

SURAT TUGAS

Nomor: 192-R/UNTAR/PENELITIAN/VII/2026

Rektor Universitas Tarumanagara, dengan ini menugaskan kepada saudara:

TWIDY TARCISIA, dr., M.Biomed.

Untuk melaksanakan kegiatan penelitian/publikasi ilmiah dengan data sebagai berikut:

Judul	:	Mekanisme Seluler Penyembuhan Luka
Nama Media	:	Jurnal Kesehatan Tambusai
Penerbit	:	Lembaga Penelitian Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai
Volume/Tahun	:	7/ 2/ 2026
URL Repository	:	https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jkt/article/view/57808

Demikian Surat Tugas ini dibuat, untuk dilaksanakan dengan sebaik-baiknya dan melaporkan hasil penugasan tersebut kepada Rektor Universitas Tarumanagara

04 Juli 2026

Rektor



Prof. Dr. Amad Sudiro, S.H., M.H., M.Kn., M.M.

Print Security : 3f40c90d8e09b2298e450d06d0ec08f5

Disclaimer: Surat ini dicetak dari Sistem Layanan Informasi Terpadu Universitas Tarumanagara dan dinyatakan sah secara hukum.

OFFICE
Jl. Letjen S. Parman No 1, Jakarta Barat 11440

PHONE
+62 21-5671 747 (Hunting)
+62 21-5695 8723 (Admission)

EMAIL
humas@untar.ac.id

WEBSITE
untar.ac.id


Untar Jakarta





Jurnal Kesehatan Tambusai

PENERBIT :
LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS PAHLAWAN TUANKU TAMBUSAI
research@universitaspahlawan.ac.id



SERTIFIKAT

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi
Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia



Kutipan dari Keputusan Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi
Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia

Nomor 230/E/KPT/2022
Peringkat Akreditasi Jurnal Ilmiah periode IV Tahun 2022

Nama Jurnal Ilmiah
Jurnal Kesehatan Tambusai
E-ISSN: 27745848
Penerbit: Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai

Ditetapkan Sebagai Jurnal Ilmiah

TERAKREDITASI PERINGKAT 5

Akreditasi Berlaku selama 5 (lima) Tahun, yaitu
Volume 1 Nomor 4 Tahun 2021 sampai Volume 7 Nomor 3 Tahun 2026

Jakarta, 30 December 2022

Plt. Direktur Jenderal Pendidikan Tinggi,
Riset, dan Teknologi



Prof. Ir. Nizam, M.Sc., DIC, Ph.D., IPU, ASEAN Eng
NIP. 196107061987101001

Activ
Go to



[Home](#) / [Editorial Team](#)

Editorial Team

Editorial in Chip

[Lira Mufti Azzahri Isnaeni](#), (ID SCOPUS: 57304422100) S1 Kesehatan Masyarakat, Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai, Indonesia

Managing Editor

[Prasetyawati](#) Prasetyawati, Poltekkes Kemenkes Maluku, Indonesia

Editorial Boards

[Melda Sofyana](#), Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

[Julimar](#), Keperawatan dan Akademi Keperawatan Sri Bunga Tanjung

[Ida Rahmawati](#), Program Studi Ilmu Keperawatan, STIKES Tri Mandiri Sakti Bengkulu, Indonesia, Indonesia

[Riyadatus Solihah](#), Teknologi Laboratorium Medik, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Ngudla Husada Madura

[Irman Idrus](#), Department of Pharmacy, Institute of Pelita Ibu Health Sciences, Indonesia

[Eko Budi Santoso](#), Institut Kesehatan dan Bisnis Surabaya

[Dwi Hastuti](#), Akademi Farmasi Indonesia , Yogyakarta

[Wahyudin](#), Program Studi Sarjana Kesehatan Masyarakat, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indramayu

, Universitas Airlangga, Surabaya Indonesia, Indonesia

[Mujladi](#), Profesi Ners, Sekolah Tinggi Ilmu Majapahit, Mojokerto, Indonesia

[Komang Tri Adi Suparwati](#), Program Studi Fisioterapi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Bali Internasional, Indonesia

[Sri Oktarina](#), Department of Public Health, Universitas Balturrahmah



[Editorial Team](#)

[Peer Reviewers](#)

[Focus & Scope](#)

[Author Guidelines](#)

[Author Fees](#)

[Publication Ethics](#)

[Open Access Policy](#)

[Peer Review Process](#)

[Article Processing Charges](#)

[Screening Plagiarism](#)

[Journal license](#)

[Abstracting & Indexing](#)

[Contact Us](#)



[Statistik Counter](#)

[View My Stats](#)




Jurnal Kesehatan Tambora

[Current](#)
[Archives](#)
[Announcements](#)
[About](#)

[Home](#) / [Archives](#) / Vol. 7 No. 2 (2026): JUNI 2026

Vol. 7 No. 2 (2026): JUNI 2026

Published: 2026-05-29

Articles

GAMBARAN PROFIL LIPID DAN TEKANAN DARAH PADA LANSIA YANG MENGIKUTI SENAM JANTUNG SEHAT DI BANJAR KEDEWATAN UBUD

Ni Wayan Sri Ekayanti, Putu Ayunda Trisnia 5716 - 5721

[PDF](#)

UJI EFEKTIVITAS ANTIANEMIA EKSTRAK ETANOL DAUN AWAR-AWAR (FICUS SEPTICA) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (MUS MUSCULUS)

Khalim Nisa, A.M Muslih, Angga Bayu Budiyanto 5121 - 5134

[PDF](#)

UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI EKSTRAK ETANOL 70% KULIT BUAH KOPI ROBUSTA (COFFEA CANEPHORA) DAN RIMPANG KENCUR (KAEMPFERIA GALANGA) TERHADAP BAKTERI ESCHERICHIA COLI

Nabilah Hana Alzahrah, Sud Rahmawati, Rose Intan Perma Sari, Dwi Kurnia Putri, Oly Hermansyah 6024 - 6031

[PDF](#)

GAMBARAN TINGKAT STRES IBU DENGAN ANAK BERKEBUTUHAN KHUSUS DI SLB NEGERI 1 BANTUL

Ila dwi Nuraini, Dwi Ernawati 6495-6508

[PDF](#)

MEKANISME SELULER PENYEMBUHAN LUKA

Twidy Tarcisia, Luluk Hermawati 7016-7026

[PDF](#)

HUBUNGAN SELF CARE DENGAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI PUSKESMAS PEKAUMAN BANJARMASIN

Sandy Syah Rajaby, Solikin Solikin, Sukarian Sukartan, Sri Sundari 5242 - 5247

[PDF](#)

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN) PADA LAKI-LAKI DEWASA USIA 35 TAHUN : SEBUAH LAPORAN KASUS

Ni Made Wiliantari, Tjokorda Dalem, Edward Edwin, Ariel Ekaputra, Dana Parama Julius 5463 - 5471

[PDF](#)

HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DAN JUMLAH LEUKOSIT DARAH DENGAN KEJADIAN DIARE AKUT PADA BALITA DI RSUD MUHAMMAD ZEIN KABUPATEN BELITUNG TIMUR

Nabilah Deviani, Arif Yusuf Wicaksana, Sri Martuti 5030 - 5037

[PDF](#)

ANALISIS VITAMIN C EKSTRAK KULIT BUAH NAGA MERAH (HYLOCEREUS POLYRHIZUS) SEBAGAI GUMMY CANDY

Letia Veronica Utami, Wahyuni Watara, Ratih Arum Astuti 5054 - 5060

[PDF](#)

ASUHAN KEPERAWATAN GERONTIK DENGAN PENERAPAN LATIHAN KESEIMBANGAN (BALANCE EXERCISE) DALAM PENCEGAHAN RISIKO JATUH PADA LANSIA DI SEKSE KESEJAHTERAAN SOSIAL LANJUT USIA PADU WAU MAUMERE UPTD KESEJAHTERAAN SOSIAL LANJUT USIA KUPANG

Ayulina Monika Sema, Maria Lambertina Barek Aran 6961-6966

[PDF](#)

← Previous

61-70 of 200

Next →


KLIK DISINI
 Untuk mengunduh aplikasi
 via WhatsApp

[Editorial Team](#)
[Peer Reviewers](#)
[Focus & Scope](#)
[Author Guidelines](#)
[Author Fees](#)
[Publication Ethics](#)
[Open Access Policy](#)
[Peer Review Process](#)
[Article Processing Charges](#)
[Screening Plagiarism](#)
[Journal license](#)
[Abstracting & Indexing](#)
[Contact Us](#)

Visitors

IN 901	IN 4
US 72	DE 3
JP 11	TH 2
CN 6	SO 1
RU 4	AU 1

Pageviews: 3,164

[FLAG Counter](#)


[View My Stats](#)


Journal Template



MEKANISME SELULER PENYEMBUHAN LUKA

Twidy Tarcisia^{1*}, Luluk Hermawati²

Universitas Tarumanagara, Fakultas Kedokteran¹, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan²

*Corresponding Author: twidydt@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Kulit merupakan organ terluas dan terluar tubuh yang terdiri dari lapisan epidermis dan dermis. Kedua lapisan ini didominasi oleh keratinosit dan matriks ekstraseluler, yang memiliki kemampuan regenerasi sel yang baik. Kulit yang mengalami perlukaan akan meregenerasi diri dengan mekanisme penyembuhan luka. Studi tinjauan pustaka ini, melalui penelusuran pustaka digital dan manual, bertujuan mengkaji mekanisme seluler yang mendasari penyembuhan luka kulit untuk memberi pemahaman yang komprehensif bagi praktisi kesehatan. Mekanisme penyembuhan luka melibatkan berbagai mekanisme seluler yang terbagi dalam 4 fase yang berjalan tumpang tindih. Fase hemostasis dimulai sejak perlukaan dan ditandai dengan vasokonstriksi, hemostasis primer dan hemostasis sekunder. Fase selanjutnya adalah fase inflamasi yang berperan dalam dekontaminasi luka. Pada fase ini didapatkan migrasi sel inflamasi ke area luka, seperti neutrofil, monosit dan makrofag. Regenerasi jaringan dimulai setelah fase inflamasi berakhir. Regenerasi jaringan dapat ditemui pada fase proliferasi. Fase proliferasi diidentifikasi dengan mekanisme fibroplasia, re-epitelisasi, angiogenesis dan regenerasi saraf perifer. Hasil regenerasi jaringan fase ini adalah jaringan granulasi. Remodeling jaringan granulasi menjadi jaringan parut yang kaya kolagen tipe 1 merupakan fase terakhir penyembuhan luka (fase remodeling). Gangguan pada fase-fase penyembuhan luka dapat menimbulkan luka kronis (penyembuhan luka tertunda). Luka kronis umumnya dikenali dengan infeksi yang persisten, ketidakmampuan sel merespon stimulus penyembuhan luka dan ketidakseimbangan interaksi sel dalam penyembuhan luka.

Kata kunci: fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, fase remodeling, penyembuhan luka,

ABSTRACT

Skin is the body's largest and outermost organ, composed of epidermis and dermis layers. These two layers are dominated by keratinocytes and extracellular matrix, which possess high regenerative capacity. Injured skin regenerates itself through wound healing mechanisms. This literature review, through digital and manual literature searches, aims to review the cellular mechanisms underlying cutaneous wound healing to provide healthcare practitioners with a comprehensive understanding. Wound healing involves various cellular mechanisms, that can be divided into four overlapping phases. The hemostasis phase begins upon injury and is characterized by vasoconstriction, primary hemostasis, and secondary hemostasis. The next phase is the inflammatory phase, which plays a role in wound decontamination. In this phase, inflammatory cells, such as neutrophils, monocytes, and macrophages, migrate to the wound area. Tissue regeneration begins during the proliferation phase, which is identified by fibroplasia, re-epithelialization, angiogenesis, and peripheral nerve regeneration. The result of the proliferative phase is granulation tissue. In the remodeling phase, granulation tissue undergoes reconstruction into scar tissue. Disruptions in these phases can lead to chronic wounds (delayed wound healing). Chronic wounds are characterized by persistent infection, the inability of cells to respond to wound healing, and an imbalance in cell interactions during wound healing.

Keyword: hemostasis phase, inflammatory phase, proliferation phase, remodeling phase, wound healing,

PENDAHULUAN

Kulit adalah organ terluas tubuh yang melapisi tubuh dari lingkungan luar.(Gushiken et al., 2021; Krizanova et al., 2022; Zhou et al., 2023) Secara histologi, kulit terdiri dari lapisan epidermis dan dermis. Lapisan epidermis didominasi oleh keratinosit, sedangkan dermis

didominasi oleh matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, proteoglikan dan glikosaminoglikan) yang disintesis oleh fibroblas.(Gushiken et al., 2021; Mescher, 2024; Rodrigues et al., 2019) Kulit memiliki sifat elastis dan regenerasi sel yang baik.(Mescher, 2024) Kulit yang mengalami perlukaan akan meregenerasi diri melalui mekanisme penyembuhan luka.(Carr, 2022; Gushiken et al., 2021) Mekanisme penyembuhan luka adalah mekanisme kompleks dan dinamis yang terkoordinasi untuk mengembalikan integritas kulit.(Almadani et al., 2021; Singh et al., 2017; Wilkinson & Hardman, 2020) Mekanisme ini melibatkan regenerasi epidermis dan dermis serta pembentukan jaringan parut.(Diller & Tabor, 2022) Penyembuhan luka yang ideal akan meregenerasi struktur yang rusak menjadi seperti semula. Perlukaan kulit yang hanya mencapai lapisan epidermis atau superfisial dermis akan mengalami penyembuhan luka ideal tersebut. Namun, pada perlukaan yang lebih parah, regenerasi struktur yang rusak akan digantikan jaringan parut.(Zhou et al., 2023) Mekanisme seluler yang mendukung regenerasi kulit meliputi migrasi dan proliferasi sel, deposisi matriks ekstraseluler, inflamasi, angiogenesis dan remodeling.(Peña & Martin, 2024) Gangguan mekanisme seluler tersebut dapat menghambat proses penyembuhan luka.(Gushiken et al., 2021) Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme seluler sangat diperlukan untuk mengoptimalkan penyembuhan luka serta menjadi landasan yang kuat bagi praktisi kesehatan dalam meningkatkan pelayanan kesehatan.(Singer, 2022; Singh et al., 2017)

METODE

Metode yang digunakan pada artikel ini adalah tinjauan pustaka, dengan penelusuran pustaka secara digital dan manual. Penelusuran pustaka digital dilakukan melalui basis data *google scholar*, dengan kata kunci *wound healing*, *regeneration* dan penyembuhan luka. Kriteria inklusi artikel yang digunakan adalah *review article* (artikel tinjauan pustaka) yang dipublikasikan antara tahun 2017-2026, dengan melibatkan 1 artikel dari tahun 2006 untuk mendapatkan pemahaman yang komprehensif. Penelusuran pustaka manual juga dilakukan untuk melengkapi kajian struktur histologi jaringan kulit.

HASIL

Penelusuran digital artikel ini menghasilkan 35 artikel relevan, dengan 14 artikel yang mengkaji mekanisme seluler penyembuhan luka secara mendalam. Rangkuman 14 artikel utama yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini dijabarkan dalam tabel 1. Sedangkan penelusuran pustaka secara manual dilakukan melalui referensi buku teks histologi tahun 2024.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Pustaka Mekanisme Seluler Penyembuhan Luka

Penulis (Tahun Publikasi)	Judul	Pembahasan
Cioce, A., Cavani, A., Cattani, C., & Scopelliti, F. (2024).	<i>Role of the Skin Immune System in Wound Healing. Cells,</i>	Koordinasi sel imun (sistem imun adaptif dan bawaan) dan sel residen untuk menunjang penyembuhan luka yang optimal. Disregulasi aktivitas sel-sel tersebut dapat menyebabkan penyembuhan luka tertunda
Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019).	<i>Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review.</i>	Interaksi sel, sitokin, kemokin, dan <i>growth factors</i> dalam mekanisme penyembuhan luka. Tahapan penyembuhan luka yang dikaji meliputi re-epitelisasi, pembentukan

Penulis (Tahun Publikasi)	Judul	Pembahasan
		jaringan granulasi, kontraksi luka dan jaringan parut
Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M. L., & Bacci, S. (2023)	<i>Cellular and Molecular Processes in Wound Healing.</i>	Mekanisme dan komponen seluler yang terlibat dalam 4 fase penyembuhan luka
Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021)	Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies.	Mekanisme penyembuhan luka yang berjalan tumpang tindih, dengan kajian mekanisme seluler re-epitelisasi, inflamasi, angiogenesis, kontraksi luka dan remodeling matriks ekstraseluler.
Hassanshahi, A., Moradzad, M., Ghalamkari, S., Fadaei, M., Cowin, A. J., & Hassanshahi, M. (2022)	Macrophage-Mediated Inflammation in Skin Wound Healing.	Peranan makrofag pada fase penyembuhan luka, terutama dalam meregulasi berbagai aktivitas biologis seperti inflamasi, angiogenesis dan re-epitelisasi
Criollo-Mendoza, M. S., Contreras-Angulo, L. A., Leyva-López, N., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Jiménez-Ortega, L. A., & Heredia, J. B. (2023)	Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action	Tinjauan pustaka mengenai mekanisme seluler penyembuhan luka dan studi vitro-invito potensi produk natural dalam penyembuhan luka
Moreira, H. R., & Marques, A. P. (2022)	Vascularization in skin wound healing: Where do we stand and where do we go?	Implikasi vaskularisasi dalam berbagai jenis luka dan fase penyembuhan luka
Singer, A. J. (2022)	Mechanisms in Cutaneous Wounds: Tipping the Balance	Mekanisme penyembuhan luka pada masa perkembangan janin hingga jaringan pascanatal, dengan komponen penting berupa sel punca, <i>growth factors</i> dan matriks dermal.
Singh, S., Young, A., & McNaught, C.-E. (2017)	The physiology of wound healing	Proses fisiologis penyembuhan luka dan faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka
Sorg, H., & Sorg, C. G. G. (2023)	Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes	Proses fisiologis dan patofisiologis penyembuhan luka
Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019)	Wound Healing: A Cellular Perspective	Mekanisme dan komponen seluler yang berperan dalam berbagai tahapan penyembuhan luka, seperti: hemostasis, inflamasi, proliferasi, re-epitelisasi dan remodeling
Talbott, H. E., Mascharak, S., Griffin, M., Wan, D. C., & Longaker, M. T. (2022)	Wound healing, fibroblas heterogeneity, and fibrosis	Kontribusi fibroblas dalam proses biologis regenerasi jaringan dan fibrosis
Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020)	Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies	Tinjauan komprehensif mekanisme penyembuhan luka dan kemajuan terkini pengobatan luka, baik luka akut maupun kronis

Penulis (Tahun Publikasi)	Judul	Pembahasan
	for Skin Wound Care and Regeneration.	
Zhou, S., Xie, M., Su, J., Cai, B., Li, J., & Zhang, K. (2023)	New insights into balancing wound healing and scarless skin repair.	Mekanisme pembentukan jaringan parut dalam penyembuhan luka serta kemajuan penelitian untuk perawatan luka tanpa jaringan parut

PEMBAHASAN

Penyembuhan luka adalah mekanisme kompleks yang saling terkait dan tumpang tindih, yang memerlukan interaksi dan koordinasi antara sel, matriks ekstraseluler, *growth factors* dan sitokin.(Gushiken et al., 2021) Mekanisme ini terbagi menjadi 4 fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling.(Carr, 2022; Criollo-Mendoza et al., 2023; Fernández-Guarino et al., 2023; Zhou et al., 2023) Disregulasi mekanisme seluler dari fase-fase tersebut dapat menyebabkan penyembuhan luka tertunda atau bahkan luka kronis.(Gushiken et al., 2021; Zhou et al., 2023)

Fase Hemostasis

Fase hemostasis dimulai sejak perlukaan terjadi. Hemostasis pada penyembuhan luka meliputi vasokonstriksi, hemostasis primer dan hemostasis sekunder.(Kushwaha et al., 2022; Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023) Perlukaan kulit dapat menyebabkan robekan pada jaringan kulit dan dinding pembuluh darah. Robekan ini akan menginisiasi vasokonstriksi pembuluh darah. Endotel dan sel yang mengalami cedera akan melepaskan endotelin, katekolamin (epinefrin - norepinefrin) dan prostaglandin untuk meregulasi vasokonstriksi.(Kushwaha et al., 2022; Rodrigues et al., 2019; Saputra et al., 2023; Sorg & Sorg, 2023) Vasokonstriksi pada awal perlukaan ini tidak bertahan lama karena keadaan hipoksia dan asidosis pada area luka akan memicu relaksasi pasif pada otot pembuluh darah.(Rodrigues et al., 2019) Relaksasi dinding pembuluh darah akan mencetuskan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler, yang dapat mengarah ke ekstrasvasasi cairan.(Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023) Proses ini menjelaskan adanya gejala edema, hiperemis dan perabaan hangat pada awal luka.(Singh et al., 2017)

Hemostasis diperlukan untuk memelihara integritas pembuluh darah setelah perlukaan. Hemostasis terdiri dari hemostasis primer dan sekunder. Hemostasis primer melibatkan endotel dan trombosit untuk membentuk agregasi trombosit dan sumbatan hemostatik yang tidak stabil. Hemostatis primer terjadi akibat paparan matriks subendotelial pada pembuluh darah yang cedera. Trombosit melalui reseptor *G protein-coupled* berikatan dengan matriks subendotelial dan mengaktifkan integrin untuk meningkatkan adhesi antar trombosit dan trombosit-matriks ekstraseluler.(Rodrigues et al., 2019) Hemostasis primer yang tidak stabil akan diperkuat oleh fibrin untuk membentuk gumpalan fibrin yang stabil (hemostasis sekunder). Pembentukan gumpalan fibrin terjadi akibat aktivasi kaskade koagulasi melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik koagulasi. Jalur intrinsik koagulasi teraktivasi dari kerusakan endotel yang mengaktifkan faktor XII (faktor Hageman) untuk memulai kaskade aktivasi faktor X yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Sedangkan jalur ekstrinsik koagulasi teraktivasi oleh pelepasan *tissue factor* oleh jaringan yang rusak. *Tissue factor* kemudian akan mengaktifkan faktor VII yang akan mengaktifkan faktor X untuk pembentukan trombin dan fibrin.(Singh et al., 2017) Trombosit pada fase hemostasis akan mensekresi sejumlah mediator seluler untuk memediasi dan mengaktifkan fase berikutnya dalam mekanisme penyembuhan luka. Mediator seluler yang disekresi trombosit adalah *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Transforming Growth Factor* (TGF)- α dan TGF- β , *Insulin Growth Factor* (IGF), Interleukin-1 (IL-1) dan *Platelet Derived*

Growth Factor (PDGF). Trombosit akan mensekresi mediator seluler ini hingga hari ke-7 perlukaan.(Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023)

Fase Inflamasi

Fase inflamasi bertujuan mencegah infeksi agar proses penyembuhan luka berjalan optimal.(Criollo-Mendoza et al., 2023; Singh et al., 2017; Sorg & Sorg, 2023) Fase inflamasi akan berlangsung selama yang diperlukan untuk dekontaminasi luka.(Singh et al., 2017) Fase ini ditandai dengan migrasi sel inflamasi ke area luka.(Sorg & Sorg, 2023) Sel inflamasi yang berperan penting pada fase ini adalah neutrofil, monosit dan makrofag.(Criollo-Mendoza et al., 2023)

Neutrofil pada umumnya tidak ditemukan pada jaringan kulit.(Rodrigues et al., 2019) Neutrofil diproduksi oleh sumsum tulang dan bersirkulasi dalam pembuluh darah.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Rodrigues et al., 2019) Saat terjadi perlukaan, trombosit dan sel yang cedera akan mensekresi *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) interleukin-1 β (IL-1 β), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *fibroblas growth factors* (FGF), TGF- β dan PDGF yang akan mendorong migrasi neutrofil.(Fernández-Guarino et al., 2023; Gushiken et al., 2021; Singh et al., 2017; Sorg & Sorg, 2023) Neutrofil yang bermigrasi akan mengeliminasi bakteri dan debris di area luka melalui 3 proses utama. Pertama, neutrofil akan memakan dan menghancurkan debris atau bakteri (fagositosis) melalui mekanisme opsonisasi.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Singh et al., 2017) Kedua, neutrofil akan mendegranulasi dan melepaskan substansi racun seperti laktoferin, protease, elastase neutrofil dan cathepsin. Substansi ini akan menghancurkan bakteri dan debris.(Rodrigues et al., 2019; Singh et al., 2017) Ketiga, neutrofil akan menghasilkan Perangkap Ekstraseluler Neutrofil (NETs) yang akan menangkap dan membunuh bakteri.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Rodrigues et al., 2019; Singh et al., 2017) Aktivitas neutrofil tersebut akan menghasilkan radikal bebas oksigen (ROS) dan diketahui bersifat bakterisidal. Neutrofil juga akan melepaskan mediator *neutrophil-chemoattractant* untuk merekrut lebih banyak neutrofil ke area luka.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019) Selain berperan pada fase inflamasi, neutrofil memproduksi sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-1 β dan TNF- α) dan *growth factors* (Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), IGF-1, PDGF, TGF- α , TGF- β dan FGF) untuk menyokong fase proliferasi.(Criollo-Mendoza et al., 2023; Fernández-Guarino et al., 2023; Gushiken et al., 2021) Eliminasi neutrofil pada area luka diperlukan untuk menginisiasi fase penyembuhan berikutnya.(Sorg & Sorg, 2023) Eliminasi neutrofil pada umumnya terjadi melalui proses apoptosis-*efferocytosis*.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Rodrigues et al., 2019) Apoptosis neutrofil dimulai dengan memaparkan *phosphatidylserine* pada permukaan sel neutrofil untuk mengaktivasi program *efferocytosis* neutrofil oleh makrofag.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019) Rodrigues dkk, melaporkan tidak semua neutrofil tereliminasi melalui proses apoptosis-*efferocytosis*. Beberapa neutrofil tereliminasi dari area luka melalui migrasi neutrofil dari jaringan ke pembuluh darah (*neutrophil reverse migration*).(Rodrigues et al., 2019) Hilangnya neutrofil dari area luka terjadi saat monosit bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi makrofag.(Fernández-Guarino et al., 2023)

Monosit berasal dari *monocyte-dendritic progenitor* (hMDP) di sumsum tulang dan berada di sirkulasi darah. Setelah perlukaan, jaringan yang cedera dan mikroorganisme akan melepaskan DAMPs dan *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) untuk menarik monosit ke area luka. Monosit yang berada di area luka akan melepaskan mediator untuk merekrut neutrofil. Neutrofil yang terekrut akan mengalami degranulasi sehingga memicu diferensiasi monosit menjadi makrofag.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019)

Makrofag akan terakumulasi di area luka dalam 48 jam. Akumulasi jumlah makrofag di jaringan cedera terjadi akibat migrasi monosit dan peningkatan makrofag residen jaringan.(Rodrigues et al., 2019) Makrofag dalam mekanisme penyembuhan luka memiliki

peran sebagai pro-inflamasi dan anti-inflamasi.(Hassanshahi et al., 2022) Pada fase awal perlukaan, makrofag bersifat mikrobisida dan pro-inflamasi (M1). Makrofag M1 (*classically activated macrophages*) merangsang inflamasi dengan mensekresi IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 dan TNF- α serta memfagositosis patogen dengan menggunakan fagosom.(Cioce et al., 2024; Rodrigues et al., 2019) Ketika makrofag memfagositosis neutrofil, makrofag M1 akan berdiferensiasi menjadi makrofag M2.(Cioce et al., 2024; Hassanshahi et al., 2022) Makrofag M2 (*alternatively activated macrophages*) terdiri dari subtype M2a, M2b dan M2c. Makrofag M2a menghasilkan arginase-1, PDGF, IGF-1 yang berperan dalam angiogenesis dan proliferasi fibroblas. Makrofag M2b meregulasi sifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Makrofag M2c memiliki sifat imunosupresi yang kuat dan menstimulasi angiogenesis.(Hassanshahi et al., 2022) Diferensiasi makrofag M1 ke makrofag M2 merangsang penyembuhan luka memasuki fase proliferasi.(Zhou et al., 2023) Fase inflamasi yang tidak terkontrol akan menghambat proses penyembuhan luka.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019)

Fase Proliferasi

Regenerasi jaringan cedera mulai terjadi pada fase proliferasi.(Singh et al., 2017; Sorg & Sorg, 2023) Regenerasi jaringan ditandai dengan adanya fibroplasia, angiogenesis, re-epitelisasi dan regenerasi saraf perifer.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019) Untuk memulai proses regenerasi, sejumlah mediator seluler disekresi untuk menarik fibroblas, endotel dan keratinosit ke area luka.(Singer, 2022)

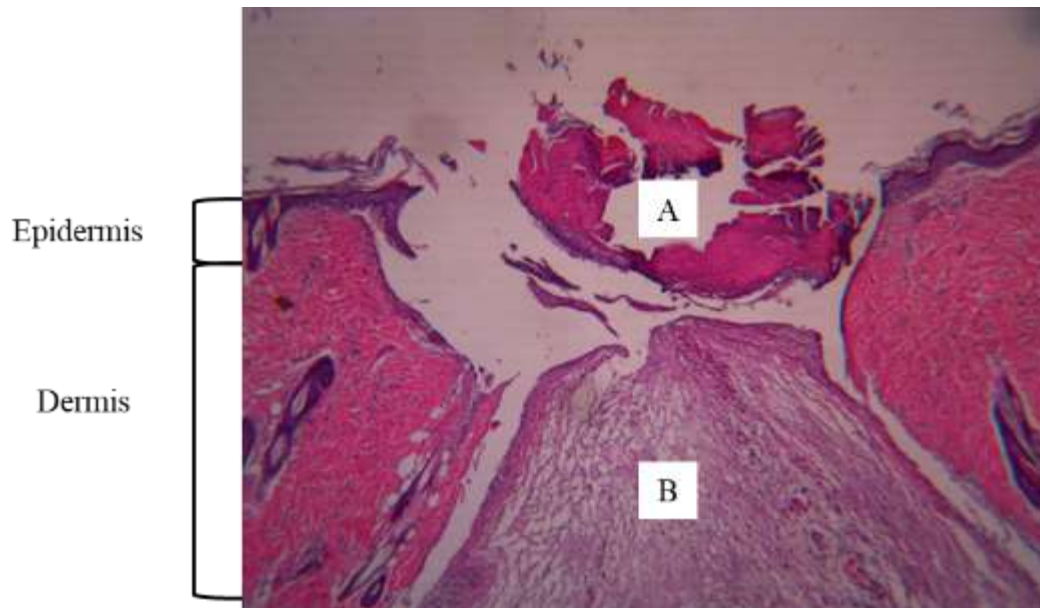
Fibroplasia adalah proses regenerasi yang mencakup proliferasi dan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, deposit matriks ekstraseluler (ECM) dan kontraksi luka.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Singer, 2022) Aktivasi fibroblas dipengaruhi oleh sinyal ekstraseluler yang dikeluarkan oleh trombosit, makrofag, fibroblas, endotel dan keratinosit.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019) Fibroblas yang aktif akan berproliferasi dan bermigrasi ke area luka.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Singh et al., 2017) Fibroblas kemudian akan mensintesis ECM untuk menggantikan gumpalan fibrin. Untuk memperkuat jaringan yang baru, fibroblas akan mensintesis kolagen (kolagen tipe 3) sehingga membentuk jaringan granulasi.(Criollo-Mendoza et al., 2023; Singh et al., 2017) Jaringan granulasi berperan sebagai perancah migrasi sel ke area luka.(Criollo-Mendoza et al., 2023) Endotel akan bermigrasi melalui jaringan granulasi untuk angiogenesis. Hal ini menjadikan jaringan granulasi kaya vaskularisasi.(Criollo-Mendoza et al., 2023; Singer, 2022; Singh et al., 2017) Fibroblas kemudian akan terinduksi oleh TGF- β untuk berdiferensiasi menjadi miofibroblas.(Singer, 2022; Talbott et al., 2022) Miofibroblas adalah modifikasi fibroblas yang kaya *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA) dan berperan dalam kontraksi luka.(Singer, 2022) Saat celah luka sudah menutup, miofibroblas akan mengalami apoptosis.(Rodrigues et al., 2019) Miofibroblas juga menstimulasi angiogenesis melalui aktivasi matriks metaloproteinase (MMP).(Singh et al., 2017)

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada.(Moreira & Marques, 2022) Angiogenesis sudah berlangsung dari awal perlukaan, namun aktivitas tertinggi didapatkan pada fase proliferaatif.(Gushiken et al., 2021) Angiogenesis dimulai dari pertumbuhan endotel (*tip cell*) yang mendegradasi ECM untuk bermigrasi dan membentuk pembuluh darah baru di area luka.(Moreira & Marques, 2022; Rodrigues et al., 2019) Angiogenesis terdiri dari 2 fase: fase pro-angiogenesis dan fase anti-angiogenesis. Fase pro-angiogenesis ditandai oleh pembentukan pembuluh darah baru, sedangkan fase anti-angiogenesis dikenal dengan penurunan densitas pembuluh darah.(Sorg & Sorg, 2023) Kekurangan pasokan O₂ (hipoksia) pada area luka memicu *hypoxia-responsive growth factors* (VEGF dan PDGF) untuk mengaktifkan endotel lokal.(Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023) Endotel yang teraktivasi akan mendegradasi ECM melalui sekresi enzim

proteolitik.(Rodrigues et al., 2019) Endotel kemudian membentuk *tip cell* yang akan memandu arah orientasi angiogenesis. *Tip cell* dilengkapi reseptor VEGF-A yang memungkinkan *tip cell* merasakan konsentrasi VEGF, sehingga dapat mengarahkan diri ke gradien VEGF tertinggi.(Sorg & Sorg, 2023) *Tip cell* diikuti *stalk cell* yang menjaga integritas saluran pembuluh darah baru. Mekanisme ini memungkinkan endotel bermigrasi ke gumpalan fibrin atau jaringan granulasi. Pertumbuhan sel endotel diinisiasi melalui sinyal pro-angiogenik (VEGF, FGF, PDGF, TGF- β) dan angiotensin.(Rodrigues et al., 2019) Pada awal luka, pertumbuhan pembuluh darah baru berjalan sirkuler di tepi luka. Pembuluh darah yang terbentuk masih ireguler dan belum memiliki aliran darah yang konsisten. Seiring berjalannya angiogenesis, pembuluh darah baru akan berjalan radial ke tengah luka untuk memperdarahi bagian dalam luka. Dengan pembentukan pembuluh darah baru, pasokan O₂ jaringan tercukupi. Hal ini menyebabkan konsentrasi VEGF menurun dan mendorong maturasi pembuluh darah. Maturasi pembuluh darah diidentifikasi dengan perekrutan dan penempelan perisit (sel kontraktil dalam dinding pembuluh darah yang bertindak sebagai stabilator dan regulator pembuluh darah).(Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023) Maturasi pembuluh darah diikuti pengurangan densitas pembuluh darah (fase anti-angiogenesis).(Rodrigues et al., 2019) Angiogenesis memegang peranan utama dalam fase proliferasi untuk meregenerasi jaringan.(Sorg & Sorg, 2023)

Regenerasi jaringan untuk mengembalikan integritas kulit dinamakan re-epitelisasi.(Malaha et al., 2023) Lapisan epidermis kulit tersusun oleh keratinosit dengan tautan sel desmosom, hemidesmosom dan adhesi fokal.(Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023) Saat perlukaan, sejumlah sitokin dan *growth factors* menstimulasi keratinosit berdiferensiasi dan bermigrasi untuk mengisi celah luka.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019) Migrasi keratinosit dapat dijabarkan menjadi pola *sliding* dan *rolling*. Pada pola *sliding*, keratinosit lapisan basal akan melepaskan tautan sel dan bermigrasi ke area luka. Sedangkan pola *rolling* mengacu pada keratinosit yang bergulir di atas keratinosit lapisan basal (keratinosit suprabasal) untuk bermigrasi ke area luka.(Tottoli et al., 2020) Re-epitelisasi dimulai dengan perubahan morfologi keratinosit. Keratinosit yang berbentuk *cobblestone stationary* bertransformasi menjadi keratinosit *flat migrating*. Perubahan morfologi ini disebut *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Pada perubahan ini keratinosit berubah menjadi *motile mesenchymal cell*, sehingga memungkinkan keratinosit untuk bermigrasi. Keratinosit akan bergeser ke gumpalan fibrin dan jaringan granulasi menggunakan lamellipodia (*lamellipodial crawling* dan *shuffling*).(Sorg & Sorg, 2023) Keratinosit akan mensintesis MMP untuk menunjang migrasi keratinosit. Migrasi keratinosit kemudian terhenti oleh inhibisi kontak keratinosit, saat celah luka menutup.(Rodrigues et al., 2019)

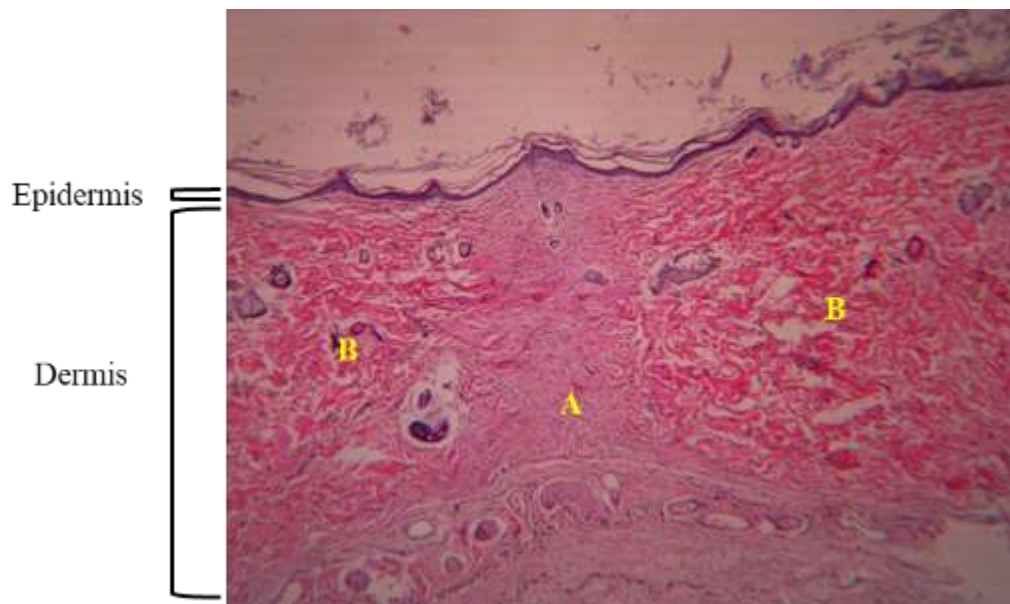
Regenerasi saraf perifer dirangsang oleh pemutusan invasi saraf kulit. Pemulihan jaringan saraf akibat trauma melibatkan proses reinervasi kolateral dan regenerasi saraf. Pangkal distal saraf yang cedera akan mengalami degenerasi Wallerian yang menyebabkan pelepasan sel Schwann dari akson. Sel Schwann kemudian mengalami demielinisasi dan dediferensiasi menjadi *progenitor-like cell*.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019) *Progenitor-like cell* akan mensekresi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), IL-1 α , IL-1 β dan *pancreatitis-associated protein III* (PAP-III) untuk merekrut monosit-makrofag.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; Namikawa et al., 2006) *Progenitor-like cell* dan makrofag akan membersihkan area luka dari debris untuk mempersiapkan pertumbuhan akson baru. Makrofag kemudian merangsang angiogenesis, agar *progenitor-like cell* dapat menggunakan pertumbuhan endotel untuk memandu pertumbuhan *Büngner bands*. Setelah jaringan terinervasi, sel Schwann akan menjalani rediferensiasi dan remielinisasi akson untuk membentuk saraf baru.(Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019)



Gambar 1. Sediaan perlukaan kulit (*full-thickness wound*) tikus hari ke-3 dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). (A) Bekuan darah yang terbentuk pada fase hemostasis, (B) Matriks penyembuhan luka (jaringan granulasi yang sedang terbentuk)

Fase Remodeling

Fase remodeling adalah fase terakhir mekanisme penyembuhan luka. Fase ini diidentifikasi melalui penurunan deposit ECM dan densitas pembuluh darah, serta rekonstruksi jaringan granulasi menjadi jaringan parut. Jaringan granulasi yang didominasi kolagen tipe 3 akan digantikan kolagen tipe 1 di fase remodeling.(Rodrigues et al., 2019) Saat re-epitelisasi, miofibroblas akan memproduksi MMP dan *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs) untuk merekonstruksi ECM. Saat MMP mendegradasi ECM, sintesis ECM yang didominasi kolagen tipe 3 akan melambat dan digantikan kolagen tipe 1. Setelah rekonstruksi ECM, TIMPs akan menginhibisi MMP untuk menghentikan degradasi lebih lanjut.(Rodrigues et al., 2019; Sorg & Sorg, 2023) Hasil akhir fase ini adalah pembentukan jaringan parut kulit.(Sorg & Sorg, 2023) Jaringan parut yang terbentuk terutama tersusun oleh kolagen tipe 1 yang terdeposisi paralel.(Singer, 2022) Selain mensintesis kolagen tipe 1, fibroblas juga mensintesis elastin untuk memberi resistensi dan fleksibilitas pada kulit yang teregenerasi. (Gushiken et al., 2021)



Gambar 2. Sediaan perlukaan kulit (*full-thickness wound*) tikus hari ke-28 dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). (A) Jaringan parut yang terbentuk pada fase remodeling, (B) Jaringan kulit sehat sekitar area luka

Luka Kronis

Mekanisme penyembuhan luka umumnya berlangsung selama 3-4 minggu.(Krizanova et al., 2022) Bila penyembuhan luka berlangsung ≥ 4 minggu, maka luka tersebut mengalami penyembuhan luka yang tertunda (luka kronis).(Zhou et al., 2023) Luka kronis adalah luka dengan proses penyembuhan yang terhenti di 1 fase (umumnya fase inflamasi). Luka ini dapat ditandai dengan persisten infeksi, ketidakmampuan sel merespon stimulus penyembuhan luka dan ketidakseimbangan interaksi sel dalam penyembuhan luka.(Gushiken et al., 2021; Krizanova et al., 2022; Zhou et al., 2023)

Gangguan proses penyembuhan luka di fase inflamasi umumnya terjadi akibat ketidakseimbangan mediator pro dan anti inflamasi. Ketidakseimbangan ini menyebabkan eksaserbasi neutrophil dan makrofag, peningkatan sitokin inflamasi dan penurunan angiogenesis. Peningkatan jumlah neutrofil akan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan sel, gangguan proliferasi dan diferensiasi sel (keratinosit dan fibroblas) serta degradasi *growth factor*. Sedangkan overekspresi sitokin inflamasi akan mengakibatkan peningkatan MMP yang mengganggu proliferasi dan migrasi sel. Ketidakseimbangan ini tidak hanya memperpanjang fase inflamasi, namun juga menghambat fase proliferasi dan remodeling.(Gushiken et al., 2021; Zhou et al., 2023)

KESIMPULAN

Penyembuhan luka merupakan proses interaksi berbagai sel dan mediator seluler untuk mengembalikan integritas kulit. Penyembuhan luka didukung oleh berbagai mekanisme seluler dan terbagi menjadi 4 fase yang saling bersilangan, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling. Mekanisme seluler yang mendasari penyembuhan luka meliputi migrasi dan proliferasi sel, deposisi matriks ekstraseluler, inflamasi, angiogenesis dan remodeling. Disregulasi antara sel dan mediator seluler tersebut dapat menghambat penyembuhan luka. Penyembuhan luka yang terhambat umumnya ditandai dengan persisten infeksi, ketidakmampuan sel merespon stimulus penyembuhan luka dan ketidakseimbangan interaksi sel dalam penyembuhan luka.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberi dukungan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan artikel tinjauan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Almadani, Y. H., Vorstenbosch, J., Davison, P. G., & Murphy, A. M. (2021). Wound Healing: A Comprehensive Review. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(03), 141–144. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731791>
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*, 2019, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
- Carr, N. J. (2022). The pathology of healing and repair. *Surgery (Oxford)*, 40(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.003>
- Cioce, A., Cavani, A., Cattani, C., & Scopelliti, F. (2024). Role of the Skin Immune System in Wound Healing. *Cells*, 13(7), 624. <https://doi.org/10.3390/cells13070624>
- Criollo-Mendoza, M. S., Contreras-Angulo, L. A., Leyva-López, N., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Jiménez-Ortega, L. A., & Heredia, J. B. (2023). Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action. *Molecules*, 28(2), 598. <https://doi.org/10.3390/molecules28020598>
- Diller, R. B., & Tabor, A. J. (2022). The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomimetics*, 7(3), 87. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030087>
- Fernández-Guarino, M., Hernández-Bule, M. L., & Bacci, S. (2023). Cellular and Molecular Processes in Wound Healing. *Biomedicines*, 11(9), 2526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>
- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life*, 11(7), 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>
- Hassanshahi, A., Moradzad, M., Ghalamkari, S., Fadaei, M., Cowin, A. J., & Hassanshahi, M. (2022). Macrophage-Mediated Inflammation in Skin Wound Healing. *Cells*, 11(19), 2953. <https://doi.org/10.3390/cells11192953>
- Krizanova, O., Penesova, A., Sokol, J., Hokynkova, A., Samadian, A., & Babula, P. (2022). Signaling pathways in cutaneous wound healing. *Frontiers in Physiology*, 13, 1030851. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1030851>
- Kushwaha, A., Goswami, L., & Kim, B. S. (2022). Nanomaterial-Based Therapy for Wound Healing. *Nanomaterials*, 12(4), 618. <https://doi.org/10.3390/nano12040618>
- Malaha, N., Sartika, D., Pannyiwi, R., Zaenal, Z., & Zakiah, V. (2023). EFEKTIFITAS SEDIAAN BIOSPRAY REVOLUTIK MENURUNKAN JUMLAH MAKROFAG DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA. *SAINTEKES: Jurnal Sains, Teknologi Dan Kesehatan*, 2(2), 170–177. <https://doi.org/10.55681/saintekes.v2i2.71>

- Mescher, A. L. (2024). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*, 17th Edition (17th ed.). McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3390>
- Moreira, H. R., & Marques, A. P. (2022). Vascularization in skin wound healing: Where do we stand and where do we go? *Current Opinion in Biotechnology*, 73, 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.08.019>
- Namikawa, K., Okamoto, T., Suzuki, A., Konishi, H., & Kiyama, H. (2006). Pancreatitis-Associated Protein-III Is a Novel Macrophage Chemoattractant Implicated in Nerve Regeneration. *The Journal of Neuroscience*, 26(28), 7460–7467. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0023-06.2006>
- Peña, O. A., & Martin, P. (2024). Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(8), 599–616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Saputra, D. R., Imansari, I. P., Elnisa, A. R., & Amania, H. N. (2023). Penggunaan Vasokonstriktor dalam Anestesi Lokal Kedokteran Gigi pada Pasien Kompromis Medis: Telaah Pustaka. *STOMATOGNATIC - Jurnal Kedokteran Gigi*, 20(1), 56. <https://doi.org/10.19184/stoma.v20i1.38602>
- Singer, A. J. (2022). Healing Mechanisms in Cutaneous Wounds: Tipping the Balance. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 28(5), 1151–1167. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2021.0114>
- Singh, S., Young, A., & McNaught, C.-E. (2017). The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 35(9), 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>
- Sorg, H., & Sorg, C. G. G. (2023). Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes. *European Surgical Research*, 64(2), 141–157. <https://doi.org/10.1159/000528271>
- Talbott, H. E., Mascharak, S., Griffin, M., Wan, D. C., & Longaker, M. T. (2022). Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. *Cell Stem Cell*, 29(8), 1161–1180. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.006>
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*, 10(9), 200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
- Zhou, S., Xie, M., Su, J., Cai, B., Li, J., & Zhang, K. (2023). New insights into balancing wound healing and scarless skin repair. *Journal of Tissue Engineering*, 14, 20417314231185848. <https://doi.org/10.1177/20417314231185848>