

## Analisis Penyembuhan Luka Akut Dengan Krim Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Teraktivasi Plasma Medis

### *Acute Wound Healing Process With Medical Plasma Activated Hylocereus polyrhizus*

Nursaima Siregar<sup>1</sup>, Mudyawati Kamaruddin<sup>1,2,\*</sup>, Sri Darmawati<sup>1,2</sup>, Rinda Utami Aulia<sup>1</sup>, Nurasia<sup>1</sup>, Juni Nauli<sup>1</sup>, Rizka Yolanda Febiaocti<sup>1</sup>, Sri Suhartati<sup>1</sup>, Defi Nurul Hayati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pascasarjana Sains Laboratorium Medis Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang

<sup>2</sup>Laboratorium Research Network for Plasma Medicine (i-Plasmed) Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang

\*Corresponding author: Mudyawati Kamaruddin, M.Kes., Ph.D., Departemen Magister Sains Laboratorium Medis Universitas Muhammadiyah Semarang, Jl. Kedungmundu Raya No.18, Semarang, 50273, Jawa Tengah, Indonesia; Telp: +62-4-76740296 Ext. 1102; Fax: +62-24-76740291,

E-mail: mudyawati@unimus.ac.id

### Abstrak

**Latar belakang.** Analisis penyembuhan luka akut dilakukan untuk mengetahui efektivitas krim buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang diaktivasi dengan plasma medis. Buah naga merah (BNM) secara fitokimia memiliki kandungan flavanoid, folifenol dan antioksidan yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka. Plasma medis menggunakan gas argon sebagai gas pembawa berefek medis yang dikembangkan dan digunakan pada penyembuhan luka. **Tujuan.** Mengetahui respon luka akut pada mencit setelah pemberian krim BNM yang teraktivasi plasma medis. **Metode.** Penelitian ini adalah *true eksperimental* dengan rancangan *post test only control group design* menggunakan mencit (*Mus musculus*) jantan galur Balb/c. Percobaan diklasifikasikan menjadi 5 kelompok yaitu: 1) kontrol (K); 2) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 15% (P1); 3) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 20% (P2); 4) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 15% kemudian diaktivasi plasma medis dengan jarak 20mm selama 3 menit (P3); 5) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 20% kemudian diaktivasi plasma medis dengan jarak 20mm selama 3 menit, setelah perlakuan luka ditutup dengan *hydrocolloid dressing* lalu diperban. Perlakuan diberikan selama 14 hari, kemudian dilakukan pengamatan makroskopis luka, diameter luka dihitung berdasarkan pengukuran area luka. **Hasil.** Penelitian menunjukkan penyembuhan luka lebih cepat pada kelompok (P3): luka dibersihkan dioleskan krim BNM 15%, kemudian diaktivasi dengan plasma medis dengan jarak 20mm selama 3 menit. Dapat disimpulkan bahwa krim BNM 15% teraktivasi plasma medis dapat mempercepat penyembuhan luka.

**Kata Kunci:** Krim Buah Naga Merah, Penyembuhan Luka, Plasma Medis.

### Abstract

**Background.** Analysis of acute wound healing was carried out to determine the effectiveness of plasma-activated red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) cream. Red dragon fruit (BNM) contains flavonoids, foliphenols and antioxidants which are needed in the wound healing process. Medical plasma using argon gas as a medical effect carrier gas is developed and used in wound healing. **Research purposes.** Knowing the acute wound response in rats after administration of medical plasma-activated BNM cream **This research method.** Used *true experimental* with *post test only control group design*, using male mice (*Mus musculus*) Balb/c strain. The experiment was classified into 5 groups: 1) control (K); 2) 15% BNM cream treatment (P1); 3) 20% BNM cream treatment (P2); 4) 15% BNM cream treatment with plasma at a distance of 20mm for 3 minutes (P3); 5) 15% BNM

cream treatment with plasma at a distance of 20mm for 3 minutes (P4). The treatment was carried out for 14 days, macroscopic observation of the wound was carried out during the treatment, the reduction in wound diameter was calculated based on the measurement of the wound area. The results showed faster wound healing in treatment group 3 (P3) by 15% BNM cream, then activated with medical plasma at a distance of 20mm for 3 minutes. **Conclusion.** This research showed plasma-activated 15% BNM cream capable a good treat for wound healing.

**Keywords :** Medical plasma, Red dragon fruit, Wound healing.

## PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization* (WHO) (2019) kejadian luka telah menyebabkan kematian 4,4 juta orang setiap tahun (WHO, 2021). Di Indonesia (2020) kejadian paling banyak menyebabkan luka berat yang dirawat inap yaitu epidemi dan wabah penyakit sebanyak 3.008 orang dan luka ringan sebanyak 2.934 orang. Sedangkan di Jawa Tengah meninggal 11 orang, luka berat yang dirawat inap 96 orang dan luka ringan 4.137 orang (Kemenkes RI, 2021).

Luka didefinisikan sebagai cedera pada jaringan tubuh yang disebabkan oleh trauma tajam atau tumpul, perubahan suhu, bahan kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Masalah yang timbul pada luka akut adalah nyeri akibat pelepasan elemen humoral seluler pada ujung saraf, pembengkakan akibat penimbunan cairan pada jaringan sekitar luka, dan rasa tidak nyaman akibat proses inflamasi seperti kemerahan dan panas akibat vasodilatasi pembuluh darah (Clausen dan Laman, 2017).

Proses penyembuhan luka merupakan proses kompleks dan dinamis serta dipengaruhi oleh multifaktor. Secara fisiologis penyembuhan luka dapat dibagi ke dalam 4 fase utama: hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling serta melibatkan beberapa jenis sel termasuk keratonocyte, fibroblast, sel endotel, makrofag dan trombosit (Lewis dan Bucher, 2014). Proses tersebut ditandai dengan akumulasi berlebihnya protein matriks ekstraseluler seperti kolagen di tempat kerusakan jaringan (Johnson *et al.*, 2020).

Trombosit berperan penting pada hemostatis yang merupakan tahap pertama pada perbaikan jaringan. Paparan trombosit yang beredar ke jaringan kolagen yang cedera menyebabkan aktivasi agregasi dan adhesi pada endotelium yang rusak. Kolagen mampu berinteraksi dengan berbagai jalur regeneratif yang digunakan dalam penyembuhan luka yaitu interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, mulai dari angiogenesis hingga re-epitalisasi (Davison *et al.*, 2019).

Fibroblas dan keratinosit sangat penting untuk deposisi *matriks ekstraseluler* dan *remodelling* jaringan untuk penutupan luka. Sel neutrofil, makrofag, dan limfosit membantu proses fase penyembuhan luka dengan memasang respons kekebalan anti-mikroba, bersama-sama mengatur inflamasi dan imigrasi sel. Sintesis kolagen dari fibroblas memerlukan proses *prolyhidroksilase* dan *lysilhidroksilase*, enzim ini bergantung pada oksigen sebagai kofaktor yang diperlukan selama proses *hidroksilprolin* dan *lysine* dalam proses pembentukan tropokolagen (Bekeschus *et al.*, 2021).

Pengobatan dengan bahan alam sudah dilakukan sejak dahulu yang penggunaannya berdasarkan pengalaman dengan cara dioleskan, ditetes dan ditempelkan langsung ke luka (Pereira dan Bartolo, 2016). Dalam penyembuhan luka, obat-obatan herbal terus menduduki tempat yang penting dalam banyak tradisi penyembuhan di dunia. Ini termasuk penggunaan herbal tunggal dalam banyak tradisi barat dan kombinasi multi ramuan dalam sistem medis tradisional di Asia (Lindquist *et al.*, 2014).

Buah naga merah merupakan salah satu buah yang mengandung flavanoid yang berfungsi pada penyembuhannya luka. Kandungan flavonoid dalam buah naga merah juga dilaporkan dapat memperbaiki proses penyembuhan luka karena fungsinya sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi (Georogis, 2013). Flavonoid mengandung senyawa steroid bekerja dengan menghasilkan enzim yang akan menghambat proses terjadinya inflamasi serta memodulasi sel-sel yang terlibat dalam proses peradangan seperti sel limfosit, monosit, *mast cell*, neutrophil dan makrofag (Sangeetha *et al.*, 2016).

Saat ini, banyak ditemukan obat-obatan anti-inflamasi yang beredar dipasaran. Namun sekarang tidak direkomendasikan lagi karena masalah sensitivitas dan resistensi pada bakteri. Untuk menjawab permasalahan tersebut, dikembangkan suatu strategi metode atau teknologi terapi dengan menggunakan plasma medis tipe jet yang diterapkan pada proses penyembuhan luka (Nasruddin *et al.*, 2014). Teknologi terapi baru plasma medis memberikan solusi dalam perawatan luka dan mengurangi peradangan (Bekeschus *et al.*, 2021).

## 1. Teknologi Plasma Medis Dalam Penyembuhan Luka

W. Crookes (1879) menyebutkan, istilah plasma berasal dari bahasa Yunani dan berarti "sesuatu yang dibentuk". Plasma umumnya dihubungkan dengan plasma darah, tetapi istilah homonim juga berarti plasma fisik. Ini digunakan pertama kali pada tahun 1879 yang menggambarkan "memancarkan materi". Pada tahun 1928, Langmuir menyelidiki aliran plasma fisik, mengingatkannya pada plasma darah yang mengalir melalui pembuluh darah. Dalam ilmu fisika, plasma adalah wujud materi keempat (Bekeschus *et al.*, 2021). Plasma dalam hal ini adalah plasma sebagai fase zat keempat setelah zat padat, cair dan gas (Fridman dan Friedman, 2013). Plasma medis juga menghasilkan senyawa berbasis nitrogen. Salah satu senyawa berbasis nitrogen adalah  $\text{NO}_2^-$ , molekul penting yang akan mempengaruhi proses fisiologis dalam kulit (Nasruddin *et al.*, 2019). Plasma medis berfungsi sebagai terapi berbasis *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) jika dikontrol dengan baik (Darmawati *et al.*, 2019). Kegunaan plasma medis untuk penyembuhan luka, namun efek penghambatan dapat terjadi karena dosis yang berlebihan (Lu X, 2015; Darmawati *et al.*, 2019). Saat ini, metode untuk memasang plasma medis dengan produk alami untuk menyembuhkan luka juga sedang dikembangkan (Haertel *et al.*, 2014; Arndt *et al.*, 2018).

Sebagian besar materi yang terlihat di alam semesta diyakini berada dalam keadaan plasma. Misalnya, plasma dapat muncul di bumi dalam bentuk kilat, aurora, atau api. Plasma juga diproduksi secara artifisial untuk aplikasi teknis seperti pengelasan, lampu neon, sistem lampu depan otomotif, bola lampu dan televisi. Plasma dibuat dengan menarik gas ke titik kritis, tempat dimana elektron

dipancarkan dari atom dengan gas terionisasi yang dihasilkan. Plasma mengandung partikel bermuatan elektron dan ion) medan listrik dan magnet, cahaya (inframerah tampak, ultraviolet) bersifat konduktif dan muatan keseluruhan tetap netral secara elektrik (Graves, 2012; Weltmann dan Woedtke, 2017). Perangkat prototipe teknologi plasma medis tipe jet tekanan atmosfer menggunakan tegangan puncak-ke-puncak 9,58 kV, frekuensi  $\sim 18,32$  kHz dan arus 55,2 mA. Bahan gas argon grade medis yang digunakan sebagai gas pembawa plasma jet memiliki kemurnian 99,995% dan disesuaikan dengan laju alir 1 standar per menit (slm) yang dialirkan melalui ujung tabung kuarsa dan akan digunakan sebagai gas masukan pembangkit plasma (Nasruddin *et al.*, 2015).

## 2. Krim Buah Naga Dalam Penyembuhan Luka

Budidaya buah naga (*Hylocereus* Sp) berkembang dalam beberapa tahun terakhir karena kepentingan kesehatan dan ekonomi yang mengarah pada pemanfaatannya sebagai sumber bahan fungsional untuk menyediakan fitokimia dengan kemampuan antioksidan yang kuat (Sonawane, 2017; Parmar *et al.*, 2019). Buah naga merupakan jenis kaktus merambat yang termasuk dalam famili Cactaceae. Bentuknya indah dengan kulit merah cerah bertabur sisik hijau dan daging putih atau merah dengan banyak biji hitam kecil (Patwary *et al.*, 2013). Tanamannya menarik karena penampilannya yang eksotis (Liaotrakoon, 2013). Buah naga merupakan buah yang dapat dimakan dengan serat larut dalam air dan mengandung vitamin C dan antioksidan tingkat tinggi seperti betalains, hydroxycinnamates dan flavonoid (Moshfeghi *et al.*, 2013; Verma *et al.*, 2017). Buah naga juga digunakan sebagai probiotik alami (Cheah *et al.*, 2016; Sonawane, 2017). Buah naga diterima secara global karena sumber komponen polifenol dan sifat antioksidannya yang tinggi (Hernandez dan Salazar, 2012; Liaotrakoon, 2013).

Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) merupakan kaktus hijau yang tumbuh cepat, tingginya mencapai 1,5 hingga 2,5 meter, kaktus terestrial atau epifit dengan daun *trifoliolate* dengan cabang tipis seperti sulur yang tidak berdaun, dan batang hijau (Patel dan Ishnava, 2019). Penggunaan buah naga merah sebagai obat penyembuh luka merupakan salah satu terapi alternatif. Flavonoid khususnya senyawa steroid yang terdapat pada buah naga dapat digunakan sebagai agen anti-inflamasi, namun masih sangat terbatas penelitian yang melaporkan penggunaan buah naga merah untuk penyembuhan luka khususnya luka akut (Rao dan Sasanka 2015; Thalib *et al.*, 2018). Potensi yang dimiliki oleh buah naga merah sebagai anti-inflamasi dapat mengontrol fase inflamasi pada proses penyembuhan luka (Dembic, 2015).

Krim buah naga dibuat ekstrak yang sudah jadi (15% - 20%) kemudian ditambahkan: asam stearat 14%, gliserin 10%, natrium tetraborat 0,25%, TEA 1%, nipagin 0,05%, aquadest ad 100%). Asam stearate, gliserin dan nipagin dimasukkan dalam cawan porselin lalu dilebur diatas waterbath sampai meleleh, natrium tetraborat dan TEA dilarutkan dengan aquadest hangat. Campuran Natrium tetraborat dimasukkan dalam campuran asam stearate, diaduk sampai homogen. Angkat campuran diatas dari waterbath aduk sampai hangat, tambahkan sisa aquadest dan tambahkan ekstrak yang diinginkan, masukkan dalam pot sediaan dan beri label ekstrak BNM 15% dan ekstrak BNM 20% (Tahir *et al.*, 2017).



## METODE

Penelitian ini adalah penelitian *True experimental design*, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post test only kontrol group design*, pengambilan data dilakukan pada saat akhir penelitian. Rancangan ini melibatkan dua macam kelompok subjek, yaitu kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Penelitian ini menggunakan mencit (*Mus musculus*) jantan galur Balb/c berumur 2-3 bulan dengan berat badan 30-35 gram. Setelah dilakukan aklimatisasi selama 7 hari, dianestesi dengan ketamin dan xylazine dengan perbandingan 1:2. Dosis yang digunakan masing-masing 50 mg/kg untuk ketamin dan 5mg/kg untuk xylazin. Anestesi disuntikkan secara intraperitoneal, mencit dicukur sekeliling punggung sampai perut, dibuat luka menggunakan metode merujuk pada penelitian Nasruddin *et al.*, (2014). Dibuat luka akut *full thickness* dengan diameter 4mm dibuat pada bagian dorsal kulit mencit dengan *punch biopsy* 4mm, pada punggung kiri dan kanan mencit.

Percobaan diklasifikasikan menjadi 5 kelompok yaitu: 1) kontrol, luka dibersihkan, ditutup dengan hydrocolloid dressing lalu diperban. (K); 2) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 15%, ditutup dengan hydrocolloid dressing lalu diperban (P1); 3) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 20%, ditutup dengan hydrocolloid dressing lalu diperban (P2); 4) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 15% kemudian diaktivasi plasma medis dengan jarak 20mm selama 3 menit, ditutup dengan hydrocolloid dressing lalu diperban (P3); 5) luka dibersihkan dioleskan krim BNM 20% kemudian diaktivasi plasma medis dengan jarak 20mm selama 3 menit, ditutup dengan hydrocolloid dressing lalu diperban.

Perlakuan terhadap mencit diberikan selama 14 hari, selama perawatan pengamatan makroskopik luka dilakukan. Diameter luka dihitung berdasarkan pengukuran luas luka. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan diperoleh hasil berdistribusi normal ( $p>0,05$ ) dan diuji menggunakan *one way ANOVA*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Pemeriksaan Fitokimia Krim Buah Naga Merah

Berdasarkan pemeriksaan fitokimia yang dilakukan secara kualitatif, krim buah naga merah positif mengandung: flavonoid, alkaloid, steroida dan triterpen, saponin, tanin dan glikosida.

### 2. Makroskopis Luka

Pengamatan pada makroskopis luka dilakukan dengan mengukur diameter luka mencit mulai dari hari (Day: (D)) D1 sampai D14. Dari pengamatan yang dilakukan, penyembuhan luka nyaris sempurna pada (P3). Terlihat dari diameter luka yang semakin kecil dan luka mengering. Dari hasil *one way ANOVA* menunjukkan hasil  $p<0,05$  yang menunjukkan bahwa setiap kelompok perlakuan berbeda nyata.

Proses penyembuhan luka pada regulator redoks, termasuk spesies oksigen reaktif (ROS dan RNS) seperti  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  dan NO (*nitrit oksida*). Spesies aktif ini, biasa disebut senyawa oksidatif, berfungsi sebagai agen pensinyalan dalam proses biologis. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa spesies aktif ini

memainkan peran penting dalam proses kunci selama penyembuhan luka, termasuk proses peradangan, re-epitelisasi dan angiogenesis (Laroussi, 2018).

Trombosit yang terbentuk berfungsi untuk melekatkan kolagen, mensekresi faktor yang mendorong pembekuan darah, dan mensekresi faktor pertumbuhan jaringan (*platelet-related growth factor*). Pembekuan darah dimulai dengan produksi trombin, yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Ikatan fibrin diperkuat saat mereka menempel pada sel darah merah untuk membentuk gumpalan dan menutup luka (Munteanu *et al.*, 2017).

Selama hemostasis, trombosit bekerja untuk menutup pembuluh darah yang rusak. Jaringan yang rusak merangsang *adenosin difosfat* (ADP) untuk membentuk trombosit (Xia *et al.*, 2020). Trombosit dan fibrin terlibat dalam respon awal vasokonstriksi lokal dan hemostasis, yang berlangsung singkat 5-10 menit, menghentikan perdarahan, dan menyebabkan plasma bocor keluar dari vena ke jaringan sekitarnya (Ellis *et al.*, 2018).

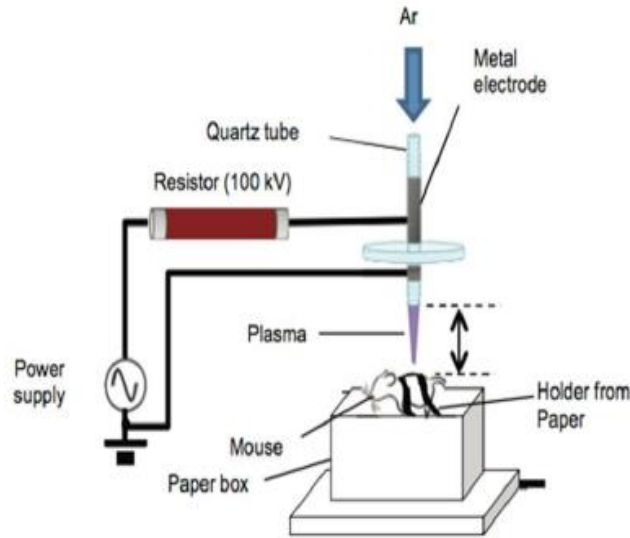
Fibroblas adalah jaringan ikat yang paling melimpah, mengandung beberapa komponen matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler), beberapa makromolekul anionik (glikosaminoglikan, proteoglikan), dan matriks Mensintesis glikoprotein poliadhesif, laminin, dan fibronektin yang dapat meningkatkan adhesi sel. Pada pewarnaan hematoxylin eosin sel fibroblast terwarnai dengan warna biru keunguan dimana hasil ini sesuai berdasarkan prinsip pewarnaan hematoxylin eosin, karena hematoxylin yang bersifat basa akan memberikan warna pada inti sel yang bersifat asam sehingga terwarnai biru hingga ungu sel fibroblast bersifat asam (Khristian dan Inderiati, 2017).

Jumlah fibroblas yang lebih rendah dibandingkan sel inflamasi (neutrofil) disebabkan oleh senyawa yang terkandung dalam plasma jet yaitu RONS, termasuk hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) yang merupakan ion atau molekul sangat reaktif yang berkontribusi dalam proses angiogenik. Serangkaian proses angiogenik dan molekul ROS dosis rendah memulai proses penyembuhan luka, meningkatkan migrasi sel endotel dan meningkatkan faktor pertumbuhan (Woedtke *et al.*, 2013).

Di dalam tubuh, radikal bebas dapat memicu proses peroksidasi lipid [3]. Karena peroksidasi lipid adalah pemecahan oksidatif asam lemak tak jenuh rantai panjang (asam lemak tak jenuh ganda) untuk menghasilkan senyawa malondialdehid (MDA), MDA dapat digunakan sebagai indikator untuk mengukur aktivitas radikal bebas dalam tubuh. Tingginya kadar MDA dalam tubuh dapat disebabkan oleh meningkatnya aktivitas radikal bebas (Qadarpunagi, 2012).

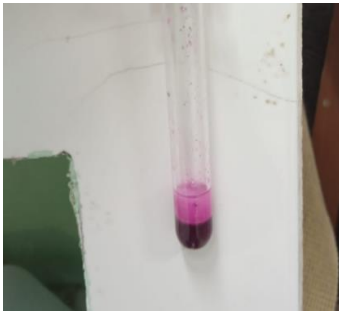

Melemahnya sistem kekebalan menyebabkan peningkatan jumlah spesies oksigen reaktif (ROS). Radikal bebas didefinisikan sebagai atom atau molekul dengan elektron tidak berpasangan di orbital terluarnya. Elektron tidak berpasangan ini sangat reaktif untuk berikatan dengan elektron lain. Namun, ketika radikal bebas bertemu dengan enzim atau asam lemak tak jenuh ganda (long chain unsaturated fatty acid), maka terjadilah proses peroksidasi lipid. Proses peroksidasi lipid ini menghasilkan beberapa produk akhir, termasuk senyawa malondialdehid (MDA). Jumlah radikal bebas yang berlebihan meningkatkan proses peroksidasi lipid dan dengan demikian produksi MDA (Amiralevi *et al.*, 2017).




Gambar 1:  
Sistem Plasma Medis Tipe Jet



Sumber: Nasruddin *et al.*, (2015)

Gambar 2.  
Hasil Fitokimia

No	Fitokimia	Hasil
1.	Flavonoid	Positif 
2.	Alkaloid	Positif 
3.	Steroida dan Triterpen	Positif

No	Fitokimia	Hasil
4.	Saponin	 Positif
5.	Tanin	 Positif
6.	Glikosida	 Positif

Sumber: Siregar *et al.*, (2022)

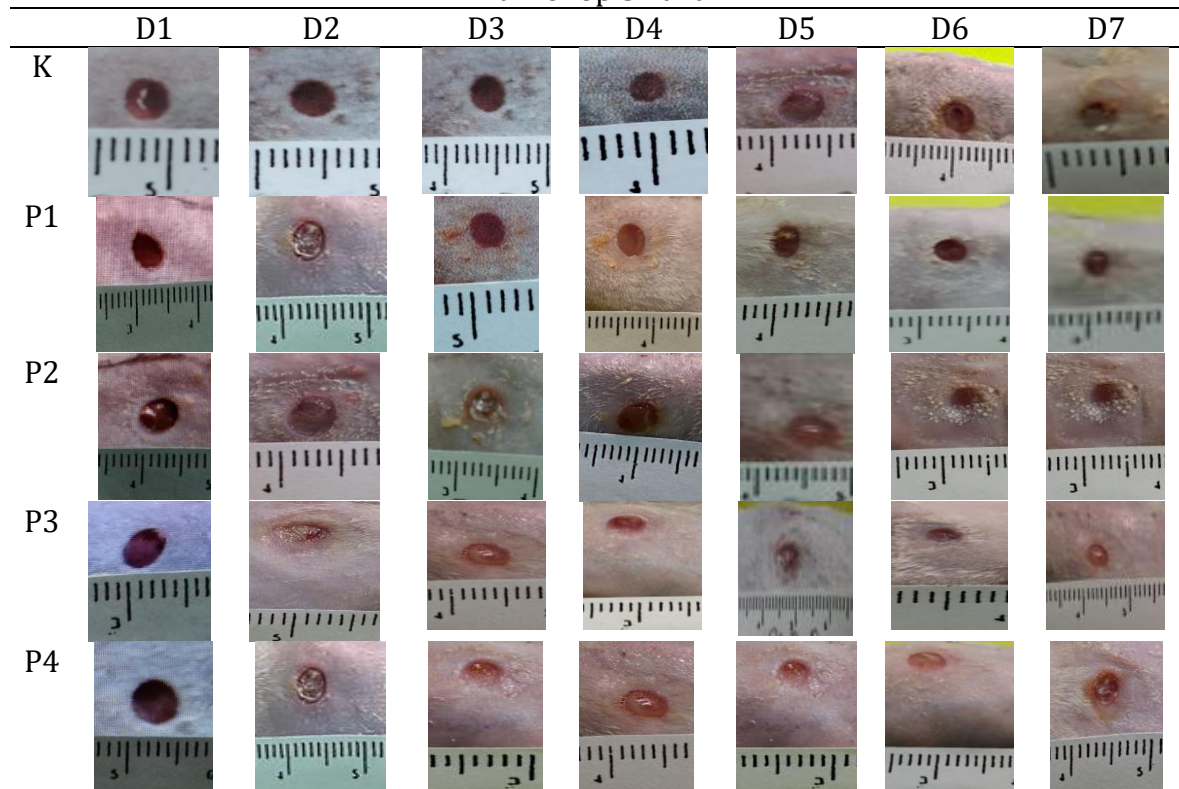
Gambar 3.  
Krim Buah Naga Merah



Sumber: Siregar *et al.*, (2022)

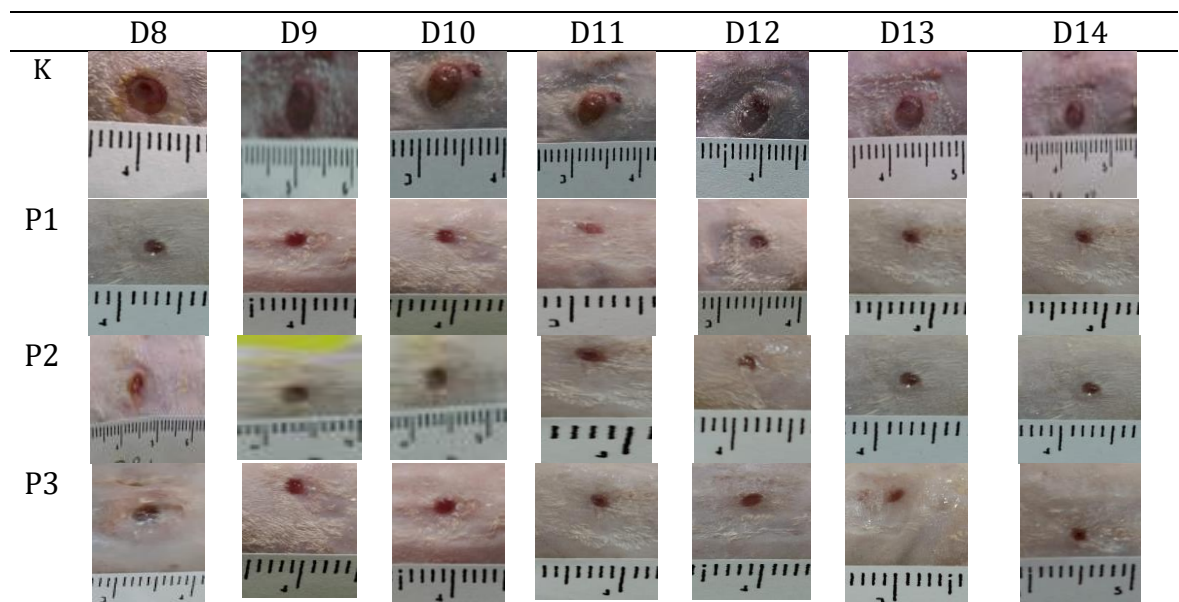


Gambar 4:  
Makrokopis Luka

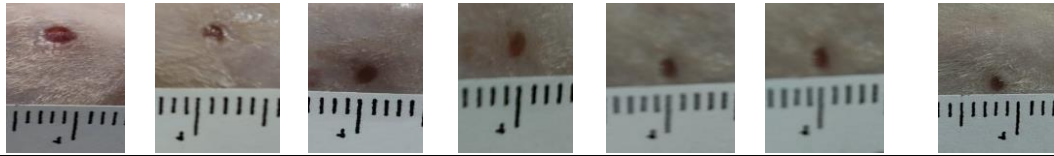


Sumber: Siregar *et al.*, (2022)

Gambar 5:  
Makrokopis Luka



P4



Sumber: Siregar *et al.*, (2022)

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan saat perlakuan pemberian krim buah naga merah 15% teraktivasi plasma medis tidak menimbulkan respon negatif dan dapat mempercepat penyembuhan luka akut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bekeschus, S., Woedtke, T. Von, Emmert, S., & Schmidt, A. (2021). Medical gas plasma-stimulated wound healing : Evidence and mechanisms. *Redox Biology*, 46(July), 102116. (<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102116>. Diakses 20 September 2022)
- Clausen, B., & Laman, J. (2017). *Inflammation; Methods and Protocol*. (J. Laman, Ed). USA: Humana Press. (file:///C:/Users/PERSONAL/Downloads/Inflammation-Methods-and-Protocols.pdf. Diakses 26 September 2022)
- Darmawati, S., Rohmani, A., Nurani, L. H., Prastiyanto, M. E., Dewi, S. S., Salsabila, N., Wahyuningtyas, E. S., Murdiya, F., Sikumbang, I. M., Rohmah, R. N., Fatimah, Y. A., Widiyanto, A., Ishijima, T., Sugama, J., Nakatani, T., & Nasruddin, N. (2019). When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing? *Clinical Plasma Medicine*, 14(18). (<https://doi.org/10.1016/j.cpme.2019.100085>. Diakses 20 September 2022)
- Davison-kotler, E., Marshall, W. S., & Garc, E. (2019). *Sources of Collagen for Biomaterials in Skin Wound Healing*. 1–15.
- D.B. Graves, The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology, *J. Phys. D Appl. Phys.* 45 (2012) 263001, <https://doi.org/10.1088/0022-3727/45/26/263001>. [39] K.D. Weltmann, T. von Woedtke, Plasma medicine-current state of research and medical application, *Plasma Phys. Contr. Fusion* 59 (2017), 014031. (<https://doi.org/10.1088/0741-3335/59/1/014031>. Diakses 21 September 2022)
- Dembic, Z. (2015). *The cytokines of the immune system : The rore of cytokines in disease related to immune respon*. *International Journal of Plant Sciences* (Vol. 158). United States Of America: Esevier. ([http://doi.org/10.1016/S2468-0125\(16\)30008-6](http://doi.org/10.1016/S2468-0125(16)30008-6). Diakses 18 September 2022)
- Sussman, C., & Jensen, B. M. (2012). *Wound Care: A Collaborative Practice Manual*

*for Health Professionals.*

- Fridman, A., & Friedman, G. (2013). Plasma Medicine. *Plasma Medicine*. (<https://doi.org/10.1002/9781118437704>. Diakses 18 September 2022)
- Gregoris, E. (2013). Antioxidant properties of Brazilian tropical fruit by correlation between different assays. *Biomed Research International*, 132–759.
- Haertel B, Woedtke TV, Weltmann K-D, Lindequist U. Non-thermal atmospheric pressure plasma: Possible application in wound healing. *Biomol Ther*. 2014;22(6):477–90.
- Johnson, B. Z., Stevenson, A. W., Pr, C. M., Fear, M. W., & Wood, F. M. (2020). The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines*, 1–18. (<https://doi.org/doi:10.3390/biomedicines8050101>).
- Kapusta A, Kuczyńska B, Puppel K. Relationship between the degree of antioxidant protection and the level of malondialdehyde in high-performance Polish Holstein-Friesian cows in peak of lactation. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193512.
- Kemkes RI. (2020). Profil Kesehatan Indonesia 2020. Jakarta: (<https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2020.pdf>. Diakses 01 September 2022)
- K.D. Weltmann, T. von Woedtke, Plasma medicine-current state of research and medical application, *Plasma Phys. Contr. Fusion* 59 (2017), 014031. (<https://doi.org/10.1088/0741-3335/59/1/014031>. Diakses 01 September 2022)
- Laroussi, M. (2018). Plasma Medicine: A Brief Introduction. *Plasma*, 1(1), 47–60. (<https://doi.org/10.3390/plasma1010005>. Diakses 01 September 2022)
- Lewis, S. L., & Bucher, L. (2014). *Medical-Surgical Nursing. Solutions* (9th ed.). St. Louis, Missouri 63043: Elsevier Mosby.
- Lewis, S. L., & Bucher, L. (2014). *Medical-Surgical Nursing. Solutions* (9th ed.). St. Louis, Missouri 63043: Elsevier Mosby.
- Mahdi M.A, Mohammed M.T, Jassim A.M.N, Mohammed A.I. 2018. Phytochemical content and anti-oxidant activity of *hylocereus undatus* and study of toxicity and the ability of wound treatment. *Plant Archives* 18(2), 2672-2680.
- Maksum, U. 2008. Uji Efek Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia difersifolia* (hemsley) A. Gay) Terhadap Tikus yang Diinduksi Aloksan. *J. Biosains*, 1(2), 36-43.
- Nasruddin N, Nakajima Y, Mukai K, Rahayu HSE, Nur M, Ishijima T, Enomoto H, Uesugi Y, Sugama J, Nakatani T. Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation, re-epithelialisation and wound contraction. *Clin Plasma Med*. 2014;2:28–35.

- Nasruddin N, Nakajima Y, Mukai K, Komatsu E, Rahayu HSE, Nur M, Ishijima T, Enomoto H, Uesugi Y, Sugama J, Nakatani T. A simple technique to improve contractile effect of cold plasma jet on acute mouse wound by dropping water. *Plasma Process Polymers*. 2015;12:1128–38.
- Pereira, R. F., & Bártolo, P. J. (2016). Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Advances in Wound Care*, 5(5), 208–229. (<http://doi.org/10.1089/wound.2013.0506>. Diakses 25 Agustus 2022)
- Sangeetha, K. S. ., Umamaheswari, S., Reddy, C. U. ., & Kalkura, S. . (2016). Flavonoids : Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 7(10), 3924–3930. ([http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(10\).3924-30](http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(10).3924-30). Diakses 01 September 2022)
- W. Crookes, On radiant matter, *J. Franklin Inst.* 108 (1879) 305–316
- WHO (2021). Injuries and Violence 2021. Geneva: (<https://www.who.int/teams/social-determinans-of-health/injuries-and-violence.9789240047136-eng.pdf>. Diakses 20 Juli 2022)
- X. Lu. 2015. Guest editorial: atmospheric pressure plasma jets and their applications. *IEEE Trans. Plasma Sci.* 43:701–702.