

**EFEK *EXOSOMES* SEKRETOM *HUMAN UMBILICAL VEIN*
ENDOTHELIAL CELLS TERHADAP DEPOSISI KOLAGEN
DAN PENYEMBUHAN LUKA KRONIS
PADA TIKUS GALUR WISTAR**

TESIS

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Gelar
Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi**



Oleh :

AMBAR ALIWARDANI

NIM S201708001

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2021**

commit to user

**EFEK EXOSOMES SEKRETOM HUMAN UMBILICAL VEIN
ENDOTHELIAL CELLS TERHADAP DEPOSISI KOLAGEN
DAN PENYEMBUHAN LUKA KRONIS
PADA TIKUS GALUR WISTAR**

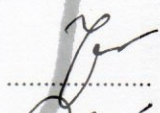
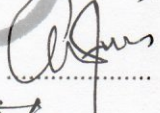
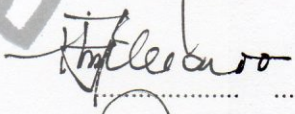
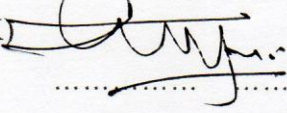

TESIS

Oleh:

AMBAR ALIWARDANI

NIM S201708001

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan untuk memperoleh gelar spesialis kulit dan kelamin pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	dr. Endra Yustin Ellistasari, M.Sc, Sp.KK (K) NIK. 19750926 201001 2 001		20/09 - 2021
Pembimbing II	dr. Suci Widhiati, M.Sc, Sp.KK (K) NIP. 19781106 201101 2 005		20/09 - 2021
Pembimbing Konsultan	Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) NIK. 19480801 197610 2 001		20/09 - 2021
Penguji I	Prof. Dr. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K) NIK. 19461207 2017 1 001		20/09 - 2021
Penguji II	Dr. dr. Muh. Eko Irawanto, Sp.KK(K) NIP. 19751225 200812 1003		21/09 - 2021

Surakarta, 21 September 2021

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin


dr. Endra Yustin Ellistasari, M.Sc. Sp.KK (K)
NIP. 19750926 201001 2 001

commit to user

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul “**EFEK *EXOSOMES* SEKRETOM *HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS* TERHADAP DEPOSISI KOLAGEN DAN PENYEMBUHAN LUKA KRONIS PADA TIKUS GALUR WISTAR**” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah Tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik Tesis beserta gelar Spesialis Dermatologi dan Venereologi saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim pembimbing sebagai *author* dan Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 21 September 2021

Mahasiswa,

Ambar Aliwardani

S201708001

ABSTRAK**EFEK EXOSOMES SEKRETOM HUMAN UMBILICAL VEIN
ENDOTHELIAL CELLS TERHADAP DEPOSISI KOLAGEN
DAN PENYEMBUHAN LUKA KRONIS
PADA TIKUS GALUR WISTAR****Ambar Aliwardani
S201708001****Latar belakang**

Penyembuhan luka kronis menjadi beban dibidang medis baik secara biaya maupun waktu perawatan. Pada luka kronis terjadi inflamasi memanjang, kegagalan reepitelisasi, angiogenesis dan penuaan fibroblas. *Exosomes Human Umbilical Vein Endothelial Cells* (HUVEC-Exos) mengandung *growth factor* (GF), sitokin antiinflamasi dan mikro *Ribonucleic Acid* (miRNA) memiliki efek regeneratif dapat mempercepat proliferasi dan migrasi pada keratinosit dan fibroblas.

Tujuan

Membuktikan pemberian *exosomes Human Umbilical Vein Endothelial Cells* dapat memberikan efek peningkatan deposisi kolagen dan percepatan penyembuhan luka kronis pada tikus galur Wistar.

Metode

Penelitian eksperimental laboratoris rancangan *post test control group design* membandingkan deposisi kolagen dan percepatan penyembuhan luka pada kulit tikus galur Wistar yang dilukai menjadi luka kronis dengan Mitomicin C dan diberi penambahan HUVEC-Exos 1% dibandingkan kontrol. Sampel sebanyak 30 ekor tikus terbagi tiga kelompok perlakuan. Kelompok A adalah kontrol diberikan topikal *propylene glycol*, kelompok B diberikan injeksi subkutan HUVEC-Exos 1% dan topikal *propylene glycol* dan kelompok C diberikan injeksi subkutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) dan topikal *propylene glycol*. Pengukuran luka pada hari ke-0,7,14 dan 21 didokumentasikan dengan kamera digital dan diolah dengan *software Image J*. Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan Trichrome Masson bertujuan untuk melihat deposisi kolagen pada hari ke-0,7 dan 14. Analisis statistik dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

Hasil penelitian

Uji *Oneway Analysis of Variance* (ANOVA) menunjukkan hasil signifikan pada deposisi kolagen hari ke-7 ($p=0,001$) dan hari ke-14 ($p=0,005$). Uji *Post Hoc* signifikan hari ke-7 dan hari-14 menunjukkan bahwa HUVEC-Exos 1% yang paling memberikan efek peningkatan deposisi kolagen. Pada ukuran luas luka uji ANOVA menunjukkan signifikan hari ke-14 ($p=0,015$) dan hari ke-21 ($p=0,014$). Uji *Post Hoc* signifikan pada hari ke-21 menunjukkan bahwa HUVEC-Exos 1% yang paling memberikan efek percepatan penyembuhan luka.

Kesimpulan

Exosomes Human Umbilical Vein Endothelial Cells memberikan efek peningkatan deposisi kolagen dan percepatan penyembuhan luka kronis pada tikus galur Wistar sehingga dapat dipertimbangkan menjadi pilihan terapi penyembuhan luka kronis.

Kata Kunci: *exosomes, human umbilical vein endothelial cells, luka kronis, mitomicin C, sekretom*

ABSTRACT**THE EFFECT OF EXOSOMES SECRETOME OF HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS ON COLLAGEN DEPOSITION AND CHRONIC WOUND HEALING ON WISTAR RATS**

Ambar Aliwardani
S201708001

Background

Chronic wound healing is a burden in the medical issue both in terms of cost and treatment duration. Prolonged inflammation, failure of reepithelialization, angiogenesis and fibroblasts senescence are common in chronic wound. Human Umbilical Vein Endothelial Cells Exosomes (HUVEC-Exos) contain growth factor (GF), anti-inflammatory cytokines, and microRibonucleic Acid (miRNA) which have regenerative effects that can accelerate proliferation and migration of keratinocytes and fibroblasts.

Objective

To investigate the effect of Human Umbilical Vein Endothelial Cells derived exosomes on collagen deposition increment and wound closure acceleration in Wistar strain rats with chronic wound.

Methods

We conducted a laboratory experimental study using post test control group design on 30 male Wistar rats with chronic cutaneous wound induced with Mitomycin C. These animal models were allocated into 3 groups, control groups (A) receiving topical propylene glycol, treatment groups (B and C), B receiving 1% HUVEC-Exos subcutaneous injection combined with topical propylene glycol and C Phosphate Buffer Saline (PBS) subcutaneous injection in combination with topical propylene glycol, respectively. Wound assesment was done on days 0, 7, 14, and 21 and documented with digital camera which has then processed with Image J software. Histopathological examination was performed using Trichrome Masson staining on days 0, 7, and 14 to see collagen deposition. All data were analyzed statistically with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21, and p value of <0.05 was considered significant.

Result

Collagen deposition increased significantly on days 7 ($p=0.001$) and 14 ($p=0.005$) in all groups. However 1% HUVEC-Exos gave the most effect on collagen deposition. Wound size improved significantly on days 14 ($p=0.015$) and 21 ($p=0.014$). 1% HUVEC-Exos had the most effect on accelerating wound closure.

Conclusion

HUVEC Exosomes can increase collagen deposition and accelerate wound healing in Wistar rats with chronic wound. Hence, it can be considered as an alternative therapy for chronic wound healing.

Keywords: chronic wound, exosomes, human umbilical vein endothelial cells, mitomycin C, secretome

commit to user

PRAKATA

Alhamdulillahirobbil'alamin, Segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala karunia, kasih sayang dan rahmat yang dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul "**EFEK *EXOSOMES* SEKRETOM *HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS* TERHADAP DEPOSISI KOLAGEN DAN PENYEMBUHAN LUKA KRONIS PADA TIKUS GALUR WISTAR**". Laporan penelitian ini disusun sebagai tugas akhir dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis berharap laporan ini dapat memberi kontribusi yang bermanfaat bagi program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Atas bantuan bimbingan dari berbagai pihak, peneliti hendak menyampaikan ungkapan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, SH, M.Hum selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. dr. Reviono, Sp.P (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Dr. dr. Cahyono Hadi, SpOG (K) selaku Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
4. dr. Endra Yustin Elistasari, M.Sc, Sp.KK (K) selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, bantuan, dukungan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
5. dr. Suci Widhiati, M.Sc, Sp.KK (K) sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, bantuan, dukungan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
6. Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) sebagai konsultan yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, bantuan, dukungan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
7. Prof. dr. Ari Natalia Probandari, MPH, Ph.D selaku pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan mengenai metodologi penelitian sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

commit to user

8. Prof. Dr. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K) sebagai penguji I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
9. Dr. dr. Muhammad Eko Irawanto, Sp.KK (K) sebagai penguji II yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis.
10. dr. Novan Adi Setyawan, Sp.PA yang telah memberikan arahan dan bimbingan histopatologi dalam penyelesaian tesis.
11. dr. Endra Yustin Ellistasari M.Sc, Sp.KK (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
12. Dr. dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK (K) selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
13. Dr. dr. Nugrohoaji Dharmawan, M.Kes, Sp.KK (K) selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
14. Seluruh staf pengajar bagian kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta yaitu Prof. Dr. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K), Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K), Dr. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K), Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K), Dr. dr. Muhammad Eko Irawanto, Sp.KK (K), Dr. dr. Nugrohoaji Dharmawan, M.Kes, Sp.KK (K), Dr. dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK (K), dr. Endra Yustin Ellistasari, M.Sc, Sp.KK (K), dr. Nurrachmat Muliato, M.Sc, Sp.KK (K), dr. Suci Widhiati, M.Sc, Sp.KK (K), dr. Triasari Oktavriana, M.Sc, Sp.KK, dr. Ammarilis Murastami, Sp.KK, dr. Alamanda Murasmita, Sp.DV dan dr. Adniana Nareswari, Sp.DV yang telah memberikan dukungan, masukan dan saran kepada penulis.
15. Rekan teman sejawat Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, terimakasih atas segala motivasi, semangat dan doa serta kebersamaannya selama menempuh pendidikan.

16. dr. Ummi Rinandari, Sp.DV, dr. Halim Perdana Kusuma, dr. Putti Fatiharani dan dr. Fiska Rosita yang berjuang bersama, saling mendukung dan mendengarkan keluh kesah sampai pada masa akhir pendidikan ini.
17. Seluruh perawat Poliklinik Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas bantuan dan kerjasamanya selama proses penelitian, serta dukungan yang diberikan kepada penulis.
18. Seluruh *supporting* staf administrasi Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis.
19. Seluruh staf Bagian Laboratorium Universitas Setia Budi, Laboratorium Dermama dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis.
20. Suami tercinta Achmad Yusuf Zen, S.T., S.E., M.M. yang telah memberikan ridho, doa, motivasi, dukungan, pengertian dan kesabaran selama menyertai masa pendidikan ini, serta anak-anakku Ken Luigi Yusuf Zen, Ken Luisa Yusuf Zen dan Ken Luina Yusuf Zen atas segala pengertian, doa, kesabaran dan keceriaan yang menjadi motivasi bagi penulis.
21. Ibunda tersayang Hj. Susi Bunyani dan Hj. Siti Ma'muroh dan Ayahanda tersayang H. Warlam Supandoyo dan H. Mochammad Muchyidin Zen (Alm), serta seluruh keluarga besar yang selalu memberikan doa, semangat, dukungan dan kasih sayang luar biasa kepada penulis.
22. Semua pihak terkait yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan motivasi, bantuan dan masukan kepada penulis.

Penulis menyadari laporan penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik, saran dan masukan yang membangun dari seluruh pihak. Penulis memohon maaf atas segala kekhilafan dan kesalahan dalam tutur kata, perilaku, sikap, dan perbuatan selama menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Surakarta, 21 September 2021
Hormat Saya

commit to user

Ambar Aliwardani

DAFTAR ISI


HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI.....	ii
ABSTRAK.....	iiv
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	iix
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	Error! Bookmark not defined.
A. Latar Belakang.....	Error! Bookmark not defined.
B. Rumusan Masalah.....	Error! Bookmark not defined.
C. Tujuan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
D. Manfaat Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
E. Kebaruan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Penyembuhan Luka.....	6
B. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	Error! Bookmark not defined.
C. Luka Kronis.....	Error! Bookmark not defined.
D. Kolagen.....	Error! Bookmark not defined.
E. Sekretom <i>Human Umbilical Vein Derived Endothelial Cells</i>	Error! Bookmark not defined.
F. <i>Exosomes</i>	Error! Bookmark not defined.
1. Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2. Peran <i>Exosomes</i> pada Penyembuhan Luka Kronis ..	Error! Bookmark not defined.
G. Peran Mitomisin C (MMC) pada Induksi Luka Kronis ..	Error! Bookmark not defined.

commit to user

H. Tikus Galur Wistar	Error! Bookmark not defined.
1. Tikus Galur Wistar	Error! Bookmark not defined.
2. Penyembuhan Luka pada Tikus	Error! Bookmark not defined.
I. Kerangka Teori.....	Error! Bookmark not defined.
J. Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
K. Hipotesis.....	Error! Bookmark not defined.
BAB III METODE PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
A. Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
B. Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
C. Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	Error! Bookmark not defined.
E. Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
F. Definisi Operasional.....	40
G. Alat dan Bahan Penelitian	41
H. Prosedur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
I. Uji Toksisitas dan Tumorigenitas	Error! Bookmark not defined.
J. Analisa Hasil Penelitian	49
K. Kelaikan Etik Penelitian.....	50
L. Rencana Pelaksanaan Penelitian	50
M. Alur Penelitian.....	51
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
A. Hasil Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1. Penyembuhan Luka Kronis Berdasarkan Deposisi Kolagen.....	Error! Bookmark not defined.
2. Percepatan Penyembuhan Luka Kronis Berdasarkan Luas Luka	Error! Bookmark not defined.
B. Pembahasan.....	Error! Bookmark not defined.
C. Nilai-nilai Kebaruan.....	69
D. Keterbatasan Penelitian	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	70
A. Kesimpulan.....	70

B. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71

DAFTAR SINGKATAN



AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
bFGF	: <i>Basic fibroblast growth factor</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
df	: <i>Degree of freedom</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
EV	: <i>Extracellular vesicle</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
GF	: <i>Growth factor</i>
HbsAg	: <i>Hepatitis B surface Antigen</i>
HCV	: <i>Hepatitis C</i>
HGF	: <i>Hepatocyte growth factor</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen peroksida</i>
HIF	: <i>Hypoxia inducible factor</i>
HUVEC	: <i>Human umbilical vein endothelial cells</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
KGF	: <i>Keratinocyte growth factor</i>
MES	: <i>Matriks ekstraseluler</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
miRNA	: <i>Micro ribonucleic acid</i> <i>submit to user</i>

MMC	: Mitomisin C
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
MSC	: <i>Mesenchimal stem cells</i>
MVB	: <i>Multivesicullar bodies</i>
O ₂ ⁻	: <i>Anion superoksida</i>
OH [·]	: Hidroksi radikal
PBS	: <i>Phosphate buffered saline</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
PMN	: <i>Polimorfo nuclear</i>
PRP	: <i>Platelet rich plasma</i>
ROS	: Reaktif oksigen spesies
TGF α	: <i>Transforming growth factor α</i>
TGF β	: <i>Transforming growth factor β</i>
TORCH	: <i>Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus</i>
TIMP	: <i>Tissue unhibitors of metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
UCB	: <i>Umbilical cord blood</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kebaruan Penelitian	5
Tabel 2. <i>Growth Factor</i> yang Berperan pada Penyembuhan Luka	9
Tabel 3. Sitokin Proinflamasi dan Antiinflamasi pada Penyembuhan Luka.....	10
Tabel 4. Enzim <i>Matrix Metaloproteinase</i> dan Inhibitor MMP. . Error! Bookmark not defined.	
Tabel 5. Definisi Operasional Variabel	40
Tabel 6. Rencana Pelaksanaan Penelitian. Error! Bookmark not defined.	
Tabel 7. Nilai Rata-rata Deposisi Kolagen Pada Kelompok A, B dan C	55
Tabel 8. Uji Normalitas Deposisi Kolagen.....	56
Tabel 9. Uji ANOVA Deposisi Kolagen Hari Ke-7 dan hari ke-14.....	57
Tabel 10. Uji <i>Post Hoc</i> Deposisi Kolagen Hari Ke-7 dan hari ke-14	58
Tabel 11. Nilai Rata-rata Luas Luka Pada Kelompok A, B dan C.....	59
Tabel 12. Uji Normalitas Luas Luka	61
Tabel 13. Uji ANOVA Luas Luka Hari ke-0 sampai hari ke-21.....	62
Tabel 14. Uji <i>Post Hoc</i> Hari ke-14.....	63
Tabel 15. Uji <i>Post Hoc</i> Hari ke-21	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tahapan Penyembuhan Luka Kulit	6
Gambar 2. Perbandingan Lingkungan Molekuler dan Seluler untuk Luka yang Sembuh dan Luka Kronis.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3. Gambaran Kolagen dengan Pewarnaan Histopatologi Trichrome Masson.	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. Jaringan Umbilikus sebagai Sumber Sel Endotel.....	20
Gambar 5. Representasi Skematis Vesikel Ekstraseluler...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 6. Biogenesis dan Kandungan dalam <i>Exosomes</i> ...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 7. Efek <i>Exosomes</i> pada Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
Gambar 8. Tikus Galur Wistar	31
Gambar 9. <i>Splint</i> untuk Mencegah Kontraksi pada Penyembuhan Luka Tikus	Error! Bookmark not defined.
Gambar 10. Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
Gambar 11. Kerangka Konsep.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 12. Skema Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Gambar 13. Alur Penelitian.....	51
Gambar 14. Deposisi Kolagen Menggunakan Pengecatan Trichrome Masson ..	53
Gambar 15. Gambaran Deposisi Kolagen menggunakan <i>Software Image J</i>	54
Gambar 16. Diagram Garis Perbandingan Rata-rata Deposisi Kolagen.....	55
Gambar 17. Penyembuhan Luka Tikus.....	59

Gambar 18. Diagram Garis Perbandingan Luas Luka..... 60



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Etika Hewan Coba	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 4. Cara Pengukuran Deposisi Kolagen	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 5. Cara Pengukuran Luas Luka.....	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 6. Data Prosentase Deposisi Kolagen ..	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 7. Data Pengukuran Luas Luka.....	90
Lampiran 8. Output Hasil SPSS Versi 21	Error! Bookmark not defined.



commit to user



commit to user