

Metcovazin® Red: Inovasi dalam Regenerasi Epitel Luka

Published by
Wocare Publishing
Jl. Sholeh Iskandar 93
Cibadak, Tanah Sareal
Kota Bogor, Indonesia



Free download available
from:
www.metcovazin.co.id

Any use of material from
this publication must
comply with applicable
copyright laws and
regulations in Indonesia.

All rights reserved
©2026. No reproduction,
copy or transmission of
this publication may be
made without written
permission

AUTHOR

Dr Widasari Sri Gitarja, S.Kp., MARS, MM, WOC(ET)N, Direktur Program Indonesian Enterostomal Therapy Nurse Education Program (InETNEP) Corporate University of Wocare Indonesia

Ns. Rifa Qidya Ardi, S.Kep, CWCC, CST, WOCARE Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Hemas Yulinda Rachmawati, S. Kep, CWCCA, CSN, WOCARE Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Muhammad Fadli, S. Kep, CWCC, CST, WOCARE Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Wantric Anggraini, S.Kep, CWCC, WOCARE Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Khairul Bahri, S. Kep, WOC(ET)N, WOCARE Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Eviyanti Nurmalasari, S. Kep, CWCC, WOCARE Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Hardeza Anggara, S.Kep, CWCC, Wocare Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Pipit Lestari, Msc. WOC(ET)N, Wocare Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Ns. Kana Fajar, S. Kep, WOC(ET)N, Wocare Indonesia, Kota Bogor, Indonesia

Kata Kunci

- Hyaluronic Acid
- Epitelisasi

Pendahuluan

Epitelisasi Luka

dalam Praktik Klinis

Proses penyembuhan luka menggambarkan pola progresi atau tahapan penyembuhan luka yang diharapkan, berbatas waktu, dan dapat diamati secara klinis melalui fase-fase fisiologis penyembuhan (Guo & DiPietro, 2022). Penyembuhan luka normal merupakan proses biologis yang dinamis dan sangat teregulasi, yang berlangsung melalui empat fase yang saling tumpang tindih sebagian, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap fase memiliki karakteristik seluler dan molekuler yang khas dan terjadi dalam rentang waktu yang relatif dapat diprediksi pada kondisi fisiologis ideal.

Hemostasis (Menit hingga Jam):

Fase hemostasis merupakan respons awal tubuh terhadap cedera jaringan dan menjadi langkah pertama dalam proses penyembuhan luka. Fungsi utamanya adalah menghentikan perdarahan dan menciptakan lingkungan yang stabil untuk perbaikan jaringan. Ketika pembuluh darah mengalami kerusakan, vasokonstriksi terjadi secara cepat untuk mengurangi aliran darah, diikuti oleh agregasi trombosit yang mengarah pada pembentukan bekuan kaya fibrin. Bekuan ini tidak hanya mencegah kehilangan darah lebih lanjut, tetapi juga menyediakan matriks ekstraseluler (extracellular matrix/ECM) sementara yang mendukung migrasi sel awal dan rekonstruksi jaringan (Gonzalez et al., 2016).

Trombosit beradhesi pada matriks subendotel yang terpapar melalui interaksi antara glikoprotein VI (GPVI) dan komponen ECM, termasuk kolagen dan fibronektin. Interaksi ini mengaktifkan trombosit sehingga melepaskan granula yang mengandung molekul bioaktif yang memperkuat kaskade koagulasi. Trombin

kemudian mengonversi fibrinogen menjadi fibrin, menstabilkan bekuan dan membentuk eskar yang secara fisik menutup luka sekaligus bertindak sebagai perancah biologis untuk perbaikan seluler. Dengan demikian, hemostasis tidak hanya menghentikan perdarahan, tetapi juga membangun fondasi biologis dan struktural bagi tahap berikutnya, yaitu inflamasi dan regenerasi jaringan.

Inflamasi (1–3 Hari):

Setelah fase hemostasis, fase inflamasi dimulai, biasanya dalam beberapa jam setelah cedera dan berlangsung sekitar 48 hingga 96 jam. Fase ini sangat penting untuk membersihkan debris, mencegah infeksi, dan mempersiapkan dasar luka untuk pembentukan jaringan baru. Karakteristiknya meliputi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular yang memungkinkan sel imun, nutrisi, dan molekul sinyal memasuki lokasi luka. Neutrofil merupakan sel pertama yang datang untuk membersihkan debris dan bakteri, diikuti oleh makrofag yang mengkoordinasikan perbaikan jaringan melalui sekresi sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) dan faktor pertumbuhan yang mendukung angiogenesis serta aktivasi fibroblas. Fase ini mempersiapkan dasar luka untuk pembentukan jaringan (Kolimi et al., 2022).

Neutrofil berperan penting dalam fagositosis, eliminasi bakteri dan jaringan nekrotik, serta pelepasan spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species/ROS) dan enzim proteolitik yang mensterilkan lingkungan luka. Seiring progresi fase inflamasi, makrofag menggantikan neutrofil sebagai sel dominan. Makrofag yang berasal dari monosit sirkulasi memiliki fungsi proinflamasi maupun pro-perbaikan tergantung pada fenotipenya. Dalam bentuk M1, makrofag mensekresikan sitokin yang mempertahankan respons inflamasi, sedangkan fenotipe M2 mendorong resolusi inflamasi dan regenerasi jaringan.

Respons inflamasi yang terkontrol dengan baik ini esensial bagi penyembuhan luka; namun, inflamasi yang berkepanjangan atau berlebihan dapat menghambat penyembuhan dan berkontribusi terhadap pembentukan luka kronis (Cho et al., 2020). Pada akhir fase ini, makrofag dan limfosit membersihkan sel apoptotik dan sisa mikroba, sementara prekursor endotel dan fibroblas mulai mengisi dasar luka. Transisi ini menandai pergeseran menuju fase proliferasi, yang ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, dan deposisi kolagen. Secara keseluruhan, fase inflamasi tidak hanya memastikan pertahanan dan debridement jaringan yang cedera, tetapi juga membentuk kerangka molekuler yang diperlukan untuk rekonstruksi jaringan dan epitelisasi selanjutnya.

Proliferasi (Hari ke-4 hingga sekitar 3 Minggu):

Fase proliferasi, yang umumnya berlangsung sejak hari ke-4 hingga sekitar tiga minggu pasca cedera, menandai transisi dari inflamasi menuju rekonstruksi jaringan. Pada periode ini terjadi aktivasi seluler yang luas, melibatkan keratinosit, fibroblas, makrofag, dan sel endotel yang secara kolektif mengoordinasikan pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, dan re-epitelisasi (Wilkinson & Hardman, 2020).

Keratinosit di tepi luka diaktivasi secara cepat oleh tegangan mekanik, faktor pertumbuhan, dan ROS, memicu transisi epitel-mesenkimal parsial yang meningkatkan kapasitas migrasinya. Sel-sel ini mengalami polarisasi lateral dan bermigrasi melintasi dasar luka dengan mensekresikan matriks metaloproteinase (MMP), khususnya MMP-1 dan MMP-9, untuk mendegradasi matriks fibrin sementara dan memfasilitasi pergerakan. Ketika keratinosit dari kedua tepi luka bertemu, migrasi berhenti dan sel mulai mendepositkan komponen ECM baru serta membentuk kembali membran basal, sehingga memulihkan barier epidermal. Sel punca folikel rambut juga berkontribusi terhadap

reepitelisasi dengan menyediakan keratinosit progenitor yang esensial untuk resurfacing, meskipun aktivitasnya bervariasi antara luka parsial dan luka penuh ketebalan tergantung pada kedalaman dan keberadaan struktur adneksa yang tersisa.

Fibroblas merupakan sel efektor utama yang menggantikan bekuan fibrin sementara dengan jaringan granulasi. Diaktivasi oleh sitokin dan faktor pertumbuhan seperti transforming growth factor-beta (TGF- β) dan platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblas berproliferasi dan mendepositkan komponen ECM, termasuk fibronektin, proteoglikan, dan kolagen tipe III yang masih imatur. Sebagian fibroblast berdiferensiasi menjadi myofibroblast yang ditandai oleh ekspresi α -smooth muscle actin, berperan dalam kontraksi luka dan peningkatan kekuatan tarik jaringan. Wilkinson dan Hardman (2020) mencatat bahwa fibroblas menunjukkan heterogenitas fungsional, berasal dari populasi dermal residen maupun garis keturunan mieloid. Garis fibroblas bagian atas berkontribusi terhadap regenerasi epitel, sedangkan garis bagian bawah lebih mendukung deposisi matriks. Bukti terkini juga menunjukkan bahwa hingga dua pertiga fibroblas dalam jaringan granulasi dapat berasal dari prekursor myeloid turunan makrofag, menegaskan plastisitas seluler yang mendasari perbaikan yang efektif. Matriks granulasi ini tidak hanya menyediakan stabilitas mekanik tetapi juga berfungsi sebagai perancah bagi angiogenesis dan remodeling jaringan lanjutan.

Pembentukan pembuluh darah baru sangat penting pada fase ini untuk memenuhi kebutuhan metabolik dan oksigen jaringan yang sedang berproliferasi. Angiogenesis dipicu oleh hipoksia lokal dan diatur oleh hypoxia-inducible factors (HIFs) yang merangsang pelepasan vascular endothelial growth factor (VEGF) serta mediator angiogenic lainnya. Sel endotel berproliferasi, bermigrasi ke dasar luka, dan membentuk jejaring kapiler baru yang

distabilisasi melalui interaksi dengan perisit dan protein ECM. Makrofag turut mendukung angiogenesis melalui sekresi protease (misalnya MMP) dan sitokin pro-angiogenic, sekaligus melakukan remodeling vaskular untuk mencegah pembentukan pembuluh yang abnormal. Selain itu, regenerasi serabut saraf berlangsung secara paralel, didukung oleh neuropeptida seperti substansi P yang memfasilitasi angiogenesis dan aktivitas fibroblas. Gangguan invasi dan penurunan sinyal neuropeptida diketahui berkontribusi terhadap keterlambatan penyembuhan pada luka diabetik. Secara keseluruhan, fase proliferasi merepresentasikan interaksi terkoordinasi antara proliferasi sel, sintesis matriks, neovaskularisasi, dan regenerasi saraf, yang membangun fondasi struktural dan biokimia bagi fase remodeling selanjutnya dalam proses penyembuhan luka.

Remodeling (berlangsung 3 minggu hingga berbulan-bulan/tahun):

Fase remodeling, yang umumnya dimulai sekitar tiga minggu pasca cedera dan dapat berlanjut selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun, merupakan tahap akhir dalam proses penyembuhan luka. Pada fase ini, jaringan granulasi yang terbentuk selama fase proliferasi secara bertahap mengalami pematangan dan reorganisasi menjadi jaringan parut yang lebih stabil dan terstruktur. Matriks ekstraseluler (extracellular matrix/ECM) awal, yang semula kaya akan kolagen tipe III, glikosaminoglikan, dan fibronektin, secara progresif digantikan oleh kolagen tipe I, sehingga meningkatkan kekuatan tarik dan integritas struktural jaringan (Wilkinson & Hardman, 2020).

Fibroblas memainkan peran sentral dalam proses ini melalui sintesis dan organisasi fibril kolagen baru serta proteoglikan yang mendukung maturasi ECM. Namun demikian, jaringan parut yang telah mengalami remodeling tidak pernah sepenuhnya memulihkan arsitektur maupun kekuatan biomekanik kulit normal; luka

yang telah sembuh umumnya hanya mencapai sekitar 80% dari kekuatan tarik aslinya (Nair, 2021). Ketidaklengkapan restorasi ini disebabkan oleh susunan serabut kolagen dalam jaringan parut yang tersusun paralel, berbeda dengan pola anyaman (basket-weave) yang ditemukan pada dermis normal.

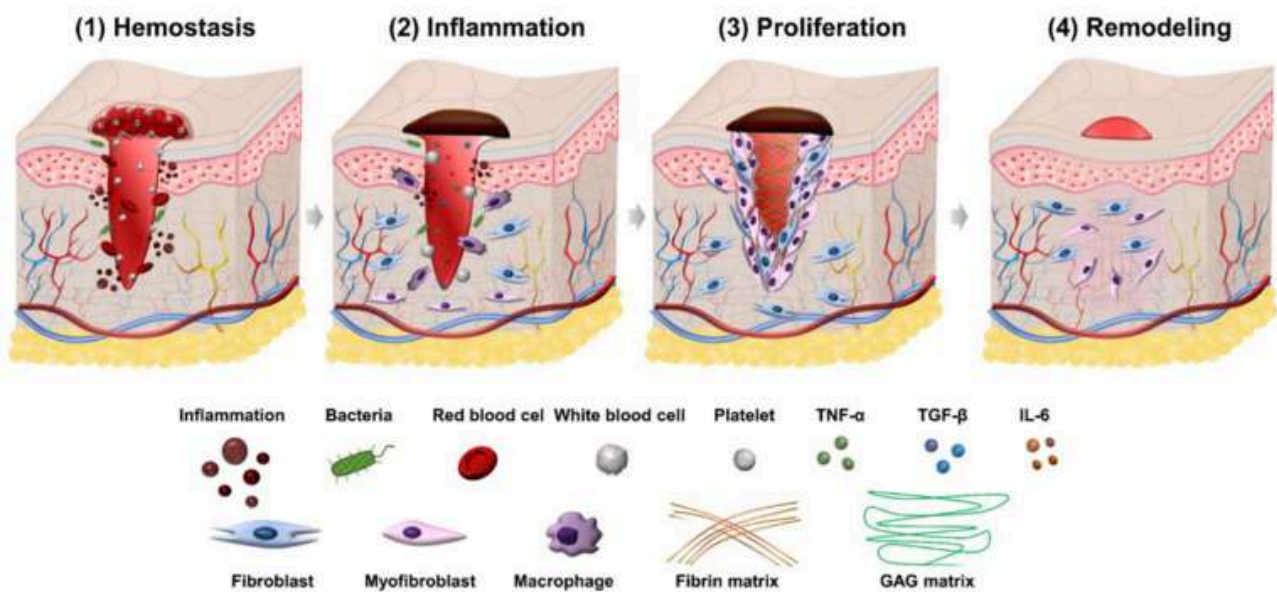
Remodeling matriks bergantung pada keseimbangan yang diregulasi secara ketat antara sintesis dan degradasi kolagen. Keseimbangan ini dimediasi oleh matrix metalloproteinases (MMPs) dan inhibitor alaminya, yang terutama diekspresikan oleh makrofag, fibroblas, dan keratinosit. Enzim-enzim ini mendegradasi komponen ECM sementara, sehingga memungkinkan fibril kolagen baru untuk berikatan silang (cross-linking) dan mengalami maturasi. Secara bersamaan, komponen ECM lain seperti elastin disintesis kembali untuk memulihkan elastisitas jaringan. Produksi elastin diawali oleh prekursor tropoelastin, namun serabut elastis matur sering kali baru tampak beberapa bulan setelah cedera, yang menegaskan sifat remodeling jaringan yang berlangsung lama. Menariknya, degradasi komponen dermis asli juga melepaskan fragmen elastin (elastikon), yang bertindak sebagai molekul sinyal bioaktif untuk mengatur perilaku fibroblas dan organisasi kolagen (Wilkinson & Hardman, 2020). Remodeling dinamis protein struktural ini memastikan luka mencapai stabilitas dan fleksibilitas optimal, meskipun tidak pernah sepenuhnya menyerupai kondisi pra-cedera.

Ciri khas fase ini adalah kontraksi luka, yang terutama dimediasi oleh myofibroblast. Fibroblas kontraktile ini mengekspresikan alpha-smooth muscle actin (α -SMA) dan menghasilkan tegangan mekanik yang kuat melalui koneksi sitoskeleton dengan fibronektin dan serabut kolagen. Di bawah pengaruh transforming growth factor-beta (TGF- β) dan stres mekanik, fibroblast berdiferensiasi menjadi myofibroblas yang mampu menarik tepi luka

dalam proses yang dikenal sebagai kontraktur. Myofibroblas berinteraksi melalui desmosom dan berjangkar pada ECM, sehingga secara efektif mengurangi ukuran luka. Seiring selesainya perbaikan jaringan, lingkungan luka memasuki fase resolusi yang ditandai dengan apoptosis atau migrasi makrofag, sel endotel, dan fibroblas menjauhi lokasi luka. Regresi seluler ini meninggalkan jaringan parut matur yang kaya kolagen tipe I, yang menyediakan penutupan struktural sekaligus menandai berakhirnya respons penyembuhan luka aktif (Wilkinson & Hardman, 2020).

Namun, pada luka kronis, proses ini mengalami gangguan: luka tetap berada dalam keadaan inflamasi persisten, dengan sel imun seperti neutrofil dan makrofag fenotipe M1 yang bertahan secara berlebihan, serta

ketidakseimbangan biokimia yang menghambat progresi menuju fase proliferasi dan perbaikan jaringan (Razyieva et al., 2021). Penyimpangan dari jalur penyembuhan normal ini merupakan indikator penting gangguan penyembuhan dan berperan krusial dalam memprediksi luaran luka serta merencanakan intervensi yang tepat waktu (World Union of Wound Healing Societies, 2020). Luka diklasifikasikan sebagai kronis apabila tidak mengikuti tahapan penyembuhan tipikal dalam rentang waktu 4–12 minggu (Nair & Kaur, 2021), ambang batas yang juga diakui oleh WUWHS (2020) dan Wounds International (2022). Luka kronis, seperti ulkus kaki diabetik, ulkus vena tungkai, dan cedera tekan, ditandai oleh inflamasi berkepanjangan serta ketidakmampuan untuk berprogresi ke fase proliferasi.



Gambar 1. Gambar ini menggambarkan empat fase berurutan dan saling tumpang tindih dari penyembuhan luka normal: haemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Pada fase haemostasis, terjadi agregasi platelet dan pembentukan bekuan fibrin segera setelah cedera untuk menghentikan perdarahan dan membentuk matriks provisional. Fase inflamasi ditandai oleh infiltrasi neutrofil dan makrofag yang membersihkan debris dan bakteri sekaligus melepaskan sitokin seperti TNF- α dan IL-6 serta faktor pertumbuhan yang mengatur kejadian penyembuhan selanjutnya. Selama fase proliferasi, fibroblas, keratinosit, dan sel endotel mempromosikan pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, deposisi matriks ekstraseluler, dan re-epitelisasi. Akhirnya, pada fase remodelling, serat kolagen mengalami pematangan dan reorganisasi, myofibroblast berkontribusi pada kontraksi luka, dan matriks ekstraseluler bertransisi menuju struktur yang lebih stabil. Secara keseluruhan, fase-fase ini merepresentasikan proses biologis yang terkoordinasi yang diperlukan untuk perbaikan kulit yang normal. (Trinh, X.; Long, N.; Anh, L.T.V.; Nga, P.T.; Giang, N.N.; Chien, P.N.; Nam, S.; Heo, C. *The Process of Wound Healing. Encyclopedia*. Available online: <https://encyclopedia.pub/entry/2686>)

Secara patofisiologis, luka kronis menunjukkan profil khas berupa inflamasi persisten dan kegagalan untuk melewati tahapan penyembuhan normal. Bukti dari *Biomolecules* (Wilkinson & Hardman, 2020) menunjukkan bahwa luka kronis dicirikan oleh inflamasi berkepanjangan yang dipicu oleh aktivitas makrofag M1 yang berlebihan serta peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti $TNF-\alpha$ dan $IL-1\beta$, yang menghambat transisi menuju perbaikan jaringan. Penurunan angiogenesis semakin membatasi suplai oksigen ke dasar luka, menciptakan lingkungan mikro hipoksik yang mengganggu fungsi sel dan produksi matriks. Pada saat yang sama, peningkatan kadar matrix metalloproteinases, khususnya MMP-2 dan MMP-9, mempercepat degradasi komponen ECM sehingga menghambat pembentukan jaringan granulasi yang stabil. Luka kronis juga sering mengandung biofilm bakteri yang mempertahankan inflamasi dan menghambat re-epitelisasi dengan melindungi mikroorganisme dari respons imun.

Hyaluronic acid (HA) merupakan komponen utama matriks ekstraseluler (ECM) yang secara fisiologis berperan penting dalam seluruh fase penyembuhan luka mulai dari inflamasi hingga remodeling. Secara biologis, HA bertindak sebagai molekul matriks yang bersifat higroskopis, imunomodulator, dan pro-angiogenic, sehingga relevan digunakan sebagai dressing bioaktif dalam mendukung penyembuhan luka akut maupun kronis.

Pada fase inflamasi, HA berperan dalam modulasi respons imun. Fragmen HA dengan berat molekul rendah dapat mengaktifasi respons inflamasi awal yang diperlukan untuk debridement fisiologis, sementara HA dengan berat molekul tinggi memiliki efek anti-inflamasi dengan menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti $TNF-\alpha$ dan $IL-1\beta$. Dalam konteks luka kronis yang mengalami inflamasi persisten (misalnya pada ulkus kaki diabetik), aplikasi HA membantu menyeimbangkan lingkungan luka

sehingga mendukung transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi.

Memasuki fase proliferasi, hyaluronic acid (HA) menjadi komponen kunci yang mengkoordinasikan migrasi dan proliferasi sel-sel reparatif. HA berinteraksi dengan reseptor permukaan sel seperti *CD44* dan *RHAMM*, yang memicu aktivasi jalur pensinyalan intraseluler (termasuk *MAPK* dan *EGFR*) untuk meningkatkan migrasi keratinosit, proliferasi fibroblas, serta aktivitas sel endotel dalam pembentukan pembuluh darah baru (Guan et al., 2025; Yue & Shao, 2025). Aktivasi *CD44* terbukti terlibat dalam seluruh fase penyembuhan luka, termasuk re-epitelisasi dan *angiogenesis*, serta berperan dalam mencegah pembentukan jaringan parut berlebihan melalui regulasi respons imun dan fibroblas (Guan et al., 2025).

Secara fisikokimia, HA memiliki kemampuan mengikat air hingga ± 1.000 kali berat molekulnya, sehingga meningkatkan hidrasi jaringan dan menciptakan lingkungan luka yang lembab serta *viskoelastik*. Kondisi ini mempertahankan viabilitas sel epitel, mencegah desikasi, serta memfasilitasi migrasi keratinosit di atas matriks sementara yang kaya HA (Chylińska & Maciejczyk, 2025; Sudhakar et al., 2022). Studi eksperimental juga menunjukkan bahwa HA dengan berat molekul tinggi dapat meningkatkan ekspresi *VEGF* dan *MMP-9*, yang berkontribusi pada migrasi sel dan re-epitelisasi yang lebih cepat (Kawano et al., 2021).

Dalam konteks angiogenesis, HA mendukung respons terhadap *VEGF* dan memperkuat pembentukan jaringan granulasi. Peningkatan kadar *VEGF* dan *PDGF* pada terapi berbasis HA pada ulkus kaki diabetik dikaitkan dengan peningkatan angiogenesis dan percepatan pembentukan jaringan granulasi (Kartika et al., 2021). Selain itu, platform biomaterial berbasis HA yang mengatur ekspresi *VEGF* terbukti meningkatkan vaskularisasi, mempercepat re-epitelisasi, dan memperbaiki kualitas jaringan

granulasi pada model luka eksisional (Hwang et al., 2023). Hal ini sangat relevan pada luka diabetik, di mana gangguan angiogenesis dan hipoksia jaringan sering memperlambat progresi penyembuhan.

Pada fase remodeling/maturasi, HA berperan dalam regulasi organisasi kolagen dan aktivitas fibroblas. *CD44* terbukti mengatur keseimbangan antara inflamasi, fibrogenesis, dan *collagenolysis*, yang menentukan kekuatan tarik jaringan dan derajat jaringan parut (Govindaraju et al., 2019). Bukti eksperimental terbaru juga menunjukkan bahwa terapi berbasis HA meningkatkan deposisi kolagen yang lebih teratur, mempercepat maturasi jaringan granulasi, dan mengurangi infiltrasi inflamasi yang berkepanjangan (Adel et al., 2025). Dengan memodulasi aktivitas *matrix metalloproteinases* (MMPs) serta interaksi fibroblast-ECM, HA membantu menjaga keseimbangan antara sintesis dan degradasi matriks, sehingga mendukung deposisi kolagen tipe I yang lebih terorganisasi dan menurunkan risiko terbentuknya jaringan parut hipertrofik (Guan et al., 2025; Sudhakar et al., 2022).

Hyaluronic acid (HA) tersusun atas unit disakarida berulang yang memiliki kapasitas tinggi dalam mengikat air, sehingga berkontribusi terhadap hidrasi jaringan dan pembentukan lingkungan luka yang lembab. Lingkungan ini diketahui sangat mendukung proses regenerasi jaringan, khususnya migrasi dan proliferasi sel epitel. Selain fungsi strukturalnya, HA juga berperan sebagai molekul bioaktif yang berinteraksi dengan reseptor permukaan sel seperti CD44 dan RHAMM, yang mengatur perilaku sel selama proses perbaikan jaringan, termasuk adhesi, migrasi, dan diferensiasi sel epitel (Litwiniuk, Krejner, & Grzela, 2016).

Dalam penyembuhan luka pada sistem integumen, epitelisasi merupakan tahap krusial yang menentukan keberhasilan penutupan

permukaan luka dan restorasi fungsi barier epidermis. Proses ini dimediasi terutama oleh aktivasi, migrasi, dan proliferasi keratinosit dari tepi luka serta struktur epidermal di sekitarnya. Keberhasilan epitelisasi sangat dipengaruhi oleh kondisi mikro lingkungan luka, termasuk keberadaan ECM yang mendukung dan keseimbangan sinyal molekuler yang mengatur respons seluler. HA secara *evidence base* berperan dalam menciptakan kondisi tersebut dengan mempertahankan kelembaban luka, memfasilitasi organisasi matriks ekstraseluler, serta mendukung pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis yang optimal selama fase proliferasi penyembuhan luka (Pastar, dkk, 2014; Eming, Martin, & Tomic-Canic, 2014).

Berbagai studi eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa aplikasi topical HA dapat mempercepat proses re-epitelisasi dan meningkatkan kualitas penyembuhan luka. Penggunaan HA pada luka akut maupun kronis dilaporkan mampu mengurangi luas luka, menurunkan tanda inflamasi lokal, serta mempercepat pembentukan lapisan epitel baru tanpa memicu respons inflamasi yang berlebihan (Litwiniuk, Krejner, & Grzela, 2016). Temuan ini menegaskan bahwa hyaluronic acid (HA) tidak hanya berperan sebagai komponen struktural matriks ekstraseluler, tetapi juga sebagai agen terapeutik aktif yang mendukung proses epitelisasi dan restorasi fungsi barier kulit secara efektif.

Tujuan

Penelitian studi kasus ini bertujuan untuk mendeskripsikan respons klinis penyembuhan luka yang berkaitan dengan penggunaan hyaluronic acid (HA) (Metcovazin® Red), dengan fokus pada progres epitelisasi selama periode observasi. Evaluasi dilakukan melalui pengamatan perubahan karakteristik luka secara serial, meliputi distribusi fase penyembuhan, percepatan penutupan permukaan luka, perbaikan kualitas tepi luka, serta pembentukan

jaringan epitel baru sebagai indikator keberhasilan epitelisasi. Melalui studi ini, diharapkan dapat diperoleh bukti klinis awal yang mendukung aplikasi Metcovazin® Red sebagai terapi topikal berbasis HA dalam mempercepat epitelisasi dan meningkatkan kualitas penyembuhan luka.

Metode

Metode pengambilan kasus untuk studi 10 pasien luka kronis di WOCARE Indonesia (2023–2025) dijelaskan sebagai berikut. Studi ini berbentuk deskriptif retrospektif (Studi kasus) yang menyeleksi pasien dari seluruh populasi pasien luka kronis yang dirawat di fasilitas pada periode 1 Januari 2023 hingga 31 Desember 2025. Pemilihan kasus bersifat purposif: dengan luka kronis (>4 minggu) yang pada saat pemberian terapi telah memasuki fase proliferasi atau epitelisasi dan tercatat menerima aplikasi Hyaluronic Acid (HA).

Pemenuhan inklusi mensyaratkan dokumentasi lengkap dalam rekam medis: ukuran awal luka (panjang, lebar, kedalaman), foto serial standar dengan skala referensi, catatan tanggal dan frekuensi aplikasi HA (jenis produk, konsentrasi, durasi), skor prediksi menggunakan Winners Scale pada baseline, serta outcome klinis sampai epitelisasi lengkap atau minimal follow-up 12 minggu, luka dengan dasar luka granulasi 100%

Jumlah kasus yang memenuhi kriteria lebih dari 10, dipilih 10 kasus melalui stratifikasi etiologi (misalnya: luka stadium dua) untuk memastikan variasi klinis; bila kurang dari 10, batasan ini dilaporkan beserta alasan eksklusi. Data diekstraksi oleh tim perawat luka bersertifikasi, menggunakan formulir standar; ukuran luka, tanggal, dan winners scale diverifikasi oleh dua penilai independen dengan penyelesaian perselisihan oleh penilai ketiga. Foto yang digunakan disyaratkan memenuhi kriteria standar (pencahayaan, jarak, skala), dan

penggunaan HA dikonfirmasi melalui resep, label produk, atau catatan stok.

Untuk analisis, setiap kasus dideskripsikan secara individual (demografi, etiologi, regimen HA) dan dibandingkan prediksi Winners Scale dengan hasil nyata (waktu hingga epitelisasi, persentase reduksi luas luka), serta dicatat komplikasi atau rujukan. Semua prosedur mengikuti ketentuan etika institusional: data di anonimkan dan persetujuan penggunaan data dicatat. Potensi bias seleksi dan informasi dicatat sebagai keterbatasan studi.

Protokol Manajemen Luka

Penerapan WINNERS scale assessment dan TIME framework manajemen dalam penanganan perawatan luka.

Study Case Series

Study case series adalah laporan observasional yang merangkum beberapa kasus serupa untuk mengidentifikasi pola klinis, response terapi, dan faktor prognostik. Sebagai bukti awal, *case series* berguna untuk membangun hipotesis efektivitas dan keamanan yang dapat mengarahkan penelitian lebih lanjut melalui uji terkontrol dengan menentukan kriteria inklusi, ukuran sampel, dan titik akhir. Metode ini praktis untuk kondisi langka atau situasi etis yang membatasi uji acak, serta mencerminkan praktik dunia nyata dengan variasi pasien dan perawatan.

Studi case series juga memungkinkan pemantauan cepat terhadap efek samping langka, evaluasi implementasi intervensi dalam kondisi klinis nyata, dan penyampaian bukti praktis kepada praktisi. Data ini mempercepat pengambilan keputusan awal dan membentuk dasar untuk uji klinis prospektif yang lebih terkontrol. Berikut merupakan 10 studi kasus berseri berikut analisis kasus penggunaan HA dalam pilihan topikal therapy.

Kasus 1

Pasien perempuan berusia 76 tahun dengan riwayat Hipertensi dan *Venous Leg Ulcer* (Ulkus Vena Kaki) datang dengan keluhan luka pada kaki kanan sejak 6 bulan yang lalu, pasien dan sudah melakukan tindakan operasi ablasi vena 2 bulan yang lalu. Pengkajian awal, kondisi umum baik, TD 140/70 mmHg. Kondisi luka saat kunjungan pertama stage 2 dengan biofilm dan eksudat type serosa banyak. Setelah 8x perawatan luka 100% granulasi, HA diaplikasikan sejak kunjungan 9 hingga 21.

Winners scale: 26

Estimasi: 6 minggu

Aktual: 9 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 9 (2/10/2025)
Stage 2, 100% Granulasi, eksudat serosa sedang

Gambar 2. Perawatan ke 12, (13/10/2025)
Stage 2, 70% Granulasi, 20% epitel, eksudat serosa sedang

Gambar 3. Perawatan ke 18 (1/12/2025)
Stage 2, 40% Granulasi, 70% epitel eksudat serosa sedang

Gambar 4. Perawatan ke 21 (11/12/2025)
Stage 2, 10% Granulasi, 90% epitel, serosa sedikit

Analisis Kasus 1:

Kasus ulkus vena pada pasien geriatri dengan riwayat hipertensi dan ablasi vena menunjukkan gangguan mikrosirkulasi dan inflamasi persisten; awal perawatan menemukan biofilm dan eksudat serosa banyak yang menghambat proliferasi. Setelah 9 perawatan luka mencapai 100% granulasi, kemudian Hyaluronic Acid (HA) diaplikasikan pada kunjungan ke-9–21. HA, sebagai komponen matriks ekstraseluler, mempertahankan kelembaban, memfasilitasi migrasi dan proliferasi fibroblas serta keratinosit, dan mendukung angiogenesis.

Pada kasus ini epitelisasi meningkat signifikan dari 20% (kunjungan ke-12) menjadi 90% (kunjungan ke-21) disertai penurunan eksudat. Meskipun penyembuhan aktual memakan 9 minggu versus estimasi 6 minggu, penggunaan HA tampak memperbaiki kualitas jaringan dan mempercepat maturasi luka secara bertahap dan terkontrol.

Kasus 2

Pasien laki-laki berusia 46 tahun datang dengan keluhan luka yang tidak kunjung sembuh pasca debridement kapalan yang dilakukan pada 20 Agustus 2025 di rumah sakit swasta. Pada pengkajian awal, kondisi umum pasien baik, GDS 143 mg/dL, serta asupan nutrisi dan aktivitas harian yang adekuat. Pengkajian luka menunjukkan luka kategori unstageable, biofilm, dan eksudat serosa sedang, yang setelah 5x perawatan berkembang menjadi granulasi 100%, aplikasi HA dimulai sejak perawatan ke-6 hingga luka sembuh.

Winners scale: 26

Estimasi: 6 minggu

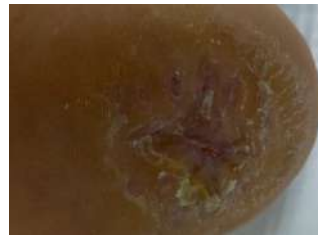
Aktual: 4 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 6
(30/9/2025)
Stage 3, 100 % Granulasi,
Eksudat serosa sedang



Gambar 2. Perawatan ke 8
(7/10/2025)
Stage 2, 60% Granulasi, 40%
epitel Eksudat serosa sedikit



Gambar 3. Perawatan ke 9
(14/10/2025)
Stage 2, 10% Granulasi, 90%
epitel Eksudat serosa sedikit



Gambar 4. Perawatan ke 10
(28/10/2025)
100% Epitel

Analisis Kasus 2:

Kasus ini menggambarkan luka pasca-debridement pada pasien usia produktif dengan kategori awal unstageable disertai biofilm dan eksudat serosa sedang. Setelah lima kali perawatan, luka mencapai 100% granulasi dan aplikasi Hyaluronic Acid (HA) dimulai pada perawatan ke-6. Secara biologis, HA berperan penting dalam fase proliferasi dan epitelisasi melalui kemampuannya mempertahankan lingkungan luka yang lembab, memodulasi response inflamasi, serta menstimulasi migrasi dan diferensiasi keratinosit. Pada kasus ini terlihat percepatan epitelisasi dari 40% (perawatan ke-8) menjadi 90% (perawatan ke-9) hingga 100% epitel pada perawatan ke-10, dengan penurunan eksudat menjadi minimal. Perbandingan estimasi waktu sembuh berdasarkan Winners scale (6 minggu) dengan waktu aktual (4 minggu) menunjukkan outcome klinis yang lebih cepat dari prediksi.

Hal ini mengindikasikan bahwa penggunaan HA berkontribusi dalam mempercepat maturasi jaringan, meningkatkan kualitas epitel baru, serta mendukung resolusi inflamasi secara lebih efisien pada luka pasca-debridement.

Kasus 3

Pasien laki-laki berusia 51 tahun datang dengan riwayat luka pasca operasi akibat benjolan gout arthritis pada kaki, dengan tindakan operasi dilakukan sebanyak tiga kali. Hasil pengkajian awal: ukuran luka 5 × 3 cm, stage 3, granulasi 95% dan slough 5%, disertai eksudat serosa jumlah banyak. Pasien menjalani terapi farmakologis berupa insulin Lantus 18 unit, Novorapid 18 unit, Cefixime 2 × 200 mg (sejak 13 Januari 2024), Gabapentin 1 × 300 mg, Lansoprazole 1 × 30 mg, Asam mefenamat 2 × 500 mg, dan Feburic 1 × 80 mg. Setelah 6x perawatan berkembang menjadi granulasi 100%, aplikasi HA dimulai sejak perawatan ke-7 hingga luka sembuh.

Winners scale: 29

Estimasi: 6.5 minggu

Aktual: 4 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 7 (5/2/2024)
Stage 2, 100% Granulasi, eksudat serosa sedang

Gambar 2. Perawatan ke 8 (9/2/2024)
Stage 2, 80% Granulasi, 20% epitel eksudat serosa sedang

Gambar 3. Perawatan ke11 (19/2/2024)
Stage 2, 30% Granulasi, 70% epitel eksudat serosa sedikit

Gambar 4. Perawatan ke 13 (4/3/2024)
100% epitel

Analisis Kasus 3:

Kasus pasca operasi berulang pada pasien dengan gout arthritis dan terapi metabolik intensif ini berisiko memperpanjang fase inflamasi dan meningkatkan eksudasi. Awalnya luka 5 × 3 cm, stage 3, dengan 95% granulasi dan eksudat serosa banyak. Setelah enam perawatan tercapai granulasi 100% lalu Hyaluronic Acid (HA) diaplikasikan mulai perawatan ke-7. HA meningkatkan hidrasi jaringan, menjaga kelembapan, serta memfasilitasi migrasi keratinosit dan proliferasi fibroblas. Epitelisasi meningkat dari 20% (perawatan ke-8) menjadi 70% (ke-11) dan mencapai 100% pada perawatan ke-13, disertai penurunan eksudat.

Penyembuhan tercapai dalam 4 minggu dibanding estimasi Winners scale 6,5 minggu, menunjukkan akselerasi penyembuhan, peningkatan kualitas jaringan, dan percepatan transisi proliferasi ke epitelisasi berkat HA.

Kasus 4

Pasien perempuan usia 62 tahun riwayat DM tipe 2 datang ke klinik dengan keluhan luka pada kaki kanan sejak 1 minggu yang lalu. Pasien telah berobat ke RS Islam saat pagi hari sebelum ke wocare dan mendapatkan terapi farmakologis, Amoxicillin 2x1, Metformin 2x1, Glimepiride 1x1, Asam mefenamat 1x1. Kondisi luka saat kunjungan pertama 30% slough, 70% granulasi, biofilm, eksudat serosa banyak, eritema, edema, teraba hangat sekitar luka. Setelah 10x kunjungan luka 100% granulasi, HA diaplikasikan pada kunjungan ke-11 hingga luka sembuh.

Winners scale: 26

Estimasi: 6 minggu

Aktual: 6 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 11
(29/5/2023)
Stage 2, 100% granulasi,
eksudat serosa banyak



Gambar 2. Perawatan ke 13
(7/6/2023)
Stage 2, 90% granulasi, 10%
epitel eksudat serosa banyak



Gambar 3. Perawatan ke 18
(3/7/2023)
Stage 2, 30% granulasi, 70%
epitel eksudat serosa sedikit



Gambar 4. Perawatan ke 21
(15/7/2023)
100% epitel

Analisis Kasus 4:

Kasus ini menggambarkan luka kaki pada pasien DM tipe 2 dengan tanda inflamasi lokal (eritema, edema, hangat) dan biofilm, yang berisiko memperpanjang fase inflamasi serta menghambat epitelisasi. Pada kunjungan awal ditemukan 30% slough dan 70% granulasi dengan eksudat serosa banyak. Setelah sepuluh kali perawatan tercapai 100% granulasi, kemudian Hyaluronic Acid (HA) diaplikasikan mulai kunjungan ke-11. Secara molekuler, HA berperan dalam modulasi inflamasi melalui interaksi dengan reseptor CD44, meningkatkan migrasi keratinosit, proliferasi fibroblas, dan angiogenesis, serta mempertahankan kelembaban luka yang optimal. Pada evaluasi serial tampak peningkatan epitelisasi dari 10% (kunjungan ke-13) menjadi 70% (kunjungan ke-18) hingga 100% epitel (kunjungan ke-21), disertai penurunan eksudat.

Dibandingkan estimasi Winners scale 6 minggu, luka sembuh dalam 6 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan HA berkontribusi pada percepatan transisi fase proliferasi ke epitelisasi, peningkatan kualitas jaringan baru, dan stabilisasi lingkungan luka pada pasien dengan gangguan metabolik.

Kasus 5

Pasien laki-laki 44 tahun dengan riwayat post op-debridement, kondisi luka saat perawatan pertama terdapat 6 benang hecting, unstageable 100% slough, eksudat serosa banyak, eritema, edema. Setelah 3x kunjungan luka 100% granulasi, HA diaplikasikan pada kunjungan ke-4 hingga luka sembuh.

Winners scale: 26

Estimasi: 6 minggu

Aktual: 3 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 4
(2/1/2023)
Stage 3 100% Granulasi,
eksudat serosa banyak



Gambar 2. Perawatan ke 6
(11/1/2023)
Stage 2 80% Granulasi, 20%
epitel eksudat serosa sedang



Gambar 3. Perawatan ke 7
(18/1/2023)
Stage 2 40% Granulasi, 60%
epitel eksudat serosa sedikit



Gambar 4. Perawatan ke 8
(25/1/2023)
100% epitel

Analisis Kasus 5:

Kasus ini menunjukkan luka post-operatif pasca-debridement dengan kondisi awal unstageable, 100% slough, eksudat serosa banyak, serta tanda inflamasi lokal berupa eritema dan edema. Setelah tiga kali kunjungan tercapai 100% granulasi, kemudian Hyaluronic Acid (HA) diaplikasikan sejak perawatan ke-4. Secara fisiologis, HA berperan dalam fase proliferasi melalui regulasi keseimbangan cairan, pembentukan matriks ekstraseluler sementara, serta stimulasi migrasi keratinosit dan proliferasi fibroblas. Pada evaluasi serial terlihat peningkatan epitelisasi dari 20% (perawatan ke-6) menjadi 60% (perawatan ke-7) hingga 100% epitel pada perawatan ke-8, disertai penurunan eksudat dari banyak menjadi sedikit. Dibandingkan estimasi Winners scale selama 6 minggu, luka sembuh dalam 3 minggu, menunjukkan percepatan signifikan.

Temuan ini mengindikasikan bahwa aplikasi HA mendukung akselerasi transisi dari granulasi ke epitelisasi, mempercepat kontraksi luka, serta meningkatkan kualitas jaringan baru melalui modulasi inflamasi dan optimasi lingkungan lembap pada luka post-debridement.

Kasus 6

Pasien perempuan berusia 54 tahun dengan riwayat karsinoma mammae dan diabetes melitus pasca mastektomi serta diseksi kelenjar getah. Hasil pengkajian awal GDS 179 mg/dL, stadium luka unstageable, nekrosis 70%, slough 30%, dan eksudat serosa dalam jumlah banyak. Setelah 9x perawatan berkembang menjadi granulasi 100%, aplikasi HA dimulai sejak perawatan ke-10 hingga luka sembuh.

Winners scale: 25

Estimasi: 6 minggu

Aktual: 17 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 10 (24/2/2024)
Stage 2, 100% granulasi, eksudat serosa banyak

Gambar 2. Perawatan ke 20 (28/3/2024)
Stage 2, 80% granulasi, 20% epitel eksudat serosa sedang

Gambar 3. Perawatan ke 42 (18/6/2024)
Stage 2, 20% granulasi, 80% epitel eksudat serosa sedikit

Gambar 4. Perawatan ke 45 (9/7/2024)
100% epitel

Analisis Kasus 6:

Pasien perempuan 54 tahun pasca mastektomi dan diseksi kelenjar getah bening dengan diabetes (GDS 179 mg/dL) menunjukkan keterlambatan penyembuhan luka multifaktorial. Faktor onkologis dan bedah menyebabkan gangguan drainase limfatik, edema lokal, hipoksia jaringan, dan penurunan respons imun; riwayat kemoterapi/radiasi juga menghambat proliferasi, angiogenesis, dan sintesis kolagen. Diabetes memperlambat inflamasi dan proliferasi lewat disfungsi neutrofil, gangguan kemotaksis/fagositosis, peningkatan AGEs, dan mikroangiopati yang menurunkan perfusi. Kombinasi faktor ini menjelaskan deviasi waktu penyembuhan dari estimasi prediktif.

Aplikasi HA pada fase lanjut mendukung akselerasi transisi dari granulasi ke epitelisasi, mempercepat kontraksi luka, menurunkan eksudat, dan meningkatkan kualitas jaringan baru melalui modulasi inflamasi serta pemeliharaan lingkungan luka yang lembab dan kondusif untuk regenerasi.

Kasus 7

Pasien laki-laki usia 19 tahun dengan luka post op-debridement di RS pada 15 januari, pasca operasi pasien dirawat inap selama 11 hari. Saat datang ke klinik kondisi umum pasien baik dengan pengkajian luka saat kunjungan pertama, Unstageable, 90% slough, 10% granulasi, biofilm, eksudat serosa sedang. Setelah 4x perawatan luka 100% granulasi, HA diaplikasikan pada kunjungan ke-5 hingga luka sembuh.

Winners scale: 24

Estimasi: 5 minggu

Aktual: 3 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 5 (8/5/2024)
Stage 2, 100% granulasi, eksudat serosa sedang



Gambar 2. Perawatan ke 7 (12/5/2024)
Stage 2, 50% granulasi, 50% epitel eksudat serosa sedikit



Gambar 3. Perawatan ke 8 (19/5/2024)
Stage 2, 20% granulasi, 80% epitel eksudat serosa sedikit



Gambar 4. Perawatan ke 9 (23/5/2024)
100% epitel

Analisis Kasus 7:

Kasus ini menggambarkan luka post-operatif pada pasien usia muda dengan kondisi awal unstageable, 90% slough, biofilm, dan eksudat serosa sedang, yang mengindikasikan fase inflamasi masih dominan. Setelah empat kali perawatan tercapai 100% granulasi, kemudian Hyaluronic Acid (HA) diaplikasikan sejak kunjungan ke-5. Secara biologis, HA berfungsi sebagai komponen matriks ekstraseluler yang mendukung hidrasi jaringan, mengatur respons inflamasi, serta memfasilitasi migrasi dan proliferasi keratinosit pada fase epitelisasi. Evaluasi serial menunjukkan peningkatan epitelisasi dari 50% (kunjungan ke-7) menjadi 80% (kunjungan ke-8) hingga 100% epitel (kunjungan ke-9), disertai penurunan eksudat menjadi sedikit. Dibandingkan estimasi Winners scale 5 minggu, waktu penyembuhan aktual tercapai dalam 3 minggu.

Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan HA berkontribusi terhadap percepatan transisi fase proliferasi ke epitelisasi, meningkatkan kualitas jaringan baru, serta mempercepat penutupan luka melalui optimasi lingkungan lembap dan stabilisasi proses regeneratif.

Kasus 8

Pasien anak laki-laki berusia 14 tahun dengan riwayat luka akibat terjepit pintu lima hari yang lalu, dilakukan hecting di RS, sebelumnya dilakukan perawatan luka setiap hari menggunakan kasa. Hasil pengkajian awal didapatkan luka stage 2, granulasi 100% dan eksudat serosa dalam jumlah sedang.

Winners scale: 23

Estimasi: 5 minggu

Aktual: 5 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 1
(22/6/2024)
Stage 3, terdapat 3 hecting,
100% granulasi, eksudat serosa
sedang

Gambar 2. Perawatan ke 2
(25/6/2024)
Stage 2, terdapat 3 hecting,
90% granulasi, 10% epitel
eksudat serosa sedikit

Gambar 3. Perawatan ke 4
(1/8/2024)
Stage 2, 30% granulasi, 70%
epitel eksudat serosa sedikit

Gambar 4. Perawatan ke 5
(4/8/2024)
100% epitel

Analisis Kasus 8:

Kasus traumatik pada anak 14 tahun pasca-hecting menunjukkan luka stage 3 dengan 100% granulasi dan eksudat serosa sedang; benang jahit dan perawatan kasa konvensional berisiko menyebabkan kelembapan tidak stabil dan memperlambat epitelisasi. Aplikasi asam hialuronat (HA) membantu mempertahankan kelembapan fisiologis, mendukung migrasi keratinosit, dan mempercepat reorganisasi matriks ekstraseluler. Klinis terlihat epitelisasi meningkat dari 10% (perawatan ke-2) menjadi 70% (ke-4) dan mencapai 100% pada perawatan ke-5, dengan eksudat menurun menjadi minimal. HA juga mereduksi respons inflamasi residual dan meningkatkan elastisitas jaringan epitel baru. Estimasi dan aktual waktu penyembuhan sama-sama 5 minggu, menunjukkan HA menjaga stabilitas fase proliferasi dan mempercepat maturasi epitel pada luka traumatik pediatrik.

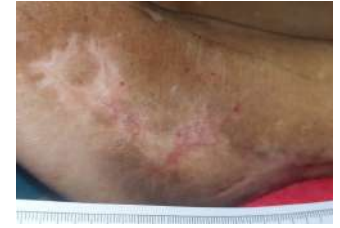
Kasus 9

Pasien perempuan berusia 61 tahun dengan hasil pengkajian awal menunjukkan luka berukuran 2 × 1 cm, kategori stage 2, dengan jaringan granulasi 100% dan eksudat serosa dalam jumlah sedang.

Winners scale: 23

Estimasi: 5 minggu

Aktual: 4 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 4 (30/7/2023)
Stage 2, 100% granulasi, eksudat serosa sedang

Gambar 2. Perawatan ke 5 (2/8/2023)
Stage 2, 50% granulasi, 50% epitel eksudat serosa sedikit

Gambar 3. Perawatan ke 6 (6/8/2023)
Stage 2, 20% granulasi, 80% epitel eksudat serosa sedikit

Gambar 4. Perawatan ke 8 (23/8/2023)
100% epitel

Analisis Kasus 9:

Kasus ini menunjukkan luka stage 2 berukuran 2 × 1 cm pada pasien usia 61 tahun dengan 100% jaringan granulasi dan eksudat serosa sedang pada awal pengkajian. Kondisi ini mengindikasikan fase proliferasi yang telah optimal namun masih memerlukan dukungan untuk mempercepat epitelisasi. Aplikasi Hyaluronic Acid (HA) berperan sebagai komponen utama matriks ekstraseluler yang mempertahankan kelembaban fisiologis, meningkatkan migrasi dan proliferasi keratinosit, serta mendukung sintesis kolagen terorganisir. Secara klinis terlihat progres epitelisasi dari 50% (perawatan ke-5) menjadi 80% (perawatan ke-6) hingga 100% epitel pada perawatan ke-8, disertai penurunan eksudat menjadi sedikit. Dibandingkan estimasi Winners scale selama 5 minggu, luka sembuh dalam 4 minggu, menunjukkan akselerasi penyembuhan.

Temuan ini menunjukkan bahwa HA memfasilitasi transisi efektif dari fase proliferasi ke epitelisasi, mempercepat kontraksi luka, serta meningkatkan kualitas jaringan epitel baru melalui stabilisasi lingkungan lembap dan modulasi respons inflamasi residual.

Kasus 10

Pasien laki-laki berusia 58 tahun dengan hasil pengkajian awal ukuran luka 2x4 cm, stage 3, granulasi 100%, eksudat haemopurulent banyak. Tanda-tanda infeksi lokal: eritema, panas, bengkak.

Winners scale: 28

Estimasi: 6 minggu

Aktual: 1,5 minggu



Gambar 1. Perawatan ke 1 (2/1/2024)
Stage 3, 100% granulasi, eksudat haemopurulent banyak



Gambar 2. Perawatan ke 2 (4/1/2024)
Stage 3, 80% granulasi, 20% epitel, eksudat haemopurulent banyak



Gambar 3. Perawatan ke 3 (8/1/2024)
Stage 2, 20% granulasi, 80% epitel, eksudat serosa sedang



Gambar 4. Perawatan ke 4 (12/1/2024)
100% epitel

Analisis Kasus 10:

Kasus ini menunjukkan luka stage 3 berukuran 2 × 4 cm dengan eksudat haemopurulen banyak dan tanda infeksi lokal (eritema, panas, bengkak), yang mengindikasikan fase inflamasi aktif dengan beban bakteri tinggi. Meskipun jaringan granulasi telah mencapai 100%, kualitas lingkungan luka belum optimal untuk epitelisasi. Setelah intervensi perawatan dan aplikasi Hyaluronic Acid (HA), terjadi perbaikan signifikan berupa penurunan eksudat, transisi dari eksudat haemopurulen menjadi serosa, serta peningkatan epitelisasi dari 20% (perawatan ke-2) menjadi 80% (perawatan ke-3) hingga 100% epitel pada perawatan ke-4.

Secara biologis, HA berperan dalam modulasi inflamasi, mengurangi edema melalui regulasi keseimbangan cairan, serta memfasilitasi migrasi keratinosit dan reorganisasi matriks ekstraseluler. Dibandingkan estimasi Winners scale 6 minggu, luka sembuh dalam 1,5 minggu, menunjukkan akselerasi penyembuhan yang sangat signifikan. Temuan ini menegaskan bahwa HA mendukung stabilitas lingkungan luka terinfeksi dan mempercepat transisi efektif menuju fase epitelisasi dan penutupan luka.

Hasil

Dalam proses penyembuhan luka, HA mendukung pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, deposisi matriks ekstraseluler, proliferasi fibroblas, serta re-epitelisasi dengan meningkatkan migrasi keratinosit dan aktivitas sel endotel. Berikut rangkuman studi kasus dalam bentuk tabel dan grafik sebagai perbandingan analisis studi:

Table 1. Estimasi waktu sembuh*

| Kasus Series | Estimasi Waktu Sembuh** | Aktual Waktu Sembuh | |
|--------------|-------------------------|---------------------|---|
| 1 | 6 minggu | 9 minggu | ● |
| 2 | 6 minggu | 4 minggu | ● |
| 3 | 6,5 minggu | 4 minggu | ● |
| 4 | 6 minggu | 6 minggu | ● |
| 5 | 6 minggu | 3 minggu | ● |
| 6 | 6 minggu | 17 minggu | ● |
| 7 | 5 minggu | 3 minggu | ● |
| 8 | 5 minggu | 5 minggu | ● |
| 9 | 5 minggu | 4 minggu | ● |
| 10 | 6 minggu | 1,5 minggu | ● |

*Waktu sembuh dalam skala pengukuran minggu

**berdasarkan perhitungan Winners scale

Berdasarkan reduksi analisis data kasus series melalui pengelompokan data analisis expert berdasarkan pada kasus yang terdistribusi merata dalam empat fase penyembuhan luka (masing-masing n=10: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling), terlihat pola respons klinis yang konsisten dan menunjukkan hasil positif terhadap penggunaan Metcovazin Red sebagai bagian dari manajemen luka secara komprehensif.

Pada fase hemostasis (n=10), seluruh kasus (100%) menunjukkan hemostasis adekuat hingga optimal, ditandai dengan perdarahan yang terkontrol baik, stabilitas vaskular, serta tidak adanya perdarahan aktif pasca tindakan perawatan. Kategori "stabilitas luka" dan "penutupan vaskular" mendominasi, mengindikasikan bahwa fase awal penyembuhan berlangsung efektif tanpa komplikasi perdarahan sekunder. Tidak ditemukan kasus dengan kegagalan hemostasis, sehingga dapat disimpulkan bahwa pengerjaan perawatan luka yang dilakukan mendukung transisi fisiologis menuju fase inflamasi secara terkendali.

Pada fase inflamasi (n=10), sebanyak 70% kasus menunjukkan tahapan inflamasi aktif (masih terdapat biofilm, ada eksudat berlebih, dan infeksi klinis yang terkontrol), sementara 30% berada pada fase inflamasi fisiologis. Meskipun 70% kasus dikategorikan memiliki beban inflamasi yang tergolong sedang-berat, sebagian besar tetap menunjukkan potensi perbaikan setelah kontrol infeksi dan debridement. Artinya, meskipun fase inflamasi menjadi titik kritis, tidak terjadi stagnasi khas luka kronis yang menetap pada mayoritas kasus. Hal ini mencerminkan kemampuan manajemen topikal HA terhadap luka dalam mengendalikan bioburden dan mencegah inflamasi persisten.

Pada fase proliferasi (n=10), 80% kasus menunjukkan proliferasi optimal hingga maturasi (granulasi 100%, angiogenesis aktif, fibroplasia responsif), sedangkan 20% mengalami proliferasi terhambat akibat faktor komorbid dan atau usia. Dominasi kategori "proliferasi matang" dan "healing progresif" mengindikasikan respons jaringan yang baik, termasuk pembentukan jaringan granulasi stabil dan kesiapan epitelisasi. Secara klinis, hal ini menunjukkan percepatan pembentukan extracellular matrix (ECM) dan dukungan terhadap aktivitas fibroblas.

Pada fase remodeling (n=10), 80% kasus menunjukkan remodeling baik hingga optimal (scar formation stabil, kontraksi luka efektif), sementara 20% mengalami remodeling lambat akibat komorbid berat. Mayoritas kasus mencapai outcome "healing cepat" atau "outcome baik," menunjukkan maturasi jaringan dan stabilitas struktural yang adekuat.

Table 2. Progres Regenerasi Epitel*

| Kasus | B | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 |
|-------|----|-----|------|------|------|------|------|
| 1 | 0% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 65% |
| 2 | 0% | 40% | 90% | 95% | 100% | | |
| 3 | 0% | 20% | 70% | 80% | 100% | | |
| 4 | 0% | 10% | 30% | 50% | 70% | 80% | 100% |
| 5 | 0% | 20% | 60% | 80% | 100% | | |
| 6 | 0% | 0% | 5% | 10% | 20% | 30% | 40% |
| 7 | 0% | 50% | 80% | 100% | | | |
| 8 | 0% | 10% | 30% | 50% | 70% | 100% | |
| 9 | 0% | 80% | 90% | 95% | 100% | | |
| 10 | 0% | 80% | 100% | | | | |

Keterangan: B: Baseline, M1: Setelah 1 minggu perawatan, M2: Setelah 2 minggu perawatan, M3: Setelah 3 minggu perawatan, M4: Setelah 4 minggu perawatan, M5: Setelah 5 minggu perawatan, M6: Setelah 6 minggu perawatan

Dalam penelitian ini, parameter utama yang digunakan untuk menilai progres regenerasi epitel adalah persentase epitelisasi, yaitu perbandingan antara luas permukaan luka yang telah tertutup epitel baru dengan ukuran luka awal. Pendekatan ini merupakan metode yang paling umum digunakan dalam penelitian penyembuhan luka dan telah tervalidasi dalam berbagai instrumen penilaian seperti modifikasi Winners Scale. Interpretasi dilakukan secara bertahap, di mana 0–25% menunjukkan epitelisasi minimal, 25–75% menunjukkan epitelisasi progresif, $\geq 75\%$ menandakan epitelisasi hampir lengkap, dan 100% menunjukkan epitelisasi lengkap. Parameter ini memberikan gambaran kuantitatif yang objektif

terhadap kecepatan dan capaian penutupan luka.

Berdasarkan data pada Tabel 2, seluruh kasus (n=10) menunjukkan 0% epitelisasi pada baseline, kemudian mulai memperlihatkan progres sejak minggu pertama (M1) dengan variasi 10–80%. Pada minggu kedua (M2), mayoritas kasus telah memasuki kategori epitelisasi progresif ($\geq 25\%$), bahkan 4 kasus (40%) telah mencapai $\geq 80\%$. Memasuki minggu ketiga (M3), 3 kasus telah mencapai 95–100% epitelisasi, menandakan epitelisasi hampir lengkap hingga lengkap dalam ≤ 3 minggu. Pada minggu keempat (M4), 6 dari 9 kasus yang dievaluasi telah mencapai 100% epitelisasi, menunjukkan percepatan penutupan luka pada sebagian besar pasien. Hingga minggu kelima dan keenam, hampir seluruh kasus mencapai epitelisasi lengkap, kecuali satu kasus dengan progres lambat yang berkaitan dengan komorbid berat.

Temuan ini menunjukkan bahwa penggunaan Metcovazin® Red berkorelasi dengan peningkatan persentase epitelisasi yang konsisten dan progresif dari minggu ke minggu, dengan mayoritas kasus mencapai epitelisasi hampir lengkap atau lengkap dalam 3–4 minggu. Namun demikian, meskipun persentase epitelisasi mampu menggambarkan luas penutupan luka secara kuantitatif, parameter ini belum sepenuhnya merefleksikan kualitas, maturasi, dan stabilitas epitel yang terbentuk. Oleh karena itu, interpretasi hasil tetap perlu dikombinasikan dengan evaluasi klinis lain seperti stabilitas jaringan, kontraksi luka, dan kondisi fase remodeling untuk memperoleh gambaran penyembuhan yang lebih komprehensif.

Telaah akademik menunjukkan bahwa pola ini konsisten dengan prinsip - prinsip dalam *wound bed preparation* dan tahapan waktu prediksi fase penyembuhan. Response hemostasis 100%, proliferasi optimal 80%, dan remodeling baik

80% mengindikasikan bahwa Metcovazin Red berkontribusi dalam menciptakan lingkungan luka yang stabil, mendukung kontrol inflamasi, serta mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Secara klinis, temuan ini memperlihatkan tren positif terhadap percepatan transisi fase inflamasi ke proliferasi serta peningkatan kualitas remodeling jaringan.

Dengan demikian, hasil analisis studi serial ini mendukung efektivitas Metcovazin Red dalam meningkatkan stabilitas luka dan outcome penyembuhan, terutama pada fase proliferasi dan remodeling, (proses epitelisasi di dalamnya) dengan tingkat keberhasilan klinis dominan (>80%) dan angka keterlambatan yang relatif rendah serta berkaitan dengan faktor sistemik, bukan kegagalan intervensi lokal.

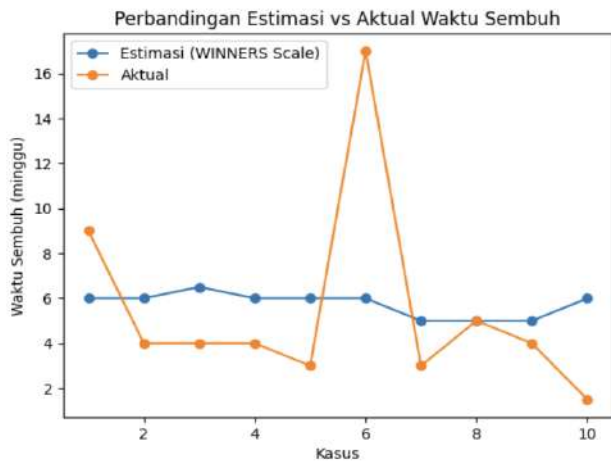
Analisis hasil case series ini menunjukkan bahwa penggunaan Metcovazin® Red yang berbasis hyaluronic acid (HA) pada fase proliferasi hingga epitelisasi dan berasosiasi terhadap percepatan penutupan luka pada sebagian besar kasus.

Secara biologis, temuan mengenai peran hyaluronic acid (HA) dalam mempercepat epitelisasi didukung oleh berbagai bukti molekuler yang menunjukkan bahwa HA merupakan komponen utama matriks ekstraseluler sementara pada fase awal penyembuhan luka. HA menciptakan lingkungan yang lembab, viskoelastik, dan dinamis secara biologis, sehingga mendukung migrasi dan proliferasi keratinosit. Aktivasi sinyal HA melalui reseptor CD44 terbukti mengatur reorganisasi sitoskeleton aktin, aktivasi RhoGTPase (Rac1 dan RhoA), serta jalur PI3K/AKT yang penting untuk adhesi, migrasi, dan diferensiasi sel epitel (Bourguignon, 2014; Bourguignon et al., 2013). Bukti ini menegaskan bahwa interaksi HA-CD44 bukan sekadar struktural, tetapi merupakan mekanisme pensinyalan aktif yang mengarahkan reepitelisasi.

Selain CD44, reseptor RHAMM (Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility) juga berperan penting dalam mengatur dinamika migrasi sel selama penyembuhan luka. Studi eksperimental menunjukkan bahwa HA dengan ukuran tertentu dapat mempercepat penutupan luka melalui mekanisme yang bergantung pada ekspresi CD44 dan RHAMM, yang berperan dalam koordinasi migrasi keratinosit dan fibroblas (Tolg et al., 2014). Lebih lanjut, regulasi ekspresi RHAMM terbukti menjadi "timing mechanism" dalam reepitelisasi, memastikan migrasi sel epitel terjadi secara terkontrol dan sinkron dengan pembentukan jaringan granulasi (Tolg et al., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa HA tidak hanya mempercepat migrasi, tetapi juga mengoordinasikan fase proliferasi dan remodeling.

Peran HA dalam penyembuhan luka juga bersifat size-dependent, di mana berat molekul tertentu dapat meningkatkan ekspresi reseptor CD44 dan RHAMM serta merangsang sintesis kolagen tipe III yang penting pada fase proliferasi (Damodarasamy et al., 2014). Aktivasi CD44 oleh HA juga diketahui memodulasi respons inflamasi dan mendorong transisi menuju fase regeneratif, sehingga mempercepat re-epitelisasi dan memperbaiki kualitas jaringan yang terbentuk (Guan et al., 2025; Jordan et al., 2015).

Dalam konteks luka kronik seperti ulkus diabetikum, kombinasi HA dengan faktor bioaktif terbukti meningkatkan proliferasi dan migrasi keratinosit serta memperbaiki deposisi matriks ekstraseluler melalui jalur TGF- β /Smad, yang berkontribusi langsung terhadap reepitelisasi yang lebih cepat (Xin et al., 2021). Tinjauan molekuler terbaru juga menegaskan bahwa HA memodulasi berbagai jalur pensinyalan seperti Wnt/ β -catenin, TGF- β , dan interaksi CD44, yang semuanya berkontribusi terhadap migrasi epitel dan regenerasi jaringan (Polizzi et al., 2024).



Grafik 1.

Grafik menunjukkan perbandingan antara estimasi waktu sembuh berdasarkan WINNERS Scale (garis biru) dan waktu sembuh aktual (garis oranye) pada 10 kasus. Sumbu horizontal merepresentasikan nomor kasus, sedangkan sumbu vertikal menunjukkan waktu sembuh dalam minggu. Secara umum, estimasi waktu sembuh relatif stabil pada rentang 5–6,5 minggu di hampir seluruh kasus. Hal ini menunjukkan bahwa WINNERS Scale menghasilkan prediksi yang konsisten berdasarkan parameter luka yang dinilai. Sebaliknya, waktu sembuh aktual menunjukkan variasi yang lebih luas, berkisar antara 2 hingga 17 minggu. Sebagian besar kasus (misalnya kasus 2, 3, 4, 5, 7, dan 10) menunjukkan waktu sembuh aktual lebih cepat dibanding estimasi model, yang mengindikasikan bahwa kondisi klinis dan respons terapi pasien lebih baik dari yang diprediksi. Kasus 8 menunjukkan kesesuaian antara estimasi dan aktual (sekitar 5 minggu), yang mencerminkan akurasi prediktif yang optimal pada kondisi luka yang relatif stabil. Namun demikian, terdapat deviasi signifikan pada kasus 1 dan terutama kasus 6. Kasus 6 memperlihatkan perbedaan paling mencolok, dengan estimasi 6 minggu tetapi waktu sembuh aktual mencapai 17 minggu. Outlier ini mengindikasikan adanya faktor sistemik atau komorbid yang mempengaruhi proses penyembuhan di luar parameter lokal luka yang dinilai dalam model.

Pada sebagian besar kasus dalam seri ini, aplikasi HA dimulai setelah luka mencapai kondisi granulasi 100%. Strategi ini relevan secara fisiologis karena fase epitelisasi membutuhkan dasar luka yang bersih, revaskularisasi, dan stabil. HA pada fase ini berperan sebagai *bioactive scaffold* (memfasilitasi migrasi sel, dan memodulasi respon inflamasi) yang mempertahankan kelembaban luka sehingga mencegah desikasi sel epitel (sel epitel tidak mengering), memfasilitasi reorganisasi ECM yang mendukung migrasi keratinosit, mendukung angiogenesis lanjutan dan stabilisasi jaringan granulasi.

Hyaluronic acid (HA) pada fase proliferasi berperan sebagai *bioactive scaffold* yang secara aktif memfasilitasi migrasi sel, memodulasi inflamasi, dan mendukung regenerasi jaringan. HA mempertahankan lingkungan luka yang lembab dan menyerupai *matriks ekstraseluler* (ECM), sehingga mencegah desikasi sel epitel dan menciptakan kondisi optimal bagi migrasi keratinosit serta proliferasi fibroblas (Antoszewska et al., 2024; Sudhakar et al., 2022). Sifat hidrofilik HA memungkinkan retensi air yang tinggi, menjaga viabilitas sel epitel dan mempertahankan integritas jaringan selama fase awal penyembuhan.

Secara struktural, HA berfungsi sebagai kerangka sementara yang mendukung reorganisasi ECM, yang penting untuk migrasi keratinosit dan pembentukan jaringan granulasi. Studi lain menunjukkan bahwa biomaterial berbasis ECM termasuk HA memberikan ruang untuk adhesi, migrasi, dan proliferasi sel, sekaligus mengatur deposisi kolagen dan remodeling matriks (Diller & Tabor, 2022; Ding et al., 2025). Analisis bibliometrik terbaru juga menegaskan bahwa gen kunci seperti CD44, VEGF, dan TGF- β yang berhubungan dengan migrasi sel dan angiogenesis merupakan target utama dalam penelitian HA untuk penyembuhan luka (Yue & Shao, 2025).

Dalam konteks modulasi inflamasi, modifikasi HA seperti sulfated hyaluronic acid (sHA) terbukti menekan inflamasi berlebihan, mengatur polarisasi makrofag ke fenotipe M2 yang pro-regeneratif, serta mempercepat re-epitelisasi dan vaskularisasi pada luka kronik, termasuk ulkus diabetikum (Lin et al., 2025). Studi eksperimental juga menunjukkan bahwa kombinasi HA dengan biomaterial lain meningkatkan pembentukan jaringan granulasi yang terorganisasi, mempercepat deposisi kolagen, serta mengurangi infiltrasi sel inflamasi, sehingga mempercepat transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi (Adel et al., 2025; Salem et al., 2025).

Selain itu, pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis lanjutan sangat bergantung pada lingkungan matriks yang stabil dan kaya sinyal biologis. Bukti sistematis pada luka diabetik menunjukkan bahwa modulasi lingkungan mikro luka termasuk dukungan ECM dan sinyal pro-angiogenik, mempercepat pembentukan pembuluh darah baru dan regenerasi epitel (Gómez-Ruiz & Filorio-Campos, 2025). Secara keseluruhan, HA pada fase proliferasi tidak hanya bertindak sebagai pelembab pasif, tetapi sebagai *bioactive scaffold* yang mempertahankan kelembaban, memfasilitasi reorganisasi ECM, mendukung migrasi keratinosit, meningkatkan angiogenesis, serta menstabilkan jaringan granulasi yang secara berkontribusi terhadap penyembuhan luka yang lebih cepat dan terorganisasi.

Dapat disimpulkan dalam studi kasus serial ini, HA merupakan komponen penting matriks ekstraseluler yang fungsi biologisnya bergantung pada berat molekulnya; molekul berukuran tinggi bersifat homeostatik dan antiinflamasi, sementara fragmen rendah dapat memicu respon proinflamasi dan angiogenesis. HA berinteraksi dengan reseptor permukaan sel seperti CD44 dan TLR, mempengaruhi migrasi sel, fagositosis, dan produksi sitokin sehingga membantu membersihkan debris sekaligus mengatur transisi menuju fase proliferasi.

Dalam penyembuhan luka, HA mendukung pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, deposisi matriks ekstraseluler, proliferasi fibroblas, serta re-epitelisasi dengan meningkatkan migrasi keratinosit dan aktivitas sel endotel. Berbagai formulasi HA gel, pad, atau balutan kombinasi telah digunakan secara topikal atau injeksi untuk terapi luka kronis termasuk ulkus diabetik dan luka tekanan, menunjukkan profil keamanan yang baik; namun efektivitas klinis bervariasi tergantung berat molekul, dosis, dan desain studi (Litwiniuk et al., 2016).

Kesimpulan

Dengan demikian, Metcovazin® Red memperkenalkan inovasi dalam terapi luka dengan menggabungkan manfaat Hyaluronic Acid (HA) berkualitas tinggi dengan teknologi matriks penghantaran yang ditujukan untuk mempercepat epitelisasi dan meningkatkan kualitas jaringan baru. Formulasi ini dirancang untuk menjaga kelembapan fisiologis pada permukaan luka, sekaligus menyediakan lingkungan yang mendukung migrasi keratinosit, proliferasi fibroblas, dan angiogenesis. Keunggulan Metcovazin® Red meliputi viskositas dan kestabilan HA yang dioptimalkan untuk adhesi yang baik pada dasar luka, kemampuan menyerap dan mengendalikan eksudat tanpa mengeringkan jaringan granulasi, serta pelepasan berkelanjutan yang mempertahankan efek biologis selama fase kritis penyembuhan.

Produk ini tersedia dalam bentuk salep topikal yang mudah diaplikasikan dan kompatibel dengan berbagai balutan modern, meminimalkan gangguan mekanis pada epitel yang sedang berkembang. Selain itu, Metcovazin® Red diformulasikan untuk menurunkan respons inflamasi lokal melalui modulasi mikro-lingkungan luka, sehingga mengurangi risiko ekkses protease dan degradasi matriks. Pada praktik klinis, Metcovazin® Red menunjukkan potensi untuk memperpendek waktu penyembuhan, mengurangi eksudat berlebih, dan memperbaiki kualitas kosmetik serta fungsional jaringan pasca-sembuh. Sebagai inovasi, produk ini dapat menjadi pilihan dalam protokol manajemen luka kronis dan pascaoperasi bersama intervensi sistemik dan standar perawatan luka.

**

Referensi:

- Cho, S. K., Mattke, S., Gordon, H., Sheridan, M., & Ennis, W. (2020). Development of a model to predict healing of chronic wounds within 12 weeks. *Advances in Wound Care*, 9(9), 516–524. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1091>
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- Gonzalez, A. C., Costa, T. F., Andrade, Z. A., & Medrado, A. R. (2016). Wound healing—A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(5), 614–620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
- Kolimi, P., Narala, S., Nyavanandi, D., Youssef, A. A. A., & Dudhipala, N. (2022). Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: Trajectory and recent advancements. *Cells*, 11(15), 2439. <https://doi.org/10.3390/cells11152439>
- Litwiniuk, M., Krejner, A., & Grzela, T. (2016). Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(1), 37–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978861/>
- Nair, H. K. R., & Kaur, G. (2021). Using the diabetic foot ulcer aetiology-specific T.I.M.E. clinical decision support tool to promote consistent holistic wound management and eliminate variation in practice. *Wounds International*, 12(3), 32–39. <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/5f9535fbdf2ce45ce2f0ebcd0eb1d7f1.pdf>
- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N. C., Ramirez, H., Nusbaum, A. G., Sawaya, A., Patel, S. B., Khalid, L., Isseroff, R. R., & Tomic-Canic, M. (2014). Epithelialization in wound healing: A comprehensive review. *Advances in Wound Care*, 3(7), 445–464. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0473>
- Raziyeva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Kassymbek, K., Jimi, S., & Saparov, A. (2021). Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*, 11(5), 700. <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
- Trinh, X., Long, N., Anh, L. T. V., Nga, P. T., Giang, N. N., Chien, P. N., Nam, S., & Heo, C. (n.d.). The process of wound healing. *Encyclopedia*. <https://encyclopedia.pub/entry/26862>
- Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*, 10(9), 200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
- World Union of Wound Healing Societies. (2020). *Strategies to reduce practice variation in wound assessment and management: The T.I.M.E. clinical decision support tool*. Wounds International. <https://www.woundsinternational.com/resources/details/strategies-reduce-practice-variation-wound-assessment-and-management-time-clinical-decision-support-tool-wuhs-2020>
- Wounds International. (2022). *Best practice statement: The T.I.M.E. clinical decision support tool*. Wounds International. <https://www.woundsinternational.com>
- Bourguignon, L. (2014). Matrix hyaluronan-activated CD44 signaling promotes keratinocyte activities and improves abnormal epidermal functions. *The American journal of pathology*, 184(7), 1912–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.010>
- Bourguignon, L., Wong, G., Xia, W., Man, M., Holleran, W., & Elias, P. (2013). Selective matrix (hyaluronan) interaction with CD44 and RhoGTPase signaling promotes keratinocyte functions and overcomes age-related epidermal dysfunction. *Journal of dermatological science*, 72(1), 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.05.003>
- Tolg, C., Telmer, P., & Turley, E. (2014). Specific Sizes of Hyaluronan Oligosaccharides Stimulate Fibroblast Migration and Excisional Wound Repair. *PLoS ONE*, 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088479>
- Tolg, C., Liu, M., Cousteils, K., Telmer, P., Alam, K., J., Mendina, L., McCarthy, J., Morris, V., & Turley, E. (2020). Cell-specific expression of the transcriptional regulator RHAMM provides a timing mechanism that controls appropriate wound re-epithelialization. *The Journal of Biological Chemistry*, 295, 5427–5448. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.010002>
- Damodarasamy, M., Johnson, R., Bentov, I., MacCoss, M., Vernon, R., & Reed, M. (2014). Hyaluronan enhances wound repair and increases collagen III in aged dermal wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 22. <https://doi.org/10.1111/wrr.12192>
- Guan, A., Chen, Y., Tseng, S., & Lin, Q. (2025). CD44 signaling in skin wound healing and regeneration. *Journal of Translational Medicine*, 23. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06913-5>
- Jordan, A., Racine, R., Hennig, M., & Lokeshwar, V. (2015). The Role of CD44 in Disease Pathophysiology and Targeted

- Treatment. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00182>.
- Xin, Y., Xu, P., Wang, X., Chen, Y., Zhang, Z., & Zhang, Y. (2021). Human foreskin-derived dermal stem/progenitor cell-conditioned medium combined with hyaluronic acid promotes extracellular matrix regeneration in diabetic wounds. *Stem Cell Research & Therapy*, 12. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02116-5>.
- Polizzi, A., Leanza, Y., Belmonte, A., Grippaudo, C., Leonardi, R., & Isola, G. (2024). Impact of Hyaluronic Acid and Other Re-Epithelializing Agents in Periodontal Regeneration: A Molecular Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 25. <https://doi.org/10.3390/ijms252212347>.
- Antoszewska, M., Sokolewicz, E., & Barańska-Rybak, W. (2024). Wide Use of Hyaluronic Acid in the Process of Wound Healing—A Rapid Review. *Scientia Pharmaceutica*. <https://doi.org/10.3390/scipharm92020023>.
- Sudhakar, K., Ji, S., Kummara, M., & Han, S. (2022). Recent Progress on Hyaluronan-Based Products for Wound Healing Applications. *Pharmaceutics*, 14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102235>.
- Diller, R., & Tabor, A. (2022). The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review. *Biomimetics*, 7. <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030087>.
- Ding, X., Xie, S., Zhang, W., Zhu, Y., Xu, D., Xian, S., Sun, H., Guo, X., Li, Y., Lu, J., Tong, X., Huang, R., Ji, S., & Xia, Z. (2025). Current application of tissue-engineered dermal scaffolds mimicking the extracellular matrix microenvironment in wound healing. *Regenerative Therapy*, 28, 371 - 382. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.12.018>.
- Yue, Z., & Shao, K. (2025). Visualization of the Relationship Between Hyaluronic Acid and Wound Healing: A Bibliometric Analysis. *Skin Research and Technology*, 31. <https://doi.org/10.1111/srt.70164>.
- Lin, M., Zhou, D., Chen, K., Jiang, H., Chen, W., Wu, J., Zhu, G., Xu, K., & Wei, P. (2025). Sulfated hyaluronic acid for wound repair: Mechanisms, materials, and translational challenges. *Regenerative Therapy*, 30, 956 - 968. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2025.10.006>.
- Adel, N., Stankovic, N., Cervantes, G., Gindi, A., & Shawky, L. (2025). Skin Wound Healing Following Injecting Hyaluronic Acid Rejuvenating Complex, Polycaprolactone, or Combination Therapy: An Experimental Study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 24. <https://doi.org/10.1111/jocd.70221>.
- Salem, A., El-Ghlban, S., Montaser, A., Abdelhameed, M., & Attia, M. (2025). Enhanced Wound Healing and Anti-Inflammatory Effects of Vitamin C-Loaded Hyaluronic Acid–Collagen Scaffolds in Preclinical Rat Models. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.08.06.665568>.
- Gómez-Ruiz, R., & Filorio-Campos, Y. (2025). A Systematic Review of the Therapeutic Potential Use of Exosomes in Diabetic Foot Ulcers Healing. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. <https://doi.org/10.9734/jammr/2025/v37i75894>.
- Chylińska, N., & Maciejczyk, M. (2025). Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound-Healing Processes. *Gels*, 11. <https://doi.org/10.3390/gels11040281>.
- Kawano, Y., Patrulea, V., Sublet, E., Borchard, G., Iyoda, T., Kageyama, R., Morita, A., Seino, S., Yoshida, H., Jordan, O., & Hanawa, T. (2021). Wound Healing Promotion by Hyaluronic Acid: Effect of Molecular Weight on Gene Expression and In Vivo Wound Closure. *Pharmaceutics*, 14. <https://doi.org/10.3390/ph14040301>.
- Kartika, R., Alwi, I., Suyatna, F., Yunir, E., Waspadji, S., Immanuel, S., Silalahi, T., Sungkar, S., Rachmat, J., Reksodiputro, M., & Bardosono, S. (2021). The role of VEGF, PDGF and IL-6 on diabetic foot ulcer after Platelet Rich Fibrin + hyaluronic therapy. *Heliyon*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07934>.
- Hwang, J., Kiick, K., & Sullivan, M. (2023). VEGF-Encoding, Gene-Activated Collagen-Based Matrices Promote Blood Vessel Formation and Improved Wound Repair. *ACS applied materials & interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c23022>.
- Govindaraju, P., Todd, L., Shetye, S., Monslow, J., & Puré, E. (2019). CD44-dependent inflammation, fibrogenesis, and collagenolysis regulates extracellular matrix remodeling and tensile strength during cutaneous wound healing. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 75-76, 314-330. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.004>.

Protokol Penggunaan Hyaluronic Acid (HA) -Metcovazin® Red pada Perawatan Luka

1. Tujuan

Metcovazin® Red mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan kualitas jaringan, mengurangi eksudat berlebih, dan mendukung re-epitelisasi.

2. Indikasi

Luka akut (trauma, pasca operasi), luka kronis (ulkus diabetikum, luka tekanan), luka dengan granulasi baik yang membutuhkan stimulasi epitelisasi, serta kasus dengan eksudat sedang hingga banyak sesuai produk.

3. Kontraindikasi dan kehati-hatian pada penggunaan topikal

- Hipersensitivitas terhadap komponen produk.
- Infeksi aktif berat yang memerlukan debridemen dan terapi antibiotik sistemik terlebih dahulu.
- Hindari pada jaringan nekrotik tanpa pembersihan adekuat.
- Hentikan penggunaan jika reaksi alergi lokal atau sistemik muncul.

4. Persiapan dasar luka - TIME Manajemen

- Lakukan penilaian luka lengkap (ukuran, stadium, persentase granulasi/epitel, eksudat, tanda infeksi).
- Debridemen bila perlu; kontrol infeksi dan optimasi kondisi sistemik (gula darah, nutrisi).
- Bersihkan luka dengan larutan fisiologis atau cairan pembersih sesuai protokol.

5. Pemilihan formulasi dan dosis

- Pilih formulasi sesuai kebutuhan: Metcovazin® Red salep topikal untuk permukaan luka datar; pad/kompres untuk luka bereksudat; kombinasi balutan untuk stabilitas dan manajemen eksudat.
- Gunakan konsentrasi dan volume sesuai rekomendasi pabrik (ikuti leaflet), yang menutupi seluruh permukaan luka.

6. Teknik aplikasi

- Cuci tangan dan gunakan sarung tangan steril.
- Aplikasikan Metcovazin® Red secara merata menutupi seluruh dasar luka; oleskan lapisan tipis; untuk pad, tempatkan dengan kontak penuh ke dasar luka.
- Tutup dengan balutan primer/sekunder yang sesuai (balutan menyerap, film semi-occlusive, atau foam) untuk mempertahankan kelembaban dan mengendalikan eksudat.
- Pastikan tidak ada lipatan pada balutan untuk mengurangi tekanan lokal.

7. Frekuensi penggantian dan durasi terapi

- Ganti balutan sesuai tingkat eksudat dan petunjuk produk (umumnya setiap 2–3 hari untuk eksudat sedang/lebih sedikit).
- Evaluasi klinis tiap kunjungan: granulasi, epitelisasi, ukuran luka, eksudat, tanda infeksi.
- Lanjutkan hingga tercapai epitelisasi penuh atau sesuai tujuan klinis

8. Monitoring dan evaluasi

- Dokumentasikan ukuran luka, persentase granulasi/epitel, tingkat eksudat, rasa nyeri, dan foto klinis tiap kunjungan.
- Evaluasi respon setelah 1–2 minggu; jika tidak ada perbaikan signifikan, pertimbangkan ulang diagnosis, teknik aplikasi, atau modifikasi pengobatan (gabungkan debridemen, terapi tekanan negatif, atau rujukan spesialis).

9. Integrasi perawatan sistemik dan faktor pendukung

- Optimalkan kontrol gula darah, nutrisi, perfusi (kontrol vaskular), dan manajemen komorbid lainnya.
- Edukasi pasien/caregiver tentang perawatan luka di rumah, tanda infeksi, dan kepatuhan terapi.

10. Catatan keamanan dan pelaporan efek samping

- Laporkan reaksi lokal (kemerahan berlebih, eritema, pembengkakan), rasa terbakar berat, atau reaksi alergi.
- Simpan nomor *batch* dan tanggal produk untuk pelacakan bila terjadi kejadian merugikan.

11. Rujukan

Rujuk ke perawat spesialis luka (*wound care nurse*), *wound clinician* atau multidisiplin terkait jika adanya tanda infeksi berat, kegagalan penyembuhan progresif, atau kebutuhan intervensi lanjutan (Advanced wound dressing: seperti NPWT / V.A.C.; Oxygen therapy; grafting).