

## Perbedaan Penyembuhan Luka Sayat secara Makroskopis antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dengan *Povidone Iodine* Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

Firza Syailindra<sup>1</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>, Dyah Wulan SRW<sup>3</sup>, Waluyo Rudiyanto<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Luka merupakan kasus yang sering dialami oleh setiap manusia. Penyembuhan luka menjadi penting karena fungsi spesifik kulit bagi tubuh. *Povidone iodine* termasuk pengobatan luka yang sering digunakan. Pengobatan luka lain yang saat ini dikembangkan adalah ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia berupa *Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cells* (WJMSCs) yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel lain. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka sayat antara ekstrak WJMSCs dengan *povidone iodine* yang meliputi waktu penyembuhan luka, infeksi lokal, dan reaksi alergi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 18 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang dikelompokkan menjadi tiga perlakuan berbeda, terdiri atas kelompok K: kontrol negatif (akuades), P1: *povidone iodine*, dan P2: ekstrak WJMSCs. Pengamatan luka sayat dilakukan selama 14 hari menggunakan kriteria Nagaoka kemudian dianalisis menggunakan uji statistik deskriptif kategorik dan *one way ANOVA*. Waktu penyembuhan luka kelompok K: 16,67% lambat dan 83,3% sedang, P1: 16,67% lambat dan 83,3% sedang, P2: 83,3% sedang dan 16,7% cepat. Perbedaan rerata P1 dengan P2: 3,33 hari. Infeksi lokal dan reaksi alergi 100% tidak ada. Terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka sayat antara ekstrak WJMSCs dengan *povidone iodine* secara bermakna (*p value* < 0,05) dan tidak ada infeksi lokal ataupun reaksi alergi yang terjadi.

**Kata kunci:** ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia, luka sayat, penyembuhan luka, *povidone iodine*.

## The Difference of Macroscopic Incise Wound Healing between the Topical Administration of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and *Povidone Iodine* in *Sprague dawley* White Male Rats (*Rattus norvegicus*)

### Abstract

Wound is a case that is often experienced by every human. Wound healing is important because the skin has a specific function for the body. *Povidone iodine* commonly used for wounds treatment. Another wounds treatment that currently used is human umbilical cord mesenchymal stem cells in the form of *Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cells* (WJMSCs) extract which has ability to differentiate into another cells. This study aimed to find out the wound healing difference between WJMSCs extract and *povidone iodine* which cover wound healing time, local infection, and allergic reactions. This was an experimental study using 18 *Sprague dawley* white male rats, grouped into three different treatments, group K: negative control (aquadest), group P1:*povidone iodine*, and group P2: WJMSCs extract. Incised wound observed for 14 days using Nagaoka criteria then were analyzed using descriptive categoric statistic test and *one way ANOVA*. Wound healing time group K: 16,7% slow and 83,3% normal, P1: 16,7% slow and 83,3% normal, and P2: 16,7% fast and 83,3% normal. Mean difference P1 and P2: 3,33 days. 100% proportion in the category of no local infection and no allergic reactions. There are significant difference wound healing time between WJMSCs extract and *povidone iodine* (*p value* < 0,05) and there is no local infection and allergic reactions.

**Key words:** Human umbilical cord mesenchymal stem cells, incise wound, *povidone iodine*, wound healing.

Korespondensi: Firza Syailindra, Alamat: Jl. Seroja, Pematang wangi, Bandarlampung, Hp: 085381121340, email: firzasyailindra@gmail.com

### Pendahuluan

Luka merupakan kasus yang sering dialami oleh setiap manusia. Luka adalah hilangnya integritas epitelial dari kulit.<sup>1</sup> Kulit berperan sangat penting dalam kehidupan manusia, antara lain dengan mengatur

keseimbangan air serta elektrolit, termoregulasi, dan berfungsi sebagai barier terhadap lingkungan luar termasuk mikroorganisme.<sup>2</sup> Saat barier ini rusak karena berbagai penyebab seperti ulkus, luka bakar, trauma, atau neoplasma maka kulit tidak dapat

melaksanakan fungsinya secara adekuat. Oleh karena itu sangat penting untuk mengembalikan integritasnya sesegera mungkin.<sup>1</sup>

Luka normalnya akan mengalami proses penyembuhan, yang merupakan respon dari jaringan ikat. Pada manusia proses penyembuhan luka dibagi menjadi tiga fase yang dapat saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, fase pembentukan jaringan baru, dan fase *remodelling*.<sup>3</sup> Penyembuhan luka menjadi hal yang penting karena kulit memiliki fungsi spesifik bagi tubuh kita, yaitu protektif, sensorik, termoregulatorik, metabolismik, dan sinyal seksual. Ketika terjadi luka maka fungsi-fungsi tersebut tidak dapat berjalan seperti seharusnya.<sup>2</sup>

*Povidone iodine* merupakan salah satu pengobatan luka secara kimiawi yang sering kali digunakan dalam penyembuhan luka yang memiliki efek antimikroba, menciptakan lingkungan lembab, dan menginduksi angiogenesis.<sup>4</sup> Namun *povidone iodine* dapat menimbulkan banyak efek samping, di antaranya iododerma dan reaksi anafilaksis.<sup>5</sup> Oleh karena itu, dibutuhkan obat alternatif lain untuk pengobatan luka.<sup>6</sup>

Terapi gen saat ini telah berkembang pesat sejak diperkenalkan pertama kali pada tahun 1990. Terapi gen merupakan teknik untuk mengoreksi gen-gen cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Salah satu pendekatan terapi gen yang berkembang adalah dengan menambahkan gen-gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan.<sup>7</sup>

Pengembangan obat atau gen alternatif untuk mengobati luka telah dilakukan selama bertahun-tahun. Salah satu terapi yang digunakan saat ini adalah dengan memanfaatkan sel punca. Sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain.<sup>8</sup> Proses diferensiasi dipicu oleh adanya sinyal dari dalam dan luar sel. Sinyal dari dalam dipengaruhi oleh gen DNA yang membawa kode untuk struktur dan fungsi sel. Sedangkan sinyal dari luar yang berperan pada diferensiasi sel adalah zat kimia yang disekresi oleh sel lain, kontak fisik dengan sel sebelahnya, dan molekul tertentu dalam lingkungan mikro di sekitar sel punca tersebut. Interaksi sinyal selama proses diferensiasi menyebabkan DNA mengalami perubahan epigenetik yang

menyebabkan perubahan ekspresi DNA yang akan berdiferensiasi menjadi sel tertentu. Perubahan epigenetik ini dapat diturunkan melalui pembelahan sel.<sup>8</sup>

Sel punca ekstraembrial diambil dari plasenta, tali pusat (jaringan gelatinosa di dalam tali pusat yang disebut *Wharton jelly*), dan darah tali pusat segera setelah bayi lahir. *Mesenchymal stem cells* yang berasal dari jaringan tali pusat memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan efektif untuk menyembuhkan luka bersama dengan proses normal penyembuhan luka itu sendiri.<sup>9</sup>

Berdasarkan penjelasan di atas, penelitian lebih lanjut untuk mempelajari potensi tali pusat sebagai terapi sel punca adalah suatu hal yang menarik dan dapat memberi manfaat. Penelitian untuk mempelajari perbedaan antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dan *povidone iodine* akan dilaksanakan melalui penilaian secara makroskopis luka berupa waktu penyembuhan luka, infeksi lokal, dan reaksi alergi dengan model hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka sayat secara makroskopis antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *povidone iodine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang meliputi waktu penyembuhan luka, infeksi lokal, dan reaksi alergi.

## Metode

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November-Desember 2016. Pembuatan sediaan topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler selama 1 hari dan pengamatan secara makroskopis dilakukan di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 14 hari.

Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* berusia 2-3 bulan dengan berat 250-300 gram, sehat, serta tidak terdapat kelainan anatomis. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alkohol 70%, NaCl fisiologis, tali pusat manusia, larutan buffer garam fosfat, *Quick-DNA Universal Kit (Solid Tissue Buffer, Proteinase K, Genomic Binding Buffer, DNA-Pre Wash Buffer, g-DNA Wash*

Buffer, dan *DNA Elution Buffer*), lidocain 0,2%, akuades, serta *povidone iodine*. Alat yang diperlukan antara lain kandang, timbangan, pisau cukur, pisau skalpel steril, kassa steril. spuit 1 cc, Gelas beker, mikropipet beserta tipnya, Inkubator (*waterbath*), *Quick-DNA Universal Kit* (*Zymo-Spin IIC-XL Column*), mikrosentrifugasi beserta tabungnya, dan *vortex*.

Penelitian ini telah diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan persetujuan etik nomor 125/UN26.8/DL/2017.

Tali pusat didapat dari donor sukarela yang telah menandatangani lembar *informed consent*. Donor sukarela merupakan ibu yang tidak memiliki riwayat hepatitis B, hepatitis C, HIV, infeksi *Cytomegalo virus*, infeksi *Treponema pallidum*, serta riwayat infeksi lain yang ditularkan melalui darah, sawar plasenta, dan genital.<sup>10</sup>

Setelah bayi lahir, tali pusat dipotong sekitar 5-7 cm menggunakan pisau steril dan disimpan dalam wadah berisi larutan salin normal 0,9% kemudian disimpan pada suhu 4°C dalam *biological safety cabinet* sampai proses pengolahan dilakukan. Permukaan tali pusat dibilas dengan larutan buffer garam fosfat untuk membersihkannya dari darah yang menempel di permukaan.<sup>11</sup>

Ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dibuat menggunakan *Quick-DNA Universal Kit*, produksi *Zymo Research*. Tali pusat manusia dipotong-potong hingga ukuran yang sangat kecil. 25 mg tali pusat yang telah ditimbang menggunakan timbangan digital dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi kemudian ditambah dengan 95 µL air, 95 µL *Solid Tissue Buffer*, dan 10 µL Proteinase K lalu putar menggunakan *vortex* selama 10-15 detik. Setelah itu, inkubasi tabung tersebut pada suhu 55 °C selama 1-3 jam.

Setelah inkubasi selesai, mikrosentrifugasi tabung dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit lalu ambil supernatant dan masukkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi baru. Supernatant yang telah dipisahkan kemudian ditambahkan dengan *Genomic Binding Buffer* sebanyak 2 kali volume supernatant tersebut (contoh: tambahkan 400 µL *Genomic Binding Buffer* untuk 200 µL supernatant), *vortex* selama 10-15 detik. Pindahkan campuran tersebut ke tabung *Zymo-Spin IIC-XL* dalam tabung pengumpul lalu

sentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit, kemudian buang supernatant hasil sentrifugasi.

Setelah itu, tambahkan 400 µL *DNA Pre-Wash Buffer* lalu sentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg, kosongkan tabung pengumpul. Kemudian tambahkan 700 µL *g-DNA Wash Buffer* lalu sentrifugasi kembali dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit, lalu kosongkan tabung pengumpul. Setelah itu, tambahkan kembali 200 µL *g-DNA Wash Buffer* lalu sentrifugasi dengan kecepatan dan waktu yang sama dengan proses sebelumnya, lalu kosongkan tabung pengumpul. Terakhir, pindahkan tabung *Zymo-Spin* yang telah ditambahkan 50 µL *DNA Elution* ke dalam tabung pengumpul baru, lalu inkubasi pada suhu ruang selama 5 menit, dan kemudian di sentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit. Terbentuklah 50 µL ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia. Simpan pada suhu -20°C sampai ekstrak akan digunakan.

Luka sayat dibuat di punggung tikus menggunakan pisau skalpel dengan panjang luka 2 cm dan kedalaman hingga lapisan dermis yang ditandai dengan keluarnya darah. Luka sayat pada kelompok kontrol negatif (K) hanya diolesi dengan akuades 0,02 mL menggunakan spuit 1 cc. Pada kelompok perlakuan 1 (P1) luka diolesi dengan *povidone iodine* 0,02 mL sampai menutupi seluruh permukaan luka, dan pada kelompok perlakuan 2 (P2) diolesi dengan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSCs) 0,02 mL sampai menutupi seluruh permukaan luka. Perawatan dan pengamatan luka sayat dilakukan sebanyak satu kali sehari selama 14 hari sesuai dengan lama proses penyembuhan luka normal mencapai fase proliferasi.

## Hasil

Pada hari ke-1 setelah induksi, luka pada masing-masing kelompok perlakuan memiliki gambaran yang sama berupa luka sepanjang 2 cm, permukaan luka bersih, terbuka, dan belum terbentuk jaringan granulasi. Pada hari ke-3, luka mulai menutup dan membentuk jaringan granulasi. Perkembangan proses penyembuhan di hari berikutnya kemudian menjadi berbeda antara masing-masing tikus dari setiap kelompok perlakuan (Gambar 1).



**Gambar 1.** Proses penyembuhan luka sampel

Waktu penyembuhan luka dari masing-masing tikus setiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Lama waktu penyembuhan luka sampel

Perlakuan	Tikus	Lama Waktu
Negatif	1	14 hari
	2	10 hari
	3	10 hari
	4	8 hari
	5	11 hari
	6	11 hari
<i>Povidone Iodine</i>	1	10 hari
	2	14 hari
	3	9 hari
	4	11 hari
	5	9 hari
	6	11 hari
WJMSCs	1	7 hari
	2	7 hari
	3	9 hari
	4	7 hari
	5	8 hari
	6	6 hari

Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji statistik *One Way* ANOVA. Hasil uji normalitas didapatkan kelompok K  $p=0,535$ , kelompok P1  $p=0,473$ , dan kelompok P2  $p=0,195$ . hal tersebut menunjukkan bahwa data memiliki sebaran yang normal. Sedangkan hasil uji homogenitas varian didapatkan  $p=0,592$ , yang berarti data memiliki varian yang sama. Hasil analisis waktu penyembuhan luka tersaji dalam tabel 2 dan tabel 3.

**Tabel 2.** Perbedaan waktu penyembuhan luka antarkelompok perlakuan

	n	Rerata hari (SB)	P
Negatif	6	10,7 (2.0)	
<i>Povidone Iodine</i>	6	10,7 (1.9)	<0,05
WJMSCs	6	7,3 (1.0)	

#### Keterangan:

n: jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

**Tabel 3.** Analisis *post hoc* LSD Perbedaan waktu penyembuhan luka

	Beda rerata	IK 95%		P
		Min	Maks	
Negatif vs <i>Povidone Iodine</i>	0.00	-2,06	2,06	1,000
Negatif vs WJMSCs	3,33	1,27	5,39	0,004
<i>Povidone Iodine</i> vs WJMSCs	3,33	1,27	5,39	0,004

Hasil analisis uji *One Way* ANOVA untuk waktu penyembuhan luka menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu penyembuhan yang bermakna antara ketiga kelompok perlakuan dengan nilai  $p= <0,05$ . Rerata waktu penyembuhan luka tercepat adalah tikus yang diberi ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia/ WJMSCs yaitu 7,3 hari, diikuti oleh *povidone iodine* yaitu 10,7 hari, dan yang terakhir adalah perlakuan negatif dengan rata-rata 10,7 hari.

Secara statistik dengan melihat hasil dari analisis *post hoc*, terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka yang bermakna antara kelompok perlakuan negatif dengan ekstrak WJMSCs ( $p= 0,004$ ) dan kelompok perlakuan *povidone iodine* dengan WJMSCs ( $p= 0,004$ ). Sedangkan untuk kelompok perlakuan negatif dengan *povidone iodine*, tidak terdapat perbedaan waktu penyembuhan yang bermakna karena  $p= 1,000$ .

#### Pembahasan

Waktu penyembuhan luka secara normal terbagi menjadi tiga fase yang bisa saling tumpang tindih dan ditandai dengan perubahan status populasi seluler dan aktivitas biokimia. Fase-fase tersebut antara lain hemostasis dan inflamasi, proliferasi dan maturasi atau *remodeling*. Fase-fase ini dimulai sejak awal terjadinya luka sampai terjadinya penyembuhan luka.<sup>12</sup>

*Povidone iodine*, disisi lain merupakan agen antimikroba spektrum luas sehingga pada penyembuhan luka sayat hanya berperan

dalam menjaga kebersihan dan desinfeksi luka. *Povidone iodine* tidak membantu fungsi fisiologis penyembuhan luka, seperti halnya pada kelompok negatif yang diberi perlakuan akuades hanya berfungsi menjaga kebersihan dan desinfeksi lukanya saja.<sup>13</sup>

Sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan potensinya sangat tinggi untuk berkembang menjadi jenis sel yang berbeda-beda di dalam tubuh dengan pembelahan sel. Fungsi dari sel punca salah satunya sebagai sistem perbaikan untuk mengganti sel-sel tubuh yang telah rusak. Sel punca akan membelah secara teratur dan memperbaiki jaringan yang rusak. Selnya dapat menjadi sel jenis lain seperti sel otot, sel darah merah atau sel otak.<sup>14</sup>

Sel induk mesenkimal memiliki kemampuan untuk pembaruan diri, transformasi dan sangat efektif untuk memperbaiki luka kulit. WJMSCs memiliki fungsi proliferasi yang cepat, dapat langsung dieksekusi oleh sel-sel pengganti dari jaringan yang terluka atau oleh efek parakrin dari lingkungan sekitar yang secara tidak langsung mendukung revaskularisasi, melindungi jaringan dari apoptosis yang disebabkan oleh stress, dan tepat memodulasi respon inflamasi.<sup>15</sup> WJMSCs juga memiliki kemampuan untuk pembaruan diri, transformasi dan sangat efektif untuk memperbaiki luka kulit, oleh karena itu pada penelitian ini tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang mendapat luka sayat dan diberikan perlakuan WJMSCs dapat sembuh lebih cepat karena dapat meningkatkan beberapa fase pada penyembuhan luka secara normal.<sup>9</sup>

Infeksi lokal merupakan kondisi dimana terdapat suatu mikroorganisme pada jaringan atau cairan tubuh yang disertai suatu gejala klinis yang bersifat lokal. Infeksi lokal dinilai menggunakan skor Nagaoka pada hari ke-14 setelah dilakukan induksi luka sayat pada kulit tikus. Secara kasat mata, permukaan luka tampak bersih dan tidak terlihat adanya tanda-tanda inflamasi pada seluruh kelompok perlakuan serta tidak ada kerusakan spesifik dari jaringan luka yang diakibatkan oleh invasi mikroba. Setiap sampel pada kelompok perlakuan 100% memiliki skor 3. Hal tersebut berarti bahwa seluruh tikus yang diberi perlakuan tidak ada yang mengalami infeksi lokal.

Reaksi alergi dapat terjadi kapanpun tergantung pada sensitivitas sistem imun hewan coba yang terpapar, terutama reaksi alergi atau hipersensitivitas tipe satu. Reaksi yang terjadi ketika alergen yang masuk ke dalam tubuh akan menimbulkan suatu respon imun berupa produksi IgE dan penyakit alergi yang dimulai dari fase sensitiasi yaitu waktu yang dibutuhkan ketika terjadi pembentukan IgE sampai diikat oleh reseptor spesifik pada permukaan sel mast atau basofil, dilanjutkan dengan fase aktivasi. Fase aktivasi merupakan waktu yang dibutuhkan antara pajanan ulang dengan antigen yang spesifik dan sel mast atau basofil melepaskan isinya yang berisikan granul yang menyebabkan reaksi dan terakhir fase efektor yaitu waktu yang dibutuhkan ketika terjadi respon yang kompleks (anafilaksis) sebagai efek dari mediator-mediator yang dilepas sel mast atau basofil dengan aktivitas farmakalogik.<sup>16</sup>

Seperti halnya infeksi lokal, reaksi alergi dinilai dengan menggunakan skor Nagaoka setelah dilakukan induksi luka sayat pada kulit tikus. Secara kasat mata, permukaan luka tampak bersih pada seluruh perlakuan. Hal tersebut dapat menunjukkan bahwa tidak ada reaksi hipersensitivitas yang biasanya ditandai dengan adanya bintik merah disekitar luka. Setiap sampel pada kelompok perlakuan 100% memiliki skor 3. Hal tersebut berarti bahwa seluruh tikus yang diberi perlakuan tidak ada yang mengalami reaksi alergi.

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu peneliti tidak meneliti faktor-faktor lain yang dapat menghambat proses penyembuhan luka. Selain itu, peneliti hanya fokus pada penyembuhan luka secara makroskopis dalam menilai kesembuhan luka.

## Simpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka sayat yang bermakna antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *povidone iodine* dengan  $p = 0.004$ . Urutan rerata waktu penyembuhan luka sayat dari yang tercepat adalah ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia, *povidone iodine*, dan akuades.

Selain itu, tidak terdapat infeksi lokal dan reaksi alergi pada penyembuhan luka sayat dengan pemberian ekstrak sel punca

mesenkimal tali pusat manusia maupun *povidone iodine*.

#### Daftar Pustaka

1. Atik N, Januarsih IAR. Perbedaan efek pemberian topikal gel lidah buaya (*Aloe vera L.*) dengan solusio povidone iodine terhadap penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*). Majalah Kedokteran Bandung, 2009. 41(2).
2. Mescher AL. Histologi dasar Junqueira: teks & atlas ed 12., Jakarta: EGC. 2012.
3. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. *Int J Cli Exp Pathol.* 2010. 3(7):643–53.
4. Sammartino G, Tia M, Tete S, Perillo L, Trosino O. Adverse reaction to irrigation with povidone-iodine affer deep-impacted, lower third molar extraction. *J Biol Regul Homeos Agents.* 2012. 26(1):145–49.
5. Masse M, Falanga V, Zhou LH. Use of topical povidone iodine resulting in an iododerma-like eruption. *The Journal of Dermatology*, 2008. 35(11):744–47.
6. Castelain, F, Girardin P, Moumane L, Aubin F, Pelletier F. Anaphylactic reaction to povidone in a skin antiseptic. *Contact Dermatitis*, 2016. 74(1):55–56.
7. Malik A. RNA therapeutic, pendekatan baru dalam terapi gen. Majalah Ilmu Kefarmasian. 2005. 2(2): 51–61.
8. Yuliana I, Suryani D. Terapi sel punca pada infark miokard, stem cell therapy in myocardial infarction. *Bioteknologi*. 2012. 11(2):176–90.
9. Nan W, Liu R, Chen H, Xu Z, Wang M, Yuan Z, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells combined with a collagen-fibrin double-layered membrane accelerates wound healing. *Wounds.* 2015.27(5):134–140.
10. Chen G, Yue A, Ruan Z, Yin Y, Wang R, Ren Y, et al. Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and Wharton's jelly. *Stem Cell Research & Therapy.* 2015. 6(1):228.
11. Puranik SB, Nagesh A, Guttedar RS. Isolation of mesenchymal-like cells from Wharton's jelly of umbilical cord. *IJP CBS.* 2012. 2(3):218–24.
12. Januarsih IAR, Atik N. Perbandingan pemberian topikal aqueous leaf extract of *carica papaya* (ALEC) dan madu khaula terhadap percepatan penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*). MKB, 2010. 42 (2):76-81.
13. Li SH, Wang Y, Gao HB, Zhao K, Hou YC, Sun W, et al. Experimental study on the toxicity of povidone-iodine solution in brain tissues of rabbits. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(9):14863–870.
14. Djauhari T. Sel punca. *Jurnal Saintika Medika*. 2010. 6(13):91-6.
15. Kalaszczynska I, Ferdyn K. Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: future of regenerative medicine? recent findings and clinical significance. *BioMed Research International*, 2015:1–11.
16. Baratawidjaja KG, Rengganis I. Imunologi dasar edisi Ke-9. Jakarta: Penebit FKUI. 2010. hlm. 319-48.