

Pengaruh Pemberian *Bee pollen* terhadap Pembentukan Jaringan Granulasi dalam Penyembuhan Luka Bakar Derajat III Mencit (*Mus musculus*) pada Fase Proliferasi

Effect of Bee pollen Administration on Granulation Tissue Formation in the Proliferation Phase of 3rd Degree Burn Wound Healing of Mice (Mus musculus)

Ana Rianti Syamsiar¹, Hendra Herizal², dan Miftah Irramah³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

²Bagian Ilmu Bedah, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

³Bagian Fisika, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Kata kunci: *Bee pollen*, jaringan granulasi, luka bakar.

Keyword: *Bee pollen*, granulation tissue, burn injury

Korespondensi:

Nama:

Ana Rianti Syamsiar

Institusi:

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Email:

Anariantis10899@gmail.com

ABSTRAK

Luka bakar merupakan masalah kesehatan yang serius di dunia, khususnya di negara berkembang. Pengobatan luka bakar dengan pemberian antibiotik topikal seperti silver sulfadiazine 1% memiliki beberapa efek membahayakan seperti Argyria, leukopenia, dan juga efek toksik terhadap renal dan hepar. Tanaman tradisional dipilih menjadi alternatif lain untuk pengobatan luka bakar dan telah diteliti memiliki potensi untuk menyembuhkan luka, salah satunya *Bee pollen*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Bee pollen* terhadap pembentukan jaringan granulasi dalam penyembuhan luka bakar mencit (*Mus musculus*). Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *post-test only control group*. Sampel sebanyak 10 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan (P). Analisis data menggunakan Independent t-Test. Hasil penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan jumlah pembuluh darah baru dan penurunan signifikan jumlah neutrofil dan limfosit pada kelompok yang diberikan *Bee pollen*. Hasil tersebut menunjukkan bahwa *Bee pollen* memberikan pengaruh terhadap pembentukan jaringan granulasi dalam penyembuhan luka bakar derajat III mencit pada fase proliferasi.

ABSTRACT

Burn injury is a severe health problem globally, especially in developing countries. Treating burns with topical antibiotics such as silver sulfadiazine 1% is characterized by many side effects such as argyria, leukopenia, hepatotoxic and nephrotoxic. Traditional plants have been studied as having the potential to heal the wound, one of which is *Bee pollen*. This study aims to determine the effect of *Bee pollen* for granulation tissue formation of mice's burn wound healing (*Mus musculus*). This type of research is experimental research with the post-test only control group design. The subjects were ten male mice (*Mus musculus*) divided into two groups, namely the control group (K) and treatment group (P). The data were analyzed by using the Independent t-Test. The result showed a significant neutrophils

and lymphocytes reduction in the treatment group. This study concludes that *Bee pollen* affects granulation tissue formation on third-degree burn wound healing in mice.

PENDAHULUAN

Luka bakar merupakan salah satu masalah kesehatan dunia. Menurut World Health Organization (WHO) lebih dari 265.000 orang diseluruh dunia meninggal akibat luka bakar, selain itu luka bakar juga menimbulkan berbagai gangguan baik psikis, fisik, maupun ekonomi bagi penderitanya (World Health Organization, n.d.). Wilayah dengan angka kejadian cukup tinggi menurut WHO adalah negara dengan penghasilan rendah dengan dua per tiga kasus tertinggi terjadi di Asia Tenggara dan Afrika (World Health Organization, 2018). Berdasarkan data yang diperoleh dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia didapatkan bahwa luka bakar menduduki peringkat ke-enam kejadian cedera yang tidak disengaja di Indonesia dimana persentasenya yaitu sebanyak 0,7% dan Provinsi Sumatera Barat sendiri memiliki angka prevalensi luka bakar sebesar 0,2% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Berdasarkan survei awal yang dilakukan di RSUP DR. M. Djamil Padang, didapatkan pada tahun 2014 kasus luka bakar mencapai 89 orang dan pada tahun 2015 mencapai 106 kasus sedangkan pada tahun 2016-2017 didapat angka kematian akibat luka bakar mencapai 21,4% (Jamhur, 2017)

(Tisya, 2019).

Secara umum luka pada kulit akan melewati tiga tahap pada proses penyembuhannya, meliputi tahap inflamasi, proliferasi dan remodeling, begitupun dengan luka bakar (Nurani et al., 2015). Fase proliferasi terdiri dari 3 proses utama yaitu proses neoangioenesis, proses pembentukan fibroblas, dan proses re-epitelisasi (Primadina et al., 2019). Proses penyembuhan luka membutuhkan perawatan luka yang mencakup pembersihan luka dan pemberian antiseptik untuk mencegah terjadinya infeksi. Luka yang terbuka lebih rentan mengalami infeksi yang disebabkan oleh masuknya kuman pada luka dan keadaan akan lebih buruk bila tidak segera diberi antiseptik.

Standar pengobatan topikal luka bakar pada umumnya adalah menggunakan Silver Sulfadiazin 1% (SSD 1%) akan tetapi, kandungan AgSD atau Silver Sulfadiazin dalam SSD 1% memiliki beberapa efek membahayakan seperti Argyria, leukopenia, dan juga efek toksik terhadap renal dan hepar (Adhya et al., 2015). Oleh karena itu, perlu dicari alternatif lain untuk pengobatan luka bakar. Masyarakat saat ini mulai melakukan pengobatan alternatif dengan menggunakan bahan makanan atau bahan alami yang sering

dijumpai beberapa diantaranya yaitu produk hasil lebah seperti madu, *royal jelly*, propolis dan *pollen* yang dipercaya dapat menyembuhkan luka karena memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi dan antibakteri (Drosou et al., 2003).

Bee pollen adalah serbuk sari bunga yang dikumpulkan, diangkut dan disimpan oleh lebah pekerja di dalam sarang lebah. *Bee pollen* merupakan bahan dasar dalam nutrisi lebah yang digunakan untuk kebutuhan atau disimpan sebagai cadangan (Kishore et al., 2011). *Bee pollen* kaya akan berbagai kandungan senyawa bioaktif diantaranya lemak, senyawa fenolik, protein dan asam amino, karbohidrat, serta vitamin seperti vitamin B kompleks, C, D, E dan β -karoten yang merupakan pro-vitamin A (Ares et al., 2018). Jika dibandingkan dengan produk lebah lainnya seperti *royal jelly*, *Bee pollen* memiliki kandungan vitamin A dan C yang jauh lebih banyak (Crane, 2009). Kandungan senyawa fenolik (flavonoid dan saponin) dan protein dalam *Bee pollen* dipercaya memiliki efek antibakteri, antioksidan, dan anti-inflamasi (Ares et al., 2018), sedangkan flavonoid dan saponin dapat meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, jaringan ikat kolagen, dan produksi fibroblas yang dibuktikan dalam sebuah penelitian oleh Kim pada tahun 2011 (Kim et al., 2011). Vitamin yang terkandung didalam *Bee pollen* sendiri memiliki efek yang baik dalam regenerasi kulit melalui mekanisme pembentukan kolagen dan sebagai anti-oksidan (Sun et al.,

2017). Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh *Bee pollen* terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar mencit percobaan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian dilaksanakan di laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas mulai Desember 2019 sampai Januari 2020.

Populasi penelitian ini adalah mencit jantan yang ada di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi mencit jantan, sehat dan tidak terdapat tanda-tanda infeksi, berat 20-35 gram, dan berusia sekitar 8-12 minggu. Kriteria Eksklusi adalah mencit mati selama perlakuan dan mencit dengan luka bakar terlalu dalam atau terlalu superfisial. Besar sampel ditentukan dengan kriteria WHO dimana setiap kelompok perlakuan terdapat minimal lima ekor hewan coba tetapi untuk mencegah terjadinya *drop out* di tengah penelitian karena mencit sakit atau mati, maka dilakukan koreksi besar sampel dengan rumus dengan $N =$ jumlah subjek yang direncanakan diteliti, $n =$ besar sampel yang dihitung, dan $f =$ perkiraan proporsi *drop out*. Berdasarkan perhitungan tersebut, maka besar sampel didapatkan sebanyak 12 ekor yang kemudian

mati selama perlakuan sebanyak 2 ekor sehingga sampel yang dianalisis sebanyak 10 ekor. Variabel independen yaitu pemberian salep *Bee pollen* dan variabel dependen yaitu pembentukan jaringan granulasi dengan menghitung jumlah fibroblas, pembuluh darah baru, dan sel radang. Perhitungan pada sediaan histopatologi dilakukan dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 40x10 (M, 2013).

Prosedur pengambilan dan pengumpulan data dilakukan dengan mempersiapkan mencit percobaan dan *Bee pollen*. Mencit diberi makan dan minum, dipelihara pada kandang yang berbeda untuk tiap-tiap mencit. *Bee pollen* diperoleh dari peternakan lebah Madu Kembang Joyo dalam bentuk serbuk dan dicampur dengan vaselin dengan perbandingan komposisi 5% bubuk *Bee pollen* dicampur dengan 95% Vaseline sehingga 500 mg *Bee pollen* dicampur dengan 4,5 gram Vaseline (Olczyk et al., 2016). Setiap mencit diberi anestesi eter kemudian rambut mencit bagian punggung dibersihkan menggunakan pisau sampai permukaan kulitnya terlihat seluas 2,5 cm x 2,5 cm. Plat yang sudah dipanaskan di dalam air mendidih (suhu 100°C) selama setengah jam ditempelkan pada permukaan kulit mencit selama 20 detik untuk membuat luka bakar *full thickness* (Cai et al., 2014). Kelompok mencit perlakuan diberikan salep *Bee pollen* satu kali sehari selama 7 hari. Hari ke-8 mencit diberi anestesi eter kemudian diterminasi dengan cara dislokasi servikal dan

dilakukan pengambilan sampel kulit. Sampel kulit disimpan dalam botol yang telah diisi dengan formalin dan diberi kode untuk tiap-tiap botol. Sampel kulit tersebut dibuat preparat histologis dengan pewarnaan HE dan kemudian dinilai pembentukan jaringan granulasinya di bawah mikroskop. Semua data ditabulasikan menurut kelompoknya, kemudian dihitung rata-rata (*mean*) dan standard deviasi untuk setiap kelompok. Perbedaannya dianalisis dengan SPSS 15.0 menggunakan *independent t-test*. Perbedaan dinyatakan bermakna apabila $p \leq 0,05$.

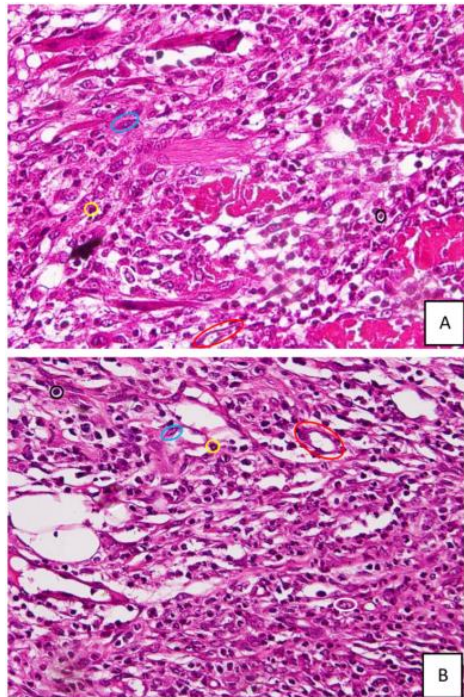
Penelitian ini telah dilakukan sesuai dengan prosedur yang ditetapkan dan telah lolos kaji etik oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembentukan jaringan granulasi dinilai dengan mengamati pembentukan fibroblas, pembuluh darah baru dan sel radang (neutrofil, limfosit, makrofag) secara mikroskopis seperti yang dapat dilihat pada gambar 1.

Berdasarkan hasil analisis data pengamatan pembentukan jaringan granulasi (Tabel 1) didapatkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) jumlah fibroblas dan limfosit pada kedua kelompok dimana jumlah fibroblas dan limfosit meningkat cukup signifikan pada kelompok perlakuan. Sedangkan variabel lain seperti neutrofil, pembuluh darah baru dan makrofag

tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).



Gambar 1 Jaringan granulasi pada (a) kelompok kontrol dan (b) kelompok perlakuan dengan perbesaran 40x10. Terlihat fibroblas (biru), pembuluh darah (merah), neutrofil (kuning), limfosit (hitam) dan makrofag (putih).

Tabel 1. Hasil analisis data fibroblas, pembuluh darah baru dan sel radang (neutrofil, limfosit dan makrofag).

Variabel	K (n=5)	P (n=5)	P
Fibroblas	63,80 ± 16,45	130,00 ± 49,84	0,016
Pembuluh darah baru	3,90 ± 1,63	5,20 ± 1,75	0,260
Neutrofil	197,80 ± 78,84	244,00 ± 79,45	0,383
Limfosit	14,30 ± 3,17	29,80 ± 14,11	0,009
Makrofag	26,40 ± 4,35	22,60 ± 11,50	0,509

Keterangan Tabel:

n : jumlah hewan percobaan

K : kelompok kontrol (pemberian vaseline)

P : kelompok perlakuan (pemberian salep *Bee pollen*)

Data disajikan dalam bentuk *Mean ± SD*

Data perbedaan (p) dinyatakan bermakna jika $p < 0,05$

Proses penyembuhan luka dimulai sesaat setelah terjadinya luka diawali dengan respon fisiologis tubuh seperti koagulasi,

aktivasi komplemen dan respon inflamasi (Velnar et al., 2019). Fase pertama dalam proses penyembuhan luka yaitu fase inflamasi yang berlangsung sekitar 4-6 hari mulai dari sesaat setelah terjadinya luka (Prasetyono, 2009). Mediator inflamasi seperti prostaglandin, interleukin-1 (IL-1), *Tumor Necrotizing Factor* (TNF), C5a, TGF- β dan produk degradasi bakteri akan menarik sel neutrofil sehingga menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka (Gurtner, 2007). Monosit kemudian muncul dan berubah menjadi makrofag yang merupakan kunci penting dalam proses penyembuhan luka setelah 48-72 jam. Makrofag disamping untuk melanjutkan proses fagositosis juga akan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang berguna untuk fase selanjutnya. Sel radang yang terakhir memasuki daerah luka adalah limfosit yang biasanya muncul 72 jam setelah luka (Velnar et al., 2019)(Prasetyono, 2009).

Pengamatan histopatologi pada hari ke-8 memperlihatkan bahwa proses inflamasi masih terjadi baik pada kelompok kontrol maupun pada kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa *Bee pollen* merangsang proses inflamasi yang mungkin terjadi karena kandungan enzim protease, protein, lipid dan antigen didalam *Bee pollen* terlebih lagi kandungan tersebut berasal dari berbagai macam jenis tumbuhan. Kandungan yang terdapat dalam *Bee pollen* tersebut memicu proses inflamasi melalui induksi migrasi dan aktivasi sel PMN granulosit seperti neutrofil

dan eosinophil (Traidl-Hoffmann et al., 2002). Mekanisme lain seperti yang dijelaskan dalam penelitian oleh Roschmann KI, dkk pada tahun 2012 menjelaskan bahwa *pollen* terbukti meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi salah satunya yaitu IL-8 yang merupakan kemokin utama dalam induksi kemotaksis neutrofil ke daerah luka dan *pollen* tumbuh-tumbuhan sendiri merupakan komponen utama terbentuknya *Bee pollen* (Roschmann et al., 2012). Limfosit sendiri meningkat sebagai respon imun terhadap antigen yang terkandung dalam *Bee pollen* sebagaimana fungsi dari limfosit itu sendiri, dan juga stimulasi dari komponen lipid *pollen* yang terdapat dalam *Bee pollen* (Hosoki et al., 2015).

Peningkatan jumlah sel radang akan meningkatkan jumlah sitokin dan faktor pertumbuhan yang bermanfaat dalam proses penyembuhan luka. Dalam penelitian ini, rerata jumlah fibroblas lebih banyak pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan signifikan secara statistik. Hal ini terjadi berkaitan dengan jumlah leukosit yang tinggi dimana peningkatan jumlah leukosit juga akan meningkatkan produksi sitokin-sitokin yang berperan dalam proliferasi fibroblas. IL-1 dan TNF- α yang meningkat pada fase inflamasi dalam penyembuhan luka diketahui dapat mengaktifasi fibroblast dan meningkatkan *Fibroblasts Growth Factor* (FGF), yaitu faktor pertumbuhan penting dalam peningkatan jumlah fibroblas (Barrientos et al., 2008). FGF sendiri

merupakan salah satu *hypoxia-inducible factor* yaitu faktor pertumbuhan yang teraktivasi dalam keadaan hipoksia yang biasanya terjadi di daerah luka pada keadaan inflamasi (Granger & Senchenkova, 2010). Teori mengenai hubungan jumlah leukosit terhadap pembentukan fibroblas juga menjelaskan bahwa leukosit yang timbul akibat peradangan pada area luka memiliki peran dalam peningkatan fibroblas yang nantinya akan merangsang penutupan luka melalui dua mekanisme yaitu mekanisme langsung melalui penurunan sinyal proapoptosis fibroblas dan mekanisme tidak langsung melalui peningkatan jumlah matriks ekstraseluler yang terdiri dari fibronectin, proteoglikan dan kolagen (Kryczka & Boncela., 2015).

Selain sitokin inflamasi, peningkatan fibroblas juga dapat dipengaruhi oleh senyawa flavonoid yang terkandung didalam *Bee pollen*. Penelitian oleh Y Pang, dkk. pada tahun 2017 membuktikan bahwa pemberian flavonoid terbukti dapat meningkatkan jumlah TGF- β 1 (Pang et al., 2017). TGF- β 1 sendiri merupakan faktor pertumbuhan yang berperan sebagai promotor dalam proliferasi fibroblas sebagaimana penelitian oleh Sapudom J, dkk tahun 2015 yang menunjukkan bahwa proliferasi fibroblas meningkat secara signifikan pada kelompok dengan stimulasi TGF- β 1 (Sapudom et al., 2015).

Dalam pengamatan secara makroskopis pada hari terakhir perlakuan dapat dilihat bahwa diameter luka pada

kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol, hal ini menunjukkan bahwa adanya pengerutan atau penyatuan pinggir luka yang merupakan efek dari serat kolagen yang dihasilkan oleh fibroblas itu sendiri dan juga sesuai dengan hasil penelitian *Bee pollen* serupa yang dilakukan di Polandia tahun 2016 bahwa *Bee pollen* bermanfaat secara efektif dalam penutupan luka (Cai et al., 2014) (Franz, 2010).

Selain TGF- β 1 untuk proliferasi fibroblas, makrofag juga menghasilkan VEGF yang berperan dalam proses angiogenesis. Angiogenesis ditandai dengan perpindahan sel-sel endotel dan pembentukan kapiler baru sebagai respon alami terhadap faktor-faktor pertumbuhan tersebut dan merupakan salah satu komponen penting dalam proses penyembuhan luka karena berfungsi untuk mengangkut oksigen dan nutrisi yang diperlukan sel untuk metabolisme dan keberlangsungan proses penyembuhan luka itu sendiri.

Pengamatan histopatologi pada hari ke-8 dalam penelitian ini terlihat bahwa rerata pembentukan pembuluh darah baru pada kelompok perlakuan dengan *Bee pollen* lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol tetapi jumlah tersebut tidak signifikan secara statistik, Hal ini bisa terjadi karena adanya variasi pembentukan pembuluh darah dimana menurut Sabol (2012) angiogenesis dimulai pada hari ke-2 dan mencapai puncak pada hari ke-7 (Sabol et al., 2012), sedangkan

menurut Kapoor (2004) proses angiogenesis meningkat hingga hari ke-3 dan menurun pada hari ke-7 (Kapoor et al., 2004). Dalam penelitian ini, pengamatan terhadap pembentukan pembuluh darah dilakukan pada hari ke-8 setelah terjadinya luka sehingga jumlah pembuluh darah yang dapat diamati tidak optimal. Oleh karena itu, untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan pengamatan pada waktu pengamatan yang berbeda.

Melalui mekanisme yang sama dengan peningkatan aktivasi FGF, keadaan hipoksia yang terjadi di daerah inflamasi juga merupakan sinyal pro-angiogenik penting yang mengaktifkan jalur pensinyalan *hypoxia-inducible factor* dan berdampak pada peningkatan produksi VEGF yang merupakan faktor pertumbuhan penting dalam proses angiogenesis (Granger & Senchenkova, 2010). VEGF akan meningkatkan aktivitas enzim protease yang berperan dalam degradasi ECM untuk percabangan pembuluh darah. Proses tersebut kemudian diikuti dengan migrasi dan proliferasi sel-sel endotel ke matriks yang telah terdegradasi untuk kemudian membentuk lumen pembuluh darah (Barrientos et al., 2008) (Sabol et al., 2012). Pelepasan TNF- α selama proses inflamasi sendiri juga dapat menginduksi ekspresi VEGF-A, promotor migrasi dan proliferasi sel-sel endotel pada awal angiogenesis (Barrientos et al., 2008).

Penelitian mengenai pengaruh pemberian *Bee pollen* terhadap pembentukan

jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar derajat III merupakan penelitian pertama kali dilakukan, penelitian serupa mengenai efek *Bee pollen* terhadap perawatan luka bakar pernah dilakukan sebelumnya di Polandia pada tahun 2016 tetapi menggunakan jenis *Bee pollen* yang berbeda, metode berbeda dan pengamatan terhadap variabel yang berbeda dengan penelitian ini. Penelitian tersebut membuktikan bahwa *Bee pollen* merupakan agen yang menjanjikan dalam pengobatan luka bakar (Cai et al., 2014).

KESIMPULAN

Bee pollen memiliki pengaruh terhadap peningkatan rerata jumlah sel radang dan jaringan fibroblas dengan perbedaan yang signifikan terdapat pada rerata jumlah limfosit dibandingkan dengan kelompok kontrol pada penyembuhan luka bakar derajat III fase proliferasi, namun tidak memiliki pengaruh terhadap pembentukan pembuluh darah baru dengan peningkatan rerata jumlah yang terbukti tidak signifikan secara statistik dibandingkan dengan kelompok kontrol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Rika Susanti, Sp.F selaku pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dr. Hendra Herizal, Sp.B, dr. Miftah Irramah, M.Biomed, dr. Fory

Fortuna, Sp.BP-RE, dr. Rina Gustia, Sp.KK (K) dan dr. Tofrizal, Sp.PA, M.Biomed, PhD, dr. Defrin, Sp.OG (K), Orang tua dan Saudari, serta rekan-rekan sejawat dan semua pihak yang membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhya, A., Bain, J., Ray, O., Hazra, A., Adhikari, S., & Dutta, G. (2015). Healing of burn wounds by topical treatment: a randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *J Clin Pharm, 6*(1).
- Ares, A., Valverde, S., Bernal, J., & Nozal, M. (2018). Extraction and determination of bioactive compounds from bee pollen. *J Pharm Biomed Anal, 110–124*.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg, 16*, 585–601.
- Cai, E., Ang, C., Raju, A., Tan, K., Hing, E., & Loo, Y. (2014). Creation of consistent burn wounds: a rat model. The Korean society of plastic and reconstructive surgeons. *Arch Plast Surg, 41*(4), 317–323.
- Crane, E. (2009). Bee Products. In V. Resh & R. Cardé (Eds.), *Encyclopedia of Insects* (2nd ed., pp. 71–75). Elsevier.
- Drosou, A., Falabella, A., & Kirsner, R. S. (2003). Antiseptics on wounds: an area

- of controversy. *Wounds*, 15(5).
- Franz, M. (2010). Wound healing. In G. Doherty & N. Thompson (Eds.), *Current diagnosis and treatment surgery* (13th ed., pp. 47–58). The McGraw-Hill Companies.
- Granger, D., & Senchenkova, E. (2010). *Inflammation and microcirculation*. Morgan & Claypool Publishers.
- Gurtner, G. (2007). Wound healing normal and abnormal. In C. Thorne, R. Beasley, S. Aston, S. Bartlett, G. Gurtner, & S. Spear (Eds.), *Grabb and Smith's plastic surgery* (6th ed., pp. 15–22). Lippincott Williams and Wilkins.
- Hosoki, K., Boldogh, I., & Sur, S. (2015). Innate responses to pollen allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 15(1), 79–88.
- Jamhur, M. (2017). *Pengaruh pemberian ekstrak gambir (Uncaria gambir) terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar derajat Ila mencit (Mus musculus)*. Universitas Andalas.
- Kapoor, M., Howard, R., Hall, I., & Appleton, I. (2004). Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness incisional wound healing model in rats. *Am J Pathol*, 165(1), 299–307.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Laporan hasil riset kesehatan dasar (riskesdas) indonesia 2013*.
- Kim, Y., Ik-Hyun, C., & Moon-Jin, J. (2011). Theurapeutic effect of total ginseng saponin on skin wound healing. *J Ginseng Res*, 35(3), 360–367.
- Kishore, R., Halim, A., Syazana, M., & Sirajudeen, K. (2011). Tualang honey has higher phenolic content and greater radical scavenging activity compared with other honey sources. *Nutr Res*, 31, 322–325.
- Kryczka, J., & Boncela., J. (2015). Leukocytes: The Double-Edged Sword in Fibrosis. In *Mediators of Inflammation* (pp. 1–10). Hindawi Publishing Corporation.
- M, F. (2013). *Pengaruh papain getah pepaya terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar tikus percobaan*. Universitas Andalas.
- Nurani, D., Keintjem, F., & Losu, F. (2015). Faktor-faktor yang berhubungan dengan proses penyembuhan luka post sectio caesarea. *JIDAN*, 3(1), 5–9.
- Olczyk, P., Koprowski, R., & Kaźmierczak, J. (2016). Bee pollen as a promising agent in the burn wounds treatment. In *Evidence-based complementary and alternative medicine* (pp. 1–12).
- Pang, Y., Yan, Z., & Luqi, H. (2017). Effects and mechanism of total flavonoids from *Blumea Balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats. *Int J Mol Sci*, 18, 2776.

- Prasetyono, T. (2009). General concept of wound healing. *MJI*, 18(3), 208–216.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. (2019). Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Med*, 3(1), 31–43.
- Roschmann, K., van Kuijen, A., Luiten, S., & Al., E. (2012). Purified Timothy grass pollen major allergen Phl p 1 may contribute to the modulation of allergic responses through a pleiotropic induction of cytokines and chemokines from airway epithelial cells. *Clin Exp Immunol*, 167, 413–421.
- Sabol, F., Dancakova, L., & Gal, P. (2012). Immunohistological changes in skin wounds during the early periods of healing in a rat model. *Veterina Mediciana*, 2, 77–82.
- Sapudom, J., Rubner, S., Martin, S., Thoenes, S., Anderegg, U., & Pompe, T. (2015). The interplay of fibronectin functionalization and TGF- β 1 presence on fibroblast proliferation, differentiation and migration in 3D matrices. *Biomater. Sci.*, 3, 1291–1301.
- Sun, L., Guo, Y., Zhang, Y., & Zhuang, Y. (2017). Antioxidant and anti-tyrosinase activities of phenolic extracts from rape bee pollen and inhibitory melanogenesis by cAMP/MITF/TYR pathway in B16 mouse melanoma cells. *Front Pharmacol*.
- Tisya, M. (2019). *Gambaran kasus luka bakar di bagian bedah rsup dr. M. Djamil padang tahun 2017*. Universitas Andalas.
- Traidl-Hoffmann, C., Kasche, A., Jakob, T., & Al., E. (2002). Lipid mediators from pollen act as chemoattractants and activators of polymorphonuclear granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*, 109, 831–838.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2019). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanism. *J Int Med Res*, 37, 1528–1542.
- World Health Organization. (n.d.). *Violence and Injury Prevention*. https://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/
- World Health Organization. (2018). *Fact sheets: Burns*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns->