan, termasuk penggunaan secretome mesenchymal stem cell (MSC) yang mengandung berbagai faktor bioaktif seperti sitokin, *growth factor*, dan eksosom yang berperan dalam modulasi inflamasi, stimulasi angiogenesis, serta percepatan re-epitelisasi. Pemberian secara topikal telah menunjukkan potensi dalam memperbaiki luka kronik, sementara kombinasi dengan rute intrakutan secara teoritis dapat meningkatkan penetrasi dan efek biologis pada jaringan yang lebih dalam.^{12–14}

Namun demikian, hingga saat ini masih terbatas studi yang secara langsung membandingkan efektivitas pemberian secretome MSC secara topikal dengan kombinasi topikal-intrakutan pada ulkus tropik pasien morbus Hansen. Kesenjangan bukti ilmiah ini menjadi dasar penting untuk dilakukan penelitian lebih lanjut guna mengevaluasi pendekatan yang paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas pemberian secretome mesenchymal stem cell topikal versus kombinasi topikal-intrakutan pada ulkus tropik pasien morbus Hansen, dengan harapan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan terapi regeneratif berbasis bukti dalam manajemen luka kronik.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian dan Lokasi Studi

Penelitian ini merupakan uji klinis fase II dengan desain *open-label non-randomized controlled trial* yang bertujuan mengevaluasi efektivitas pemberian secretome turunan *human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUC-MSC) pada penyembuhan ulkus tropik akibat Morbus Hansen melalui pendekatan topikal maupun kombinasi topikal–intrakutan. Sebagai studi pendahuluan, jumlah sampel minimum yang direncanakan adalah 20 partisipan. Penelitian dilaksanakan secara multisenter di beberapa fasilitas pelayanan kesehatan, yaitu Klinik Sukma, Klinik Indra, Rumah Sakit Mayapada, Rumah Sakit Sitanala, serta Rumah Sakit Kusta Alverno di Singkawang.

Populasi dan Kriteria Subjek

Subjek penelitian direkrut secara konsekutif dari pasien dengan ulkus tropik akibat Morbus Hansen.

Kriteria inklusi:

- Usia 18–80 tahun
- Ulkus kronis derajat 2–3
- Tidak membaik setelah terapi standar minimal 1 bulan
- Kondisi umum stabil dan mampu mengikuti penelitian
- Bersedia berpartisipasi (informed consent)

Tidak ditetapkan batas minimal luas luka sebagai syarat inklusi.

Kriteria eksklusi:

- Anemia
- Kehamilan
- Penggunaan antikoagulan

- Hipertensi tidak terkontrol
- Gagal ginjal pada berbagai stadium
- Riwayat kelainan darah

Prosedur Skrining dan Evaluasi Awal

Sebelum intervensi, seluruh subjek menjalani evaluasi menyeluruh yang meliputi:

- Anamnesis komprehensif
- Edukasi terkait penelitian
- Pemeriksaan fisik lengkap (tanda vital hingga pemeriksaan head-to-toe)
- Pemeriksaan laboratorium, termasuk:
 - Gula darah puasa
 - Pemeriksaan urin lengkap

Tujuan tahap ini adalah memastikan keamanan pasien serta mendeteksi faktor risiko atau potensi efek samping selama dan setelah intervensi.

Isolasi dan Kultur hUC-MSC

Tali pusat manusia diperoleh dengan persetujuan donor. Jaringan dicuci menggunakan *phosphate-buffered saline* yang mengandung antibiotik-antimikotik untuk mencegah kontaminasi. Pembuluh darah tali pusat dihilangkan, kemudian jaringan Wharton's Jelly dipotong kecil dan ditanam dalam media kultur yang terdiri dari alpha-MEM yang disuplementasi 10% fetal bovine serum dan 1% antibiotik-antimikotik. Sel MSC bermigrasi keluar dari jaringan dan dikembangkan hingga mencapai jumlah yang cukup dalam waktu sekitar 21 hari.

Identifikasi dan Karakterisasi MSC

Karakterisasi MSC dilakukan melalui imunofenotiping menggunakan *flow cytometry*, sesuai kriteria International Society for Cell and Gene Therapy (ISCT).

Sel dinyatakan memenuhi karakteristik MSC apabila:

- Marker positif ($\geq 95\%$): CD73, CD90, CD105
- Marker negatif ($\leq 2\%$): CD14, CD19, CD45

Produksi Conditioned Medium (Secretome)

MSC dikultur hingga mencapai passage ke-6 (P6) dalam flask T175. Setelah mencapai konfluensi 70–80%, media kultur diganti dengan media basal tanpa suplemen. Selanjutnya, sel diinkubasi pada suhu 37°C dengan 5% CO₂ dalam kondisi hipoksia ($\pm 5\%$ O₂) selama ± 72 jam untuk merangsang sekresi faktor bioaktif. Conditioned medium kemudian dikumpulkan secara aseptik dan disimpan pada suhu –80°C untuk menjaga stabilitas protein.

Analisis Kandungan Secretome (COA)

Kandungan faktor bioaktif dianalisis menggunakan metode ELISA, meliputi:

- Prokolagen tipe I: ± 655.100 pg/mL
- VEGF: $\pm 21,42$ pg/mL
- bFGF: $\pm 34,64$ pg/mL

Analisis dilakukan sesuai protokol pabrikaan menggunakan pendekatan *four-parameter logistic curve fitting*.

Formulasi dan Preparasi Intervensi

Sediaan Topikal

Conditioned medium diformulasikan menjadi gel 10% dengan komposisi:

- 1 mL CM (100%)
- Basis gel: aloe vera (80%)
- Propolis (3%)
- Vitamin C (1%)
- Minyak zaitun (3%)
- Natrosol (5%)
- Katon (0,5%)

Produk telah melalui uji sesuai standar Good Laboratory Practice (GLP), berupa:

- Stabilitas
- Sterilitas
- Kontaminasi bakteri
- Endotoksin

Variabel dan Outcome Penelitian

Variabel independen:

- Rute pemberian secretome (topikal vs kombinasi)

Variabel dependen:

- Penyembuhan luka
- Efek samping terapi

Outcome Primer

Penyembuhan luka dinilai berdasarkan:

- Pertumbuhan jaringan granulasi
- Penurunan edema
- Penurunan eritema
- Perubahan ukuran luka (panjang, lebar, luas)

Pengukuran dilakukan menggunakan:

- Penggaris standar
- Dokumentasi foto digital dengan skala referensi

Outcome Sekunder (Keamanan)

Efek samping diklasifikasikan sebagai:

1. Efek lokal: inflamasi, hematoma, perburukan luka
2. Efek sistemik: sesuai kriteria CTCAE v4.0

Efek samping berat didefinisikan sebagai kondisi yang memerlukan rawat inap, menyebabkan disabilitas menetap, atau kematian.

Protokol Intervensi dan Prosedur Penelitian

Subjek penelitian dibagi ke dalam dua kelompok intervensi, yaitu kelompok topikal dan kelompok kombinasi. Seluruh prosedur dilakukan dalam kondisi aseptik dengan standar tindakan klinis.

1. Kelompok Topikal

Subjek pada kelompok ini menerima:

- Aplikasi gel berbasis CM-WJMSCs pada area luka
- Diberikan dua kali sehari (pagi dan malam)
- Durasi aplikasi berlangsung selama 14 hari berturut-turut

Aplikasi dilakukan secara merata pada seluruh permukaan luka setelah pembersihan standar, kemudian dibiarkan hingga terserap tanpa penutupan khusus kecuali diperlukan secara klinis.

2. Kelompok Kombinasi (Topikal + Intrakutan)

Subjek pada kelompok ini menerima terapi kombinasi sebagai berikut:

a. Terapi Topikal

- Aplikasi gel CM-WJMSCs
- Frekuensi: dua kali sehari
- Durasi: selama 14 hari

b. Injeksi Intrakutan CM-WJMSCs

- Sediaan: *Conditioned Medium Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells (CM-WJMSCs)*
- Dosis: 0,1 cc per 1 cm² area luka
- Rute: intrakutan
- Alat injeksi: flexpen device
- Teknik: injeksi dilakukan secara multipoint pada jaringan sekitar dan dasar luka untuk memastikan distribusi homogen
- Frekuensi pemberian: setiap 2 minggu
- Total pemberian dalam studi 1 bulan: 2 kali injeksi
 - Hari 0 (baseline/intervensi awal)
 - Minggu ke-2

Protokol Follow-up dan Monitoring

Seluruh subjek menjalani evaluasi terstandar pada waktu berikut:

- *Baseline/ Follow-up 0* (Hari 0, sebelum intervensi)
 - Dokumentasi klinis luka
 - Pengukuran panjang, lebar, dan luas luka
 - Foto digital standar dengan skala referensi
- *Follow-up 1* (Minggu ke-2 / Hari ke-14)
 - Evaluasi respons terhadap terapi
 - Pengukuran ulang dimensi luka
 - Dokumentasi fotografi serial
 - Pemberian injeksi intrakutan kedua pada kelompok kombinasi
- *Follow-up 2* (Minggu ke-4 / Hari ke-28)
 - Evaluasi akhir penyembuhan luka

- Pengukuran ulang seluruh parameter luka
- Dokumentasi fotografi final

Monitoring Keamanan Selama Intervensi

- Subjek diberikan akses komunikasi langsung dengan peneliti selama periode intervensi
- Setiap efek samping dicatat segera setelah pelaporan
- Efek samping dinilai berdasarkan CTCAE v4.0
- Observasi mencakup reaksi lokal (eritema, nyeri, edema, inflamasi) maupun efek sistemik

Analisis Statistik

Seluruh analisis dilakukan berdasarkan prinsip *intention-to-treat*. Uji normalitas data numerik dilakukan menggunakan uji Shapiro–Wilk untuk menentukan distribusi data. Mengingat variabel utama berupa dimensi luka (panjang, lebar, dan luas) diukur secara longitudinal pada beberapa titik waktu, analisis utama menggunakan *generalized linear model* (GLM) repeated measures untuk mengevaluasi efek waktu, efek kelompok intervensi (topikal vs kombinasi injeksi + topikal), serta interaksi keduanya, disertai analisis multivariat (*multivariate analysis of variance*/MANOVA) untuk menilai pengaruh intervensi secara simultan terhadap keseluruhan parameter luka. Analisis dalam kelompok (*within-subject*) dilakukan menggunakan *paired t-test* untuk data berdistribusi normal dengan uji *post hoc paired t-test* antar waktu pengamatan, sedangkan pada data yang tidak memenuhi asumsi normalitas digunakan uji *Wilcoxon Signed Ranks Test*. Analisis *between-subjects effects* digunakan untuk mengevaluasi perbedaan antar kelompok pada masing-masing parameter secara terpisah. Seluruh hasil dilaporkan dalam bentuk nilai F dan p-value dengan tingkat kemaknaan statistik ditetapkan pada $p < 0,05$.

Pertimbangan Etik

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Tarumanagara melalui Institute of Research and Community Engagement (nomor registrasi: PPZ20192072 dan surat nomor: 1007-Int-KLPPM/Untar/VI/2020), serta terdaftar dalam ClinicalTrials.gov dengan nomor identifikasi NCT04134676. Seluruh partisipan juga telah memberikan informed consent sebelum partisipasi. Pelaksanaan penelitian ini dinyatakan telah sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian medis sebagaimana tercantum dalam Deklarasi Helsinki, sehingga menjamin perlindungan hak, keselamatan, dan kesejahteraan subjek penelitian.

HASIL PENELITIAN

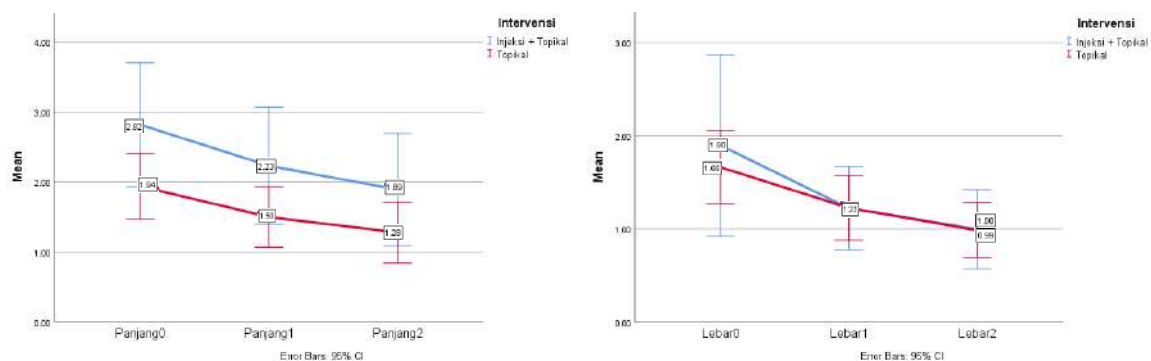
Karakteristik dasar menunjukkan bahwa populasi penelitian terdiri dari 60 responden dengan rerata usia $58,2 \pm 11,34$ tahun (median 56; rentang 35–89), didominasi oleh laki-laki (66,7%). Rerata berat badan dan tinggi badan masing-masing adalah $58,06 \pm 7,52$ kg dan $160,21 \pm 8,88$ cm. Evaluasi longitudinal terhadap dimensi luka memperlihatkan tren penurunan yang konsisten pada seluruh parameter, di mana rerata panjang luka berkurang dari $2,29 \pm 1,74$ pada follow-up 0 menjadi $1,79 \pm 1,62$ dan $1,53 \pm 1,57$ pada follow-up 1 dan 2. Penurunan serupa juga

diamati pada lebar luka ($1,75 \pm 1,69$ menjadi $1,22 \pm 1,03$ dan $0,99 \pm 0,92$) serta luas luka ($6,17 \pm 14,52$ menjadi $3,47 \pm 6,10$ dan $2,65 \pm 5,56$). Dari aspek klinis, ditemukan bahwa 50% responden memiliki pus dan 70% menunjukkan eritema, sementara hiperpigmentasi dan krusta masing-masing terdapat pada 28,3% dan 45% responden, dengan erosi yang relatif jarang (1,7%). Sebagian besar luka berada dalam kondisi lembap (88,3%) dan menunjukkan pembentukan jaringan granulasi (93,3%), tanpa ditemukannya edema. Secara keseluruhan, profil ini mencerminkan kondisi luka yang didominasi fase proliferasif penyembuhan, ditandai dengan perbaikan dimensi luka yang progresif serta dominasi proses regeneratif dibandingkan inflamasi akut.

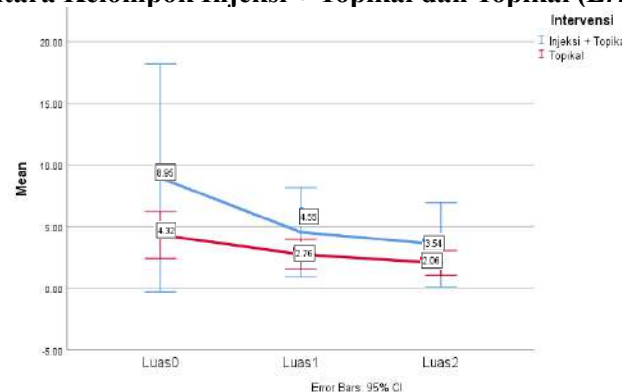
Tabel 1. Karakteristik Responden

Parameter	N (%)	Mean (SD)	Med (Min-Max)
Usia	60 (100)	58.2 (11.34)	56 (35 – 89)
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	40 (66.7)		
• Perempuan	20 (33.3)		
Berat Badan		58.06 (7.52)	56.5 (43 – 75)
Tinggi Badan		160.21 (8.88)	160 (140 – 175)
Dimensi Luka <i>Follow Up-0</i>			
• Panjang Luka		2.29 (1.74)	2.0 (0.5 – 9.0)
• Lebar Luka		1.75 (1.69)	1.1 (0.3 – 12.0)
• Luas Luka		6.17 (14.52)	2.1 (0.25 – 108.0)
Dimensi Luka <i>Follow Up-1</i>			
• Panjang Luka		1.79 (1.62)	1.45 (0 – 8.50)
• Lebar Luka		1.22 (1.03)	1.0 (0 – 4.70)
• Luas Luka		3.47 (6.10)	1.0 (0 – 38.25)
Dimensi Luka <i>Follow Up-2</i>			
• Panjang Luka		1.53 (1.57)	1.05 (0 – 9.50)
• Lebar Luka		0.99 (0.92)	0.65 (0 – 4.50)
• Luas Luka		2.65 (5.56)	2.1 (0 – 38.25)
Pus			
• Ya	30 (50)		
• Tidak	30 (50)		
Eritema			
• Ya	42 (70)		
• Tidak	18 (30)		
Hiperpigmentasi			
• Ya	17 (28.3)		
• Tidak	43 (71.7)		
Krusta			
• Ya	27 (45)		
• Tidak	33 (55)		
Erosi			
• Ya	1 (1.7)		
• Tidak	59 (98.3)		
Kelembapan			
• Ya	53 (88.3)		
• Tidak	7 (11.7)		
Edema			
• Ya	0 (0)		
• Tidak	60 (100)		
Granulasi			
• Ya	56 (93.3)		
• Tidak	4 (6.7)		

Pada Gambar 1, rerata panjang luka pada kelompok injeksi + topikal menurun secara bertahap dari 2,82 pada *follow-up* 0 menjadi 2,23 pada *follow-up* 1 dan 1,89 pada *follow-up* 2, sedangkan pada kelompok topikal terjadi penurunan dari 1,94 menjadi 1,50 dan 1,28. Pola serupa terlihat pada lebar luka, di mana kelompok injeksi + topikal mengalami penurunan dari 1,90 menjadi 1,22 dan 1,00, sementara kelompok topikal menurun dari 1,66 menjadi 1,22 dan 0,99. Pada Gambar 2, luas luka pada kelompok injeksi + topikal juga menunjukkan reduksi yang lebih besar, yaitu dari 8,95 pada *follow-up* 0 menjadi 4,55 dan 3,54 pada *follow-up* 2, dibandingkan dengan kelompok topikal yang menurun dari 4,32 menjadi 2,76 dan 2,06. Secara keseluruhan, kedua kelompok menunjukkan tren perbaikan luka yang konsisten secara waktu, namun kelompok kombinasi injeksi + topikal memperlihatkan derajat penurunan absolut yang lebih besar pada seluruh parameter.



Gambar 1. Perbandingan Rerata Panjang (Kiri) dan Lebar (Kanan) Luka pada Follow-up 0, 1, dan 2 antara Kelompok Injeksi + Topikal dan Topikal (Error Bars: 95% CI)

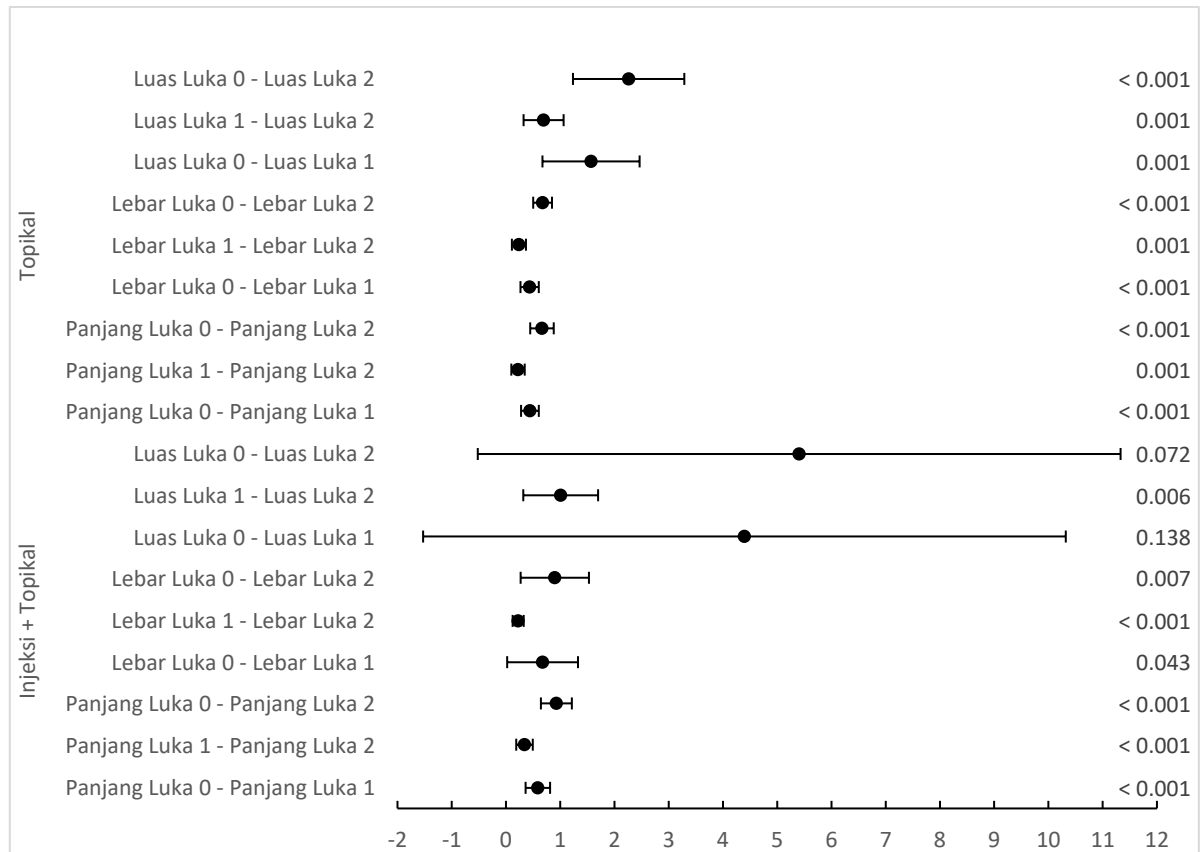


Gambar 2. Perbandingan Rerata Luas Luka pada Follow-up 0, 1, dan 2 antara Kelompok Injeksi + Topikal dan Topikal (Error Bars: 95% CI)

Analisis *post hoc paired t-test* pada Gambar 3 menunjukkan bahwa pada kelompok topikal seluruh perbandingan antar waktu pengamatan pada dimensi luka (panjang, lebar, dan luas) mengalami penurunan yang bermakna secara statistik, dengan seluruh nilai $p \leq 0,001$. Secara spesifik, perbandingan luas luka menunjukkan perbedaan signifikan baik antara *follow-up* 0–2 ($p < 0,001$), 1–2 ($p = 0,001$), maupun 0–1 ($p = 0,001$), yang konsisten dengan penurunan progresif ukuran luka. Pola serupa juga terlihat pada parameter panjang dan lebar luka, di mana seluruh perbandingan antar waktu menunjukkan signifikansi tinggi ($p < 0,001$ hingga $p = 0,001$), dengan interval kepercayaan yang relatif sempit dan tidak melintasi garis nol, menandakan konsistensi efek terapi.

Sebaliknya, pada kelompok kombinasi injeksi + topikal, meskipun sebagian besar parameter juga menunjukkan penurunan yang bermakna, terdapat variasi signifikansi yang lebih heterogen. Pada luas luka, hanya perbandingan *follow-up* 1–2 yang signifikan ($p = 0,006$),

sedangkan perbandingan 0–2 ($p=0,072$) dan 0–1 ($p=0,138$) tidak mencapai signifikansi statistik, disertai interval kepercayaan yang lebar dan melintasi nol, mengindikasikan variabilitas respons yang tinggi. Pada parameter lebar luka, seluruh perbandingan menunjukkan signifikansi ($p=0,007$; $p<0,001$; $p=0,043$), sementara pada panjang luka seluruh perbandingan antar waktu juga signifikan kuat (seluruhnya $p<0,001$). (Gambar 3)



Gambar 3. Forest Plot Analisis Post Hoc Perbandingan Berpasangan (Paired t-test) Dimensi Luka antar Waktu Pengamatan

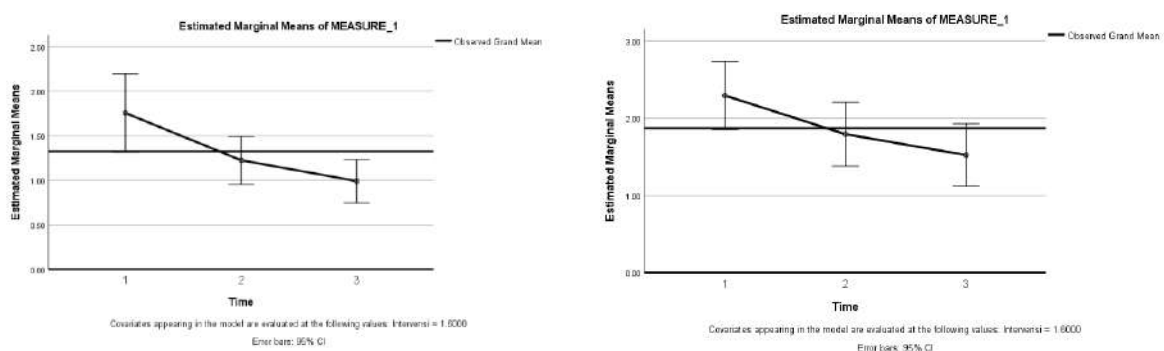
Berdasarkan Tabel 2, analisis multivariat menunjukkan bahwa intervensi memberikan efek yang signifikan secara keseluruhan terhadap dimensi luka, meliputi panjang ($F=40,805$; $p<0,001$), lebar ($F=28,695$; $p<0,001$), dan luas luka ($F=13,954$; $p<0,001$), yang mencerminkan adanya respons terapeutik yang terintegrasi terhadap proses penyembuhan jaringan. Sebaliknya, pada analisis *Tests of Between-Subjects Effects*, tidak ditemukan signifikansi statistik pada masing-masing parameter secara individual, yaitu panjang luka ($F=3,11$; $p=0,083$), lebar luka ($F=0,06$; $p=0,796$), dan luas luka ($F=1,35$; $p=0,249$). Diskrepansi ini mengindikasikan bahwa efek intervensi kombinasi injeksi dan topikal lebih menonjol dalam memodulasi dinamika penyembuhan luka secara global, yang melibatkan interaksi kompleks antar dimensi morfologis luka, dibandingkan memberikan efek yang terisolasi pada satu parameter tertentu. Dengan demikian, pendekatan kombinasi tersebut berpotensi memberikan manfaat klinis yang lebih komprehensif dalam mempercepat resolusi luka melalui mekanisme yang bersifat sinergistik. (Tabel 2)

Tabel 2. Analisa Pengaruh Intervensi terhadap Dimensi Luka (Tests of Between-Subjects Effects)

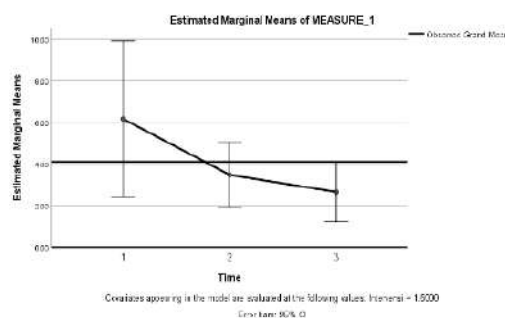
Multivariate Test				
Effect	Value	F	p-value	Partial Eta Squared
Intervensi * Panjang Luka	0.589	40.805	0.000	0.589

Intervensi * Lebar Luka		0.503	28.695	0.000	0.503
Intervensi * Luas Luka		0.329	13.954	0.000	0.329
Tests of Between-Subjects Effects					
Source	Type III Sum of Squares	Mean Square	F	p-value	Partial Eta Squared
Intercept	144.22	144.22	18.90	< 0.001	0.246
Panjang Luka	23.79	23.79	3.11	0.083	0.051
Error	442.53	7.63			
Intercept	32.48	31.48	7.87	0.007	0.120
Lebar Luka	0.27	0.27	0.06	0.796	0.001
Error	239.17	4.12			
Intercept	1067.52	1067.52	4.81	0.032	0.077
Luas Luka	300.09	300.09	1.35	0.249	0.023
Error	12851.08	221.57			

Berdasarkan analisis *repeated measures*, estimasi *marginal means* menunjukkan adanya penurunan yang konsisten pada seluruh parameter dimensi luka sepanjang waktu pengamatan. Rerata marginal panjang luka menurun secara bertahap dari waktu ke-1 hingga waktu ke-3, disertai penyempitan interval kepercayaan yang mengindikasikan konsistensi respons terapi. Pola serupa juga terlihat pada lebar luka, di mana terjadi penurunan progresif yang mencerminkan perbaikan morfologi luka secara longitudinal setelah dilakukan penyesuaian terhadap kovariat. Pada parameter luas luka, penurunan rerata marginal tampak lebih nyata, meskipun dengan variabilitas yang relatif lebih besar pada waktu awal, yang kemudian berangsur menurun seiring waktu. (Gambar 4 dan 5)



Gambar 4. Estimated Marginal Means Panjang (Kiri) dan Lebar (Kanan) Luka berdasarkan analisis *Repeated Measures* pada Follow-up 0, 1, dan 2 antara Kelompok Injeksi + Topikal dan Topikal



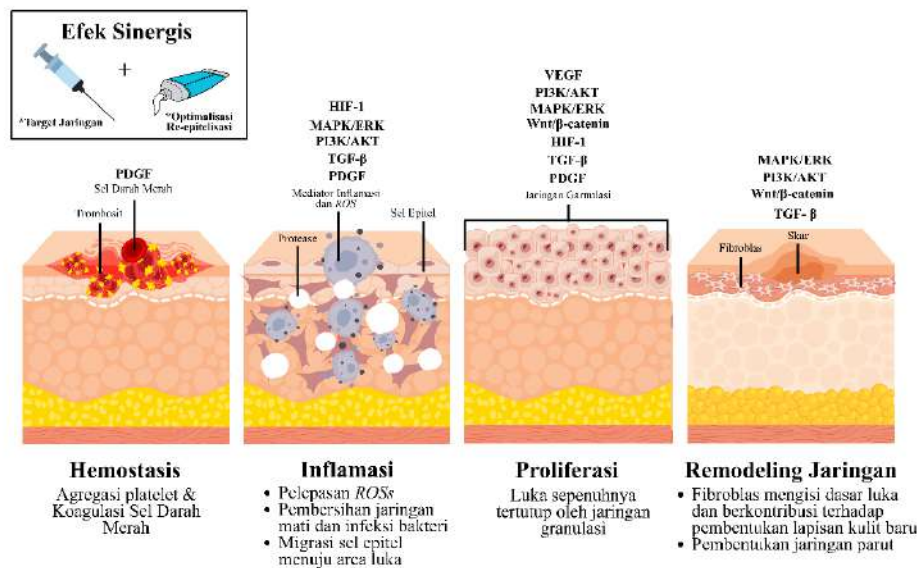
Gambar 5. Estimated Marginal Means Luas Luka berdasarkan analisis *Repeated Measures* pada Follow-up 0, 1, dan 2 antara Kelompok Injeksi + Topikal dan Topikal

DISKUSI

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa intervensi yang diberikan berkontribusi signifikan terhadap perbaikan proses penyembuhan luka, terutama ketika dievaluasi melalui pendekatan longitudinal dan multivariat. Secara deskriptif, seluruh parameter dimensi luka, yakni panjang, lebar, dan luas, mengalami penurunan yang konsisten dari *follow-up* 0 hingga *follow-up* 2 pada kedua kelompok, mencerminkan progresi penyembuhan yang berkelanjutan. Hasil ini selaras dengan analisis *repeated measures*, di mana *estimated marginal means* memperlihatkan tren penurunan yang stabil setelah penyesuaian terhadap kovariat, sehingga mengindikasikan bahwa efek perbaikan yang diamati tidak semata-mata dipengaruhi oleh variabilitas individu, melainkan berkaitan dengan efek intervensi.

Kelompok kombinasi injeksi dan topikal menunjukkan penurunan absolut yang lebih besar dibandingkan kelompok topikal saja pada seluruh parameter luka, yang dapat disebabkan oleh efek sinergistik antar modalitas terapi. Secara biologis, efek ini dapat dijelaskan melalui peningkatan ketersediaan lokal mediator bioaktif seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), serta *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang berperan dalam memperkuat migrasi sel, angiogenesis, dan deposisi matriks ekstraseluler. Intervensi injeksi memungkinkan penghantaran mediator secara lebih langsung ke jaringan target, sementara terapi topikal mempertahankan kondisi yang optimal untuk re-epitelisasi, sehingga keduanya bekerja secara komplementer.¹⁵⁻¹⁷

Pada tingkat molekuler, aktivasi jalur transduksi sinyal seperti PI3K/Akt dan MAPK/ERK berkontribusi dalam meningkatkan proliferasi dan migrasi sel serta menghambat apoptosis, yang secara keseluruhan mempercepat regenerasi jaringan.¹⁸⁻²⁰ Mekanisme ini sejalan dengan tinjauan oleh Bonnici et al. yang menegaskan bahwa jalur PI3K/Akt merupakan salah satu regulator kunci dalam penyembuhan luka melalui modulasi respons inflamasi, proliferasi seluler, dan remodeling jaringan. Selain itu, interaksi lintas jalur dengan sistem sinyal lain seperti TGF- β , Wnt/ β -catenin, dan HIF-1 turut memperkuat koordinasi respons biologis terhadap cedera jaringan, sehingga mempertegas bahwa aktivasi jalur-jalur ini tidak hanya bersifat parsial, melainkan terintegrasi dalam mengoptimalkan proses penyembuhan luka, khususnya pada kondisi dengan disregulasi kronis.²¹ (Gambar 6)



*Conditioned Medium Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells

Gambar 6. Efek Sinergis dan Mekanisme Molekuler dalam Proses Penyembuhan Luka oleh *Conditioned Medium Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells*

Namun demikian, analisis *post hoc paired* mengungkapkan adanya heterogenitas respons yang lebih tinggi pada kelompok kombinasi, khususnya pada parameter luas luka, di mana tidak seluruh perbandingan antar waktu mencapai signifikansi statistik. Variabilitas ini kemungkinan mencerminkan perbedaan respons biologis individual, termasuk faktor seperti status vaskularisasi jaringan, kondisi metabolik, serta derajat stres oksidatif. Secara biomolekular, peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang tidak terkontrol dapat mengganggu sintesis kolagen dan memperpanjang aktivasi jalur inflamasi, sehingga memperlambat kontraksi luka.²²

Hasil ini sejalan dengan Penelitian Jain et al. (2025) yang menunjukkan bahwa ROS memiliki peran dualistik dalam penyembuhan luka, di mana peningkatan moderat pada fase awal bersifat protektif melalui peningkatan aktivitas fagositik, namun produksi ROS yang berlebihan pada fase lanjut justru memicu stres oksidatif, menurunkan aktivitas enzim antioksidan, serta menyebabkan ketidakseimbangan redoks. Kondisi ini berkontribusi terhadap disfungsi makrofag, peningkatan aktivitas *matrix metalloproteinases* (MMPs), serta degradasi matriks ekstraseluler yang berlebihan, yang pada akhirnya menghambat proses kontraksi luka dan memperlambat penyembuhan secara keseluruhan.²³

Analisis multivariat memperlihatkan bahwa intervensi memberikan efek yang signifikan terhadap dimensi luka secara simultan, sementara analisis *between-subjects* tidak menunjukkan signifikansi pada masing-masing parameter secara terpisah. Perbedaan ini menegaskan bahwa penyembuhan luka merupakan proses yang multidimensional dan terintegrasi, sehingga pendekatan univariat berpotensi kurang sensitif dalam menangkap efek terapi secara keseluruhan. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa kombinasi terapi injeksi dan topikal berpotensi memberikan manfaat terapeutik yang lebih

komprehensif dibandingkan terapi topikal saja, khususnya dalam mempercepat perbaikan dimensi luka melalui modulasi multi-level, mulai dari mikroenvironment hingga regulasi molekuler.²⁴⁻²⁶

Selain itu, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Pertama, ukuran sampel yang relatif terbatas dapat mengurangi kekuatan statistik, terutama dalam mendeteksi perbedaan antar kelompok pada analisis univariat. Kedua, adanya variabilitas karakteristik luka awal dan respons individu terhadap terapi berpotensi memengaruhi hasil, meskipun telah dilakukan penyesuaian melalui analisis multivariat dan *repeated measures*. Ketiga, durasi follow-up yang relatif singkat membatasi evaluasi terhadap luaran jangka panjang, termasuk kualitas jaringan parut dan rekurensi luka. Selain itu, penelitian ini belum mengevaluasi parameter biologis atau molekuler yang dapat menjelaskan mekanisme kerja intervensi secara lebih mendalam.

KESIMPULAN

tervensi kombinasi injeksi dan topikal menunjukkan potensi efektivitas yang lebih tinggi dalam mempercepat perbaikan dimensi luka secara komprehensif dibandingkan terapi topikal saja, terutama ketika dievaluasi secara simultan melalui pendekatan multivariat dan longitudinal. Meskipun demikian, variabilitas respons dan keterbatasan signifikansi pada analisis univariat menekankan perlunya interpretasi yang hati-hati. Studi lanjutan dengan desain yang lebih kuat, ukuran sampel yang lebih besar, serta integrasi parameter klinis dan biologis diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini dan memperkuat implementasinya dalam praktik klinis berbasis bukti.

REFERENSI

1. Wang N, Liu H, Zhang F. A Lepromatous Leprosy Patient with Permanent Disability. Am Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2015 Nov 4;93(5):896–8. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/93/5/article-p896.xml>
2. Nanjan Chandran SL, Tiwari A, Lustosa AA, Demir B, Bowers B, Albuquerque RGR, et al. Revised estimates of leprosy disability weights for assessing the global burden of disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. Adams LB, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2021 Mar 2;15(3):e0009209. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009209>
3. Benlamkadam S, Errahmany A, Raymond K, Chraa M, Kissani N. Hansen's Disease: A Practical Update on a Neglected Globally Significant Infection. Cureus [Internet]. 2024 Apr 1; Available from: <https://www.cureus.com/articles/242197-hansens-disease-a-practical-update-on-a-neglected-globally-significant-infection>
4. Effendy DS, Jamal TM, Lakawa SR. Review article Risk Factors Analysis of Leprosy Incidence in Coastal Areas : A Review. J Heal Sci Pharm [Internet]. 2025;2(1):112–24. Available from: <https://stikbar.org/ycabpublisher/index.php/jhsp/article/view/1179>
5. Pertiwi ANAM, Syahrul F. Risk Factors for Leprosy: a Systematic Review. Indones J Public Heal. 2024;19(3):575–89.
6. Granger DL, Rosado-Santos H, Lo TS, Florell SR, Shimwella RAT. Functional Impairment of Skin Appendages Due to Peripheral Nerve Involvement by Mycobacterium leprae. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 1;7(10). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofaa419/5904993>
7. Reinart LM, Forsetlund L, Lehman LF, Brurberg KG. Interventions for ulceration and

- other skin changes caused by nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Jul 31;2019(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012235.pub2>
8. Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, Misakyan Y, Gargaloyan A, Gonzalez E, et al. Diabetic Foot Ulcers: Pathophysiology, Immune Dysregulation, and Emerging Therapeutic Strategies. *Biomedicines* [Internet]. 2025 Apr 29;13(5):1076. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/5/1076>
 9. Rai V, Moellmer R, Agrawal DK. Stem Cells and Angiogenesis: Implications and Limitations in Enhancing Chronic Diabetic Foot Ulcer Healing. *Cells* [Internet]. 2022 Jul 25;11(15):2287. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/15/2287>
 10. Puri V, Venkateshwaran N, Khare N. Trophic ulcers-Practical management guidelines. *Indian J Plast Surg* [Internet]. 2012 May 27;45(02):340–51. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/0970-0358.101317>
 11. Huelsboemer L, Knoedler L, Kochen A, Yu CT, Hosseini H, Hollmann KS, et al. Cellular therapeutics and immunotherapies in wound healing – on the pulse of time? *Mil Med Res* [Internet]. 2024 Apr 18;11(1):23. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-024-00528-5>
 12. Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2022 Jan 24;13(1):24. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-021-02697-9>
 13. Li S, Li Y, Zhu K, He W, Guo X, Wang T, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells: Potential applications in wound healing. *Life Sci* [Internet]. 2024 Nov;357:123066. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320524006568>
 14. Napit IB, Shrestha D, Choudhury S, Gkini E, Ilozumba O, Gill P, et al. A randomised Trial of Autologous Blood products, leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF), to promote ulcer healing in LEprosy: The TABLE trial. Adams LB, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2024 May 2;18(5):e0012088. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0012088>
 15. Ito R, Morimoto N, Suzuki S. Controlled Release of Concentrated Platelet Lysate Enhances Wound Healing. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2013 Oct;132:58. Available from: <http://journals.lww.com/00006534-201310001-00067>
 16. D'amico R, Bicker P, Uccelli A, Hubbell J, Gürke L, Wolff T, et al. Co-Delivery of Recombinant Super-Affinity VEGF and PDGF-BB Accelerates Diabetic Wound Healing by Improving Angiogenesis, Arteriogenesis and Blood Flow. *Br J Surg* [Internet]. 2024 May 16;111(Supplement_3). Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/doi/10.1093/bjs/znae118.009/7674283>
 17. Putri AC, Soedjana H, Hasibuan L, Sundoro A, Septrina R, Sisca F. The Effect of Platelet Rich Plasma on Wound Healing in Pressure Ulcer Patient Grade <scp>III</scp> and <scp>IV</scp>. *Int Wound J* [Internet]. 2025 Jul 16;22(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.70458>
 18. Zhong S, Bai Z, Wu J, Wu M, Zhang R jian zhi, Lai R, et al. Static Magnetic Field Accelerates Wound Healing by Activation PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Curr Med Chem* [Internet]. 2025 Jul 28;32. Available from: <https://www.eurekaselect.com/243993/article>
 19. Liu C, Wu X, Vulugundam G, Gokulnath P, Li G, Xiao J. Exercise Promotes Tissue Regeneration: Mechanisms Involved and Therapeutic Scope. *Sport Med - Open* [Internet]. 2023 May 6;9(1):27. Available from: <https://sportsmedicine-open.springeropen.com/articles/10.1186/s40798-023-00573-9>

20. Tomasso A, Koopmans T, Lijnzaad P, Bartscherer K, Seifert AW. An ERK-dependent molecular switch antagonizes fibrosis and promotes regeneration in spiny mice (*Acomys*). *Sci Adv* [Internet]. 2023 Apr 28;9(17). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adf2331>
21. Bonnici L, Suleiman S, Schembri-Wismayer P, Cassar A. Targeting Signalling Pathways in Chronic Wound Healing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Dec 19;25(1):50. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/50>
22. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J* [Internet]. 2017 Feb 21;14(1):89–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.12557>
23. Jain A, Kolipaka T, Pandey G, Priyadarshinee A, Puri N, Shinde S, et al. Innovative Approaches to Diabetic Wound Healing: Focusing on ROS and Redox Signals. *Mol Pharm* [Internet]. 2025 Oct 6;22(10):5738–66. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5c00491>
24. Benito-Martínez S, Pérez-Köhler B, Rodríguez M, Izco JM, Recalde JI, Pascual G. Wound Healing Modulation through the Local Application of Powder Collagen-Derived Treatments in an Excisional Cutaneous Murine Model. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Apr 21;10(5):960. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/5/960>
25. Tang D, Lin Q, Li PW, Wang S, Xu K, Huang YS, et al. FG-4592 combined with PRP significantly accelerates the healing of refractory diabetic wounds by upregulating HIF-1 α . *Sci Rep* [Internet]. 2025 Apr 24;15(1):14292. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-99356-3>
26. Oliveira A, Simões S, Ascenso A, Reis CP. Therapeutic advances in wound healing. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2022 Jan 2;33(1):2–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2020.1730296>

STUDI KOMPARATIF EFEKTIVITAS PEMBERIAN
SECRETOME MESENCHYMAL STEM CELL TOPIKAL
VS KOMBINASI TOPIKAL-INTRAKUTAN
PADA ULKUS TROPIK PADA PASIEN MORBUS HANSEN

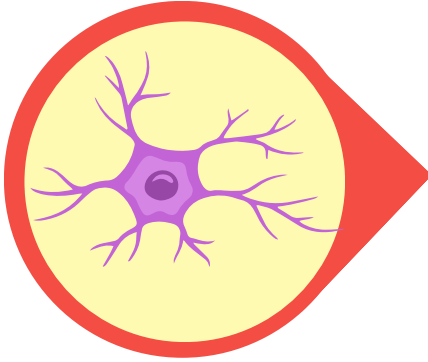
Fiona Valencia Setiawan, Bryan Anna Wijaya, Yohanes Firmansyah, Novia Yudhitiara, Gina Triana Sutedja, Linda Yulianti W, Sukmawati Tansil Tan

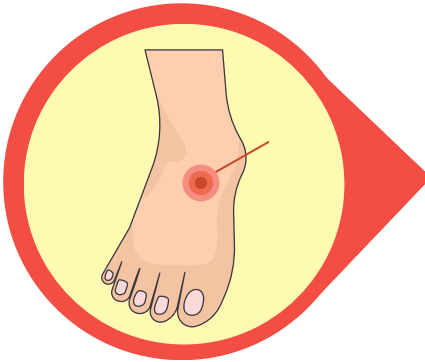
Latar Belakang

**148.495** Kasus Kusta
Asia Tenggara masih menjadi wilayah endemis utama menurut WHO (2018).

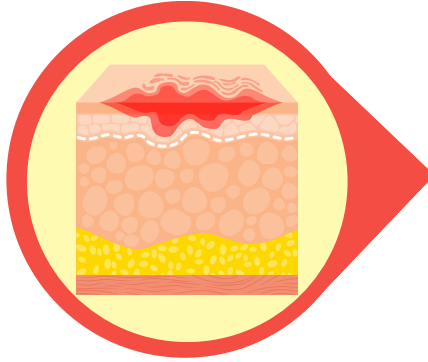
**INDONESIA**
peringkat **3**
kasus kusta tertinggi di dunia (WHO, 2022)

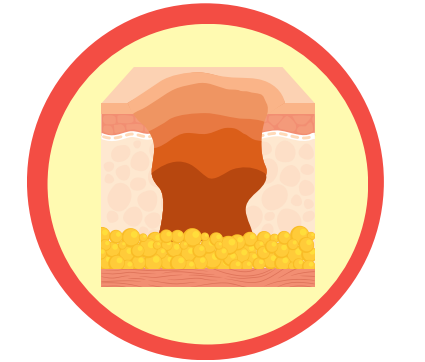
Secretome Mesenchymal Stem Cell (MSC) yang mengandung berbagai faktor bioaktif seperti sitokin, growth factor, dan eksosom yang berperan dalam modulasi inflamasi, stimulasi angiogenesis, serta percepatan re-epitelisasi.

**Kerusakan Saraf Perifer**

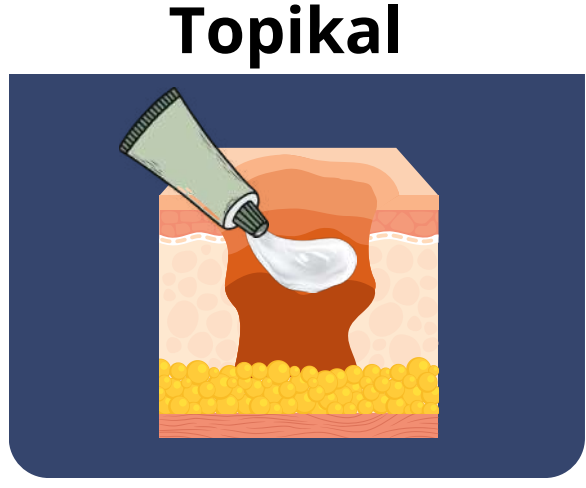
**Neuropati Sensorik dan Motorik**

**Gangguan Angiogenesis**

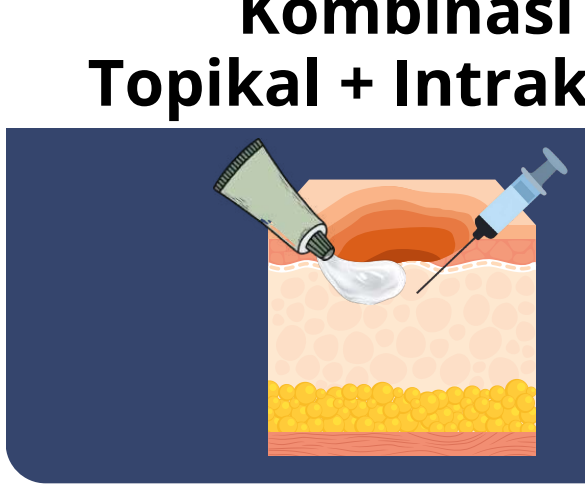
**Inflamasi Presisten dan ↓ Regenerasi Jaringan**

**Ulkus Tropik Kronik Sulit Sembuh**

Rute Pemberian Sekretom MSC

Topikal

Potensi mempercepat penyembuhan luka kronik

Intrakutan


Kombinasi Topikal + Intrakutan

Meningkatkan penetrasi dan efek biologis lebih dalam

Metode

Multisenter di beberapa fasilitas pelayanan kesehatan, yaitu Klinik Sukma, Klinik Indra, Rumah Sakit Mayapada, Rumah Sakit Sitanala, serta Rumah Sakit Kusta Alverno di Singkawang.

Usia 18-80 tahun, ulkus kronis derajat 2-3, tidak membaik setelah terapi standar minimal 1 bulan, kondisi umum stabil dan mampu mengikuti penelitian, *informed consent*, tidak ditetapkan batas minimal luas luka seagai syarat inklusi.

Anemia, kehamilan, penggunaan antikoagulan, hipertensi tidak terkontrol, gagal ginjal pada berbagai stadium, riwayat kelainan darah.

1

Prosedur Skrining dan Evaluasi Awal

- Anamnesis dan edukasi
- Pemeriksaan fisik lengkap
- Pemeriksaan laboratorium (gula darah puasa, urin lengkap)

2

Isolasi dan Kultur hUC-MSC

Isolasi MSC dari Wharton's Jelly tali pusat manusia ditanam dalam media kultur terdiri dari alpha-MEM disuplementasi 10% fetal bovine serum dan 1% antibiotik-antimikrotik. Kultur hingga (± 21 hari)

3

Identifikasi dan Karakterisasi MSC

Imunofenotiping (*flow cytometry*)

- Positif (≥ 95%): CD73, CD90, CD105
- Negatif (≤ 2%): CD14, CD19, CD45

4

Produksi Secretome (CM)

- MSC dikultur hingga passage ke-6 (konfluensi 70-80%)
- Inkubasi 72 jam, suhu 37°C dengan 5%CO2 kondisi hipoksia (±5% O2)
- Conditioned medium dikumpulkan dan disimpan pada -80°C menjaga stabilitas protein

5

Analisis Kandungan Sekretom

Analisis faktor bioaktif (ELISA): Prokolagen tipe 1: ±655.100pg/mL, VEGF: ±21,42pg/mL, bFGF: ±34,64pg/mL

6

Formulasi Topikal

CM diformulasikan menjadi gel 10% dengan basis aloe vera + propolis + vitamin C + minyak zaitun + natrosol + katon

7

Alokasi Intervensi

Kelompok Topikal (N=30)
Aplikasi gel CM-WJMSCs 2x sehari (pagi & malam) selama 14 hari

Kelompok Kombinasi (Topikal + Intrakutan) (N=30)
A. Terapi Topikal
Aplikasi gel CM-WJMSCs 2x sehari (pagi & malam) selama 14 hari
B. Injeksi Intrakutan CM-WJMSCs
• Dosis: 0,1cc per 1 cm² luka
• Rute: Intrakutan (multipoint) jaringan sekitar dan dasar luka
• Alat Injeksi: flexpen device
• Frekuensi: setiap 2 minggu
• Total Pemberian 1 bulan: 2x injeksi (Hari 0 (Intervensi Awal) dan Minggu ke-2)

8

Follow-Up & Monitoring

- Evaluasi hari ke-0, 14, dan 28
- Penilaian penyembuhan luka (ukuran luka) dan reaksi lokal, sistemik, dan berat
- Dokumentasi foto dengan skala referensi

9

Analisis Data & Outcome

Outcome Primer

- Pertumbuhan jaringan granulasi
- Penurunan edema
- Penurunan eritema
- Perubahan ukuran luka (panjang, lebar, luas)

Outcome Sekunder (Keamanan)

- Efek lokal: inflamasi, hematoma, perburukan luka
- Efek sistemik: sesuai CTCAE v4.0
- Efek berat: rawat inap, disabilitas menetap, atau kematian.

Hasil Penelitian

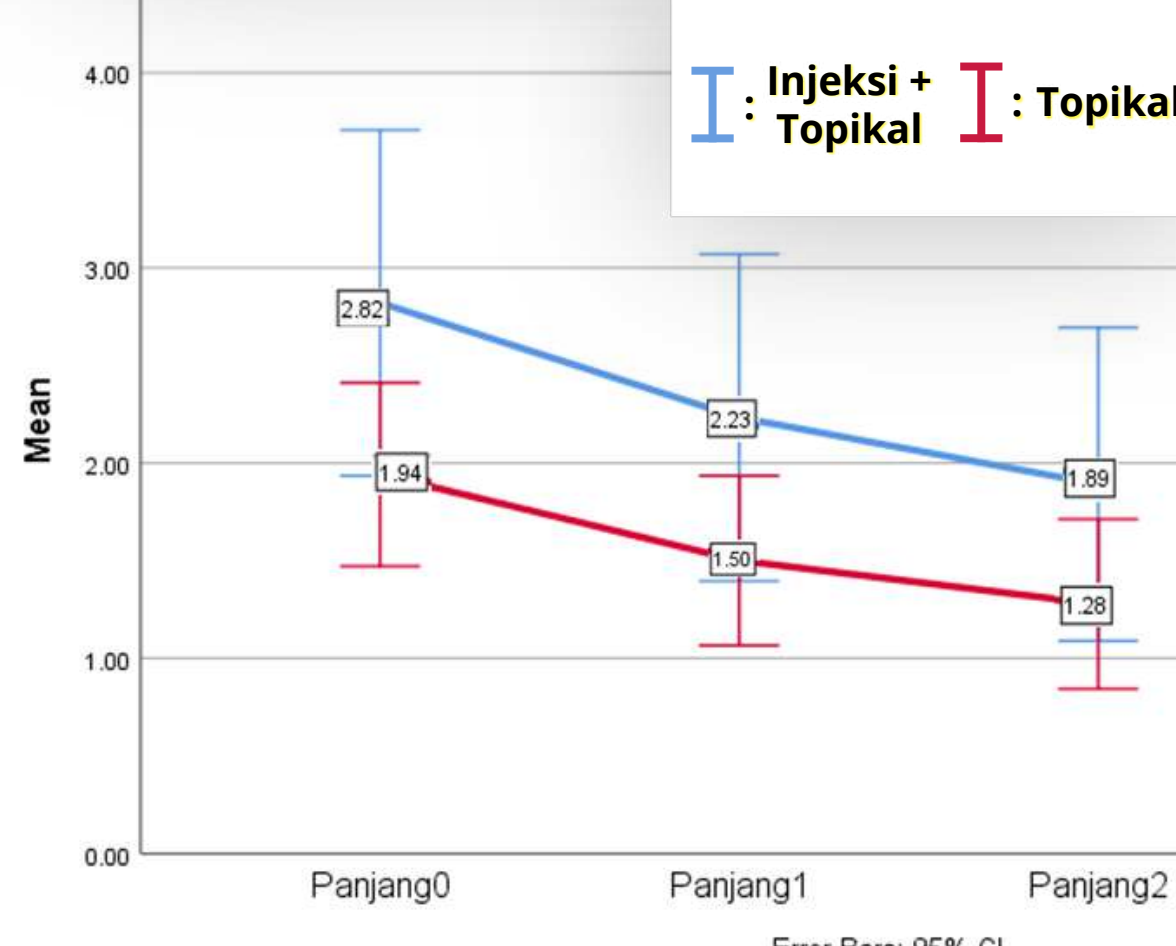
Perbandingan Proses Penyembuhan Luka Terapi Topikal

H0

H14

H28

Dimensi Luka pada Follow-up Hari 0, 14, dan 21 antara Kelompok Injeksi + Topikal dan Topikal



Kombinasi Topikal-Intrakutan

H0

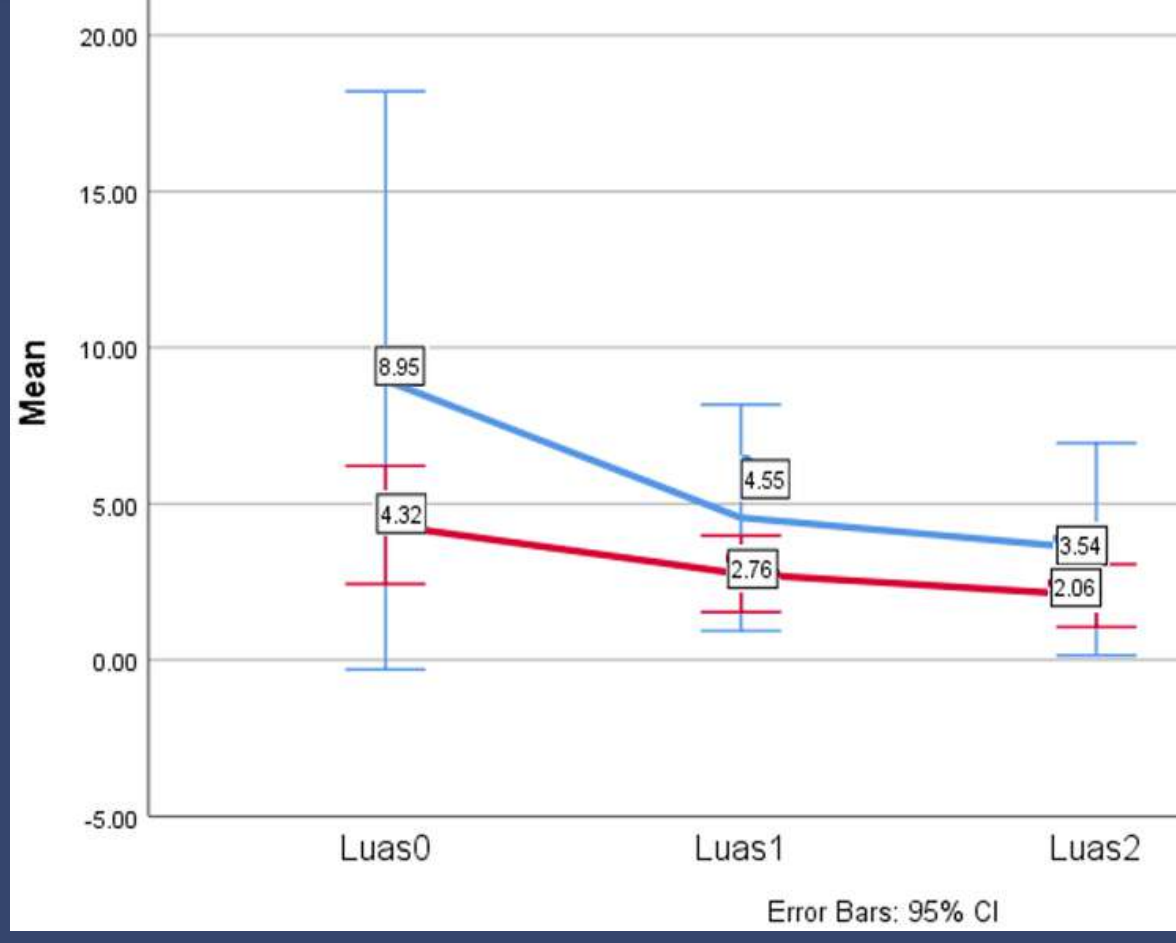
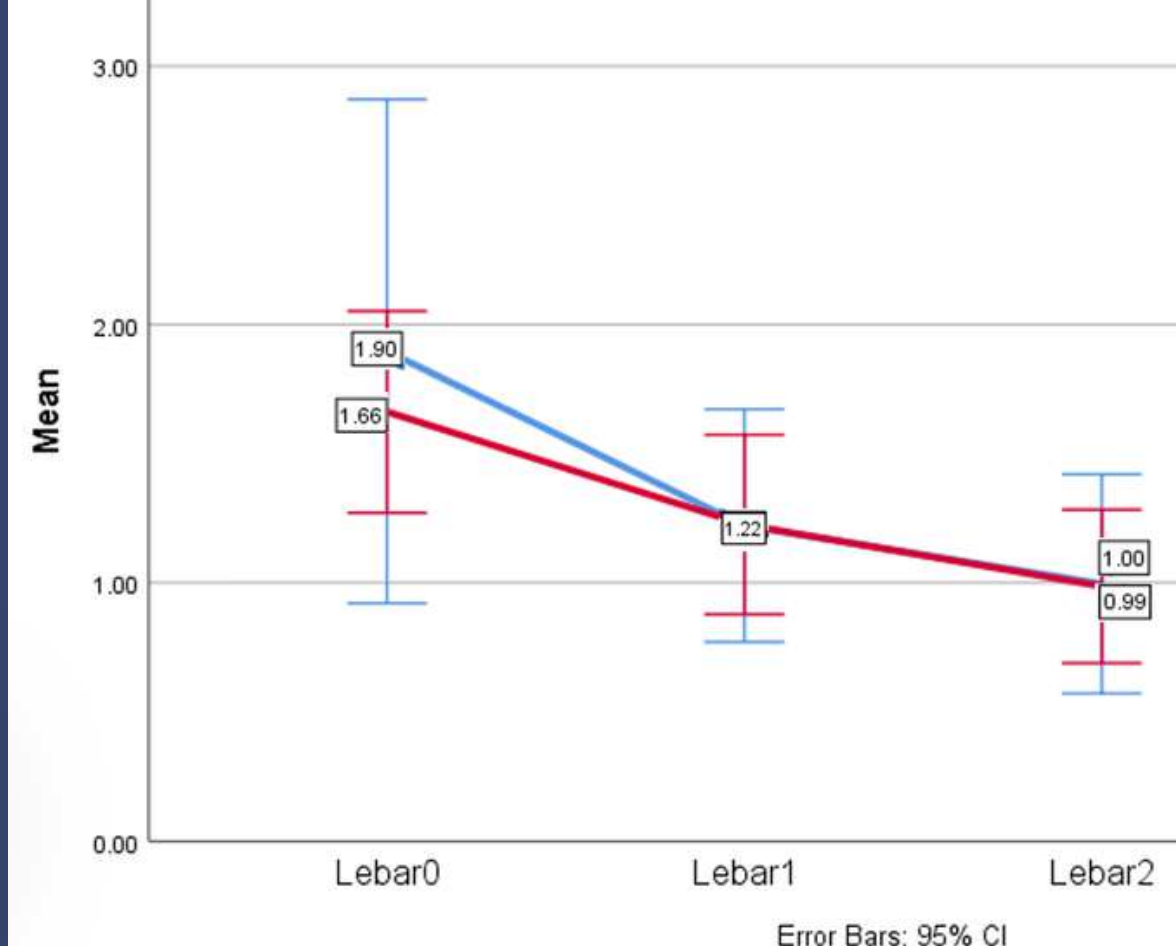
H14

H28

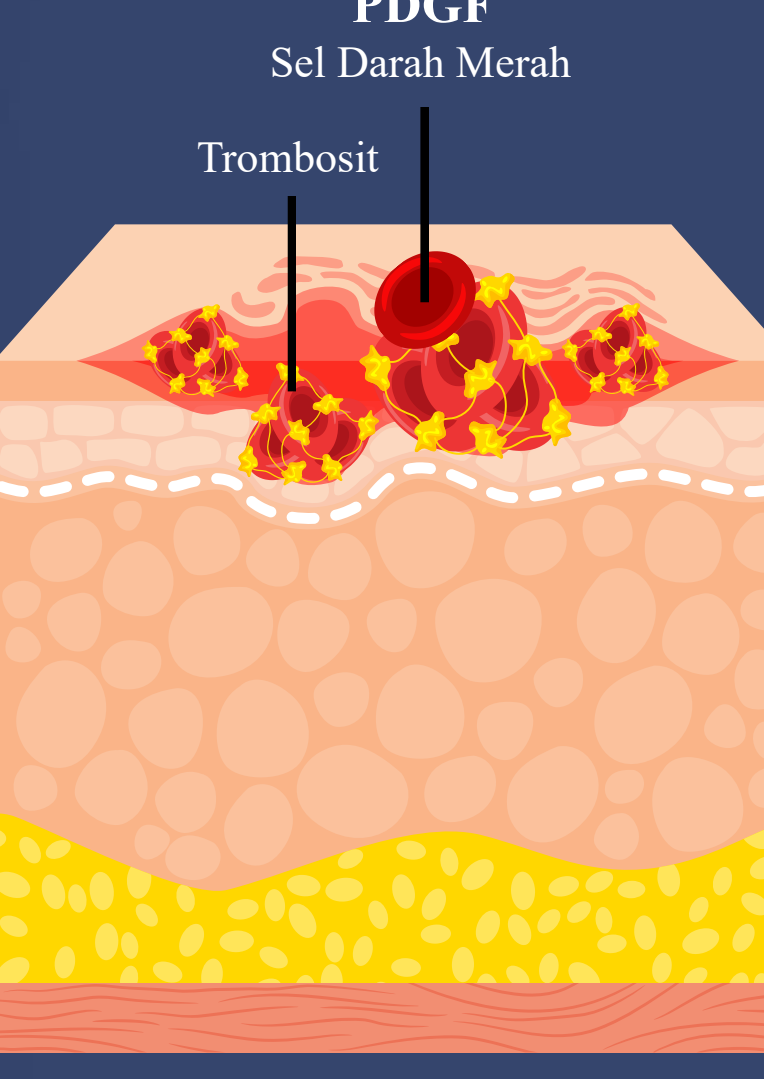
Analisa Pengaruh Intervensi terhadap Dimensi Luka

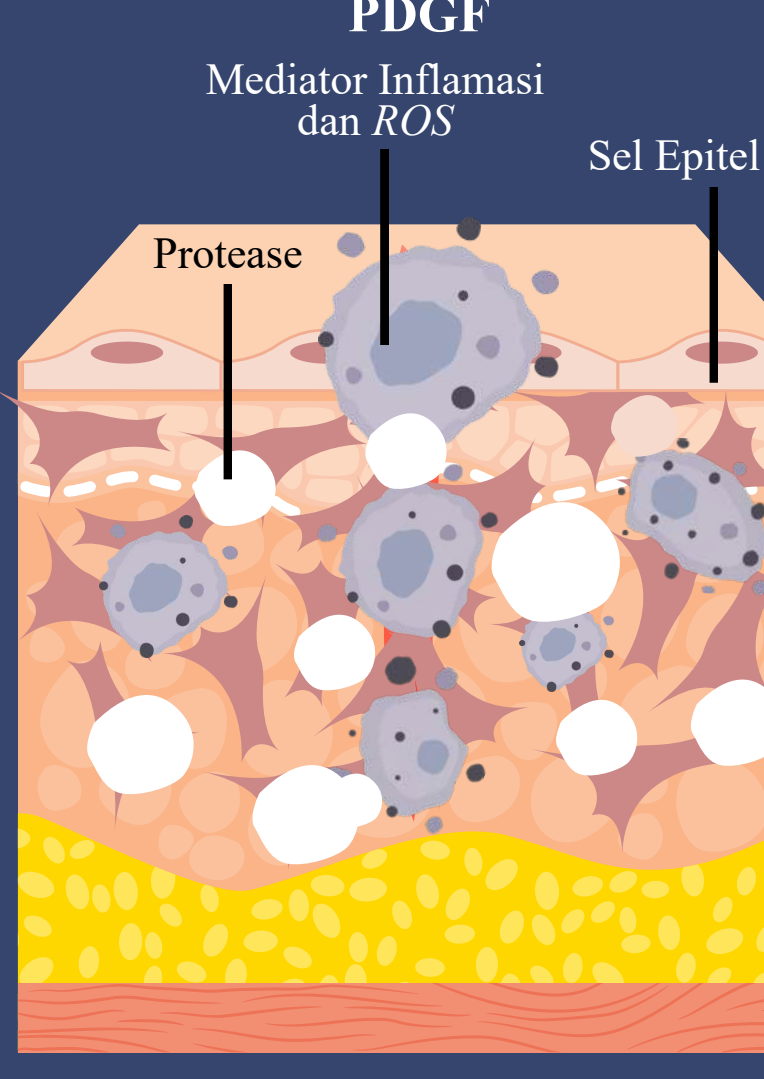
Multivariate Test	Value	F	p-value	Partial Eta Squared
Intervensi × Panjang	0.589	40.805	<0.001	0.589
Intervensi × Lebar	0.503	28.695	<0.001	0.503
Intervensi × Luas Luka	0.329	13.954	<0.001	0.329

Source	Type III Sum of Squares	Mean Square	F	p-value	Partial Eta Squared
Intercept	144.22	144.22	18.90	< 0.001	0.246
Panjang Luka	23.79	23.79	3.11	0.083	0.051
Error	442.53	7.63			
Intercept	32.48	31.48	7.87	0.007	0.120
Lebar Luka	0.27	0.27	0.06	0.796	0.001
Error	239.17	4.12			
Intercept	1067.52	1067.52	4.81	0.032	0.077
Luas Luka	300.09	300.09	1.35	0.249	0.023
Error	12851.08	221.57			

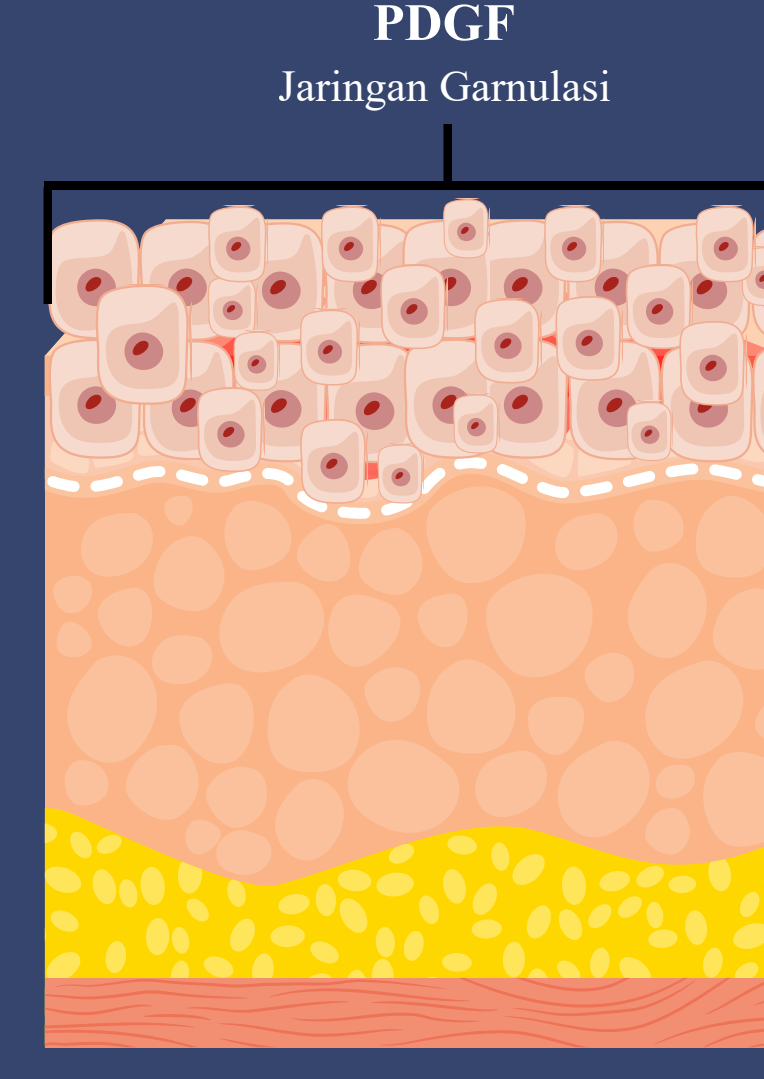


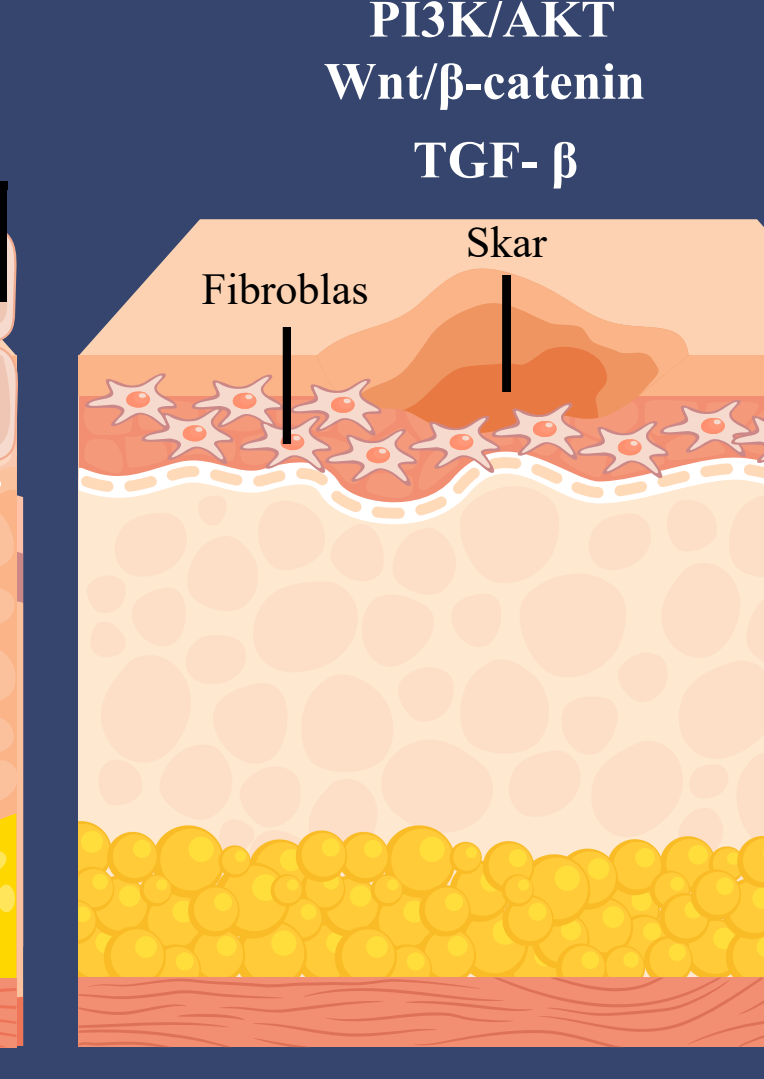
Diskusi

**Hemostasis**
Agregasi platelet & Koagulasi Sel Darah Merah

**Inflamasi**

- Pelepasan ROSs
- Pembersihan jaringan mati dan infeksi bakteri
- Migrasi sel epitel menuju area luka

**Proliferasi**
Luka sepenuhnya tertutup oleh jaringan granulasi

**Remodeling Jaringan**

- Fibroblas mengisi dasar luka dan berkontribusi terhadap pembentukan lapisan kulit baru
- Pembentukan jaringan parut

Efek Sinergis
*Target Jaringan: PDGF, HIF-1, VEGF, PI3K/AKT, MAPK/ERK, Wnt/β-catenin, TGF-β
*Optimalisasi Re-epitelisasi: MAPK/ERK, PI3K/AKT, Wnt/β-catenin, TGF-β

**Conditioned Medium Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells*

Terapi kombinasi injeksi dan topikal mempercepat penyembuhan luka yang berkaitan dengan modulasi stres oksidatif, peningkatan angiogenesis, proliferasi fibroblas, deposisi matriks ekstraseluler, serta aktivasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang berperan dalam regenerasi jaringan.

Kesimpulan

Intervensi kombinasi injeksi dan topikal menunjukkan potensi efektivitas yang lebih tinggi dalam mempercepat perbaikan dimensi luka. Meskipun demikian, terapi topikal memberikan manfaat klinis yang bermakna, sehingga diperlukan penelitian lanjutan terkait efektivitas klinisnya.

Referensi



Modern World
ce to Stigma
VI, 2026

Sponsored
by Ministry of Health
Indonesia

JUARA 1

Viona Valenc

JUARA 2

dr Miranda Je

JUARA 3

Dyah Isnan



LEPRIMA 2026