

STIMULASI KEJUT PANAS DALAM PENYELESAIAN BERBAGAI PERMASALAHAN DALAM PENYEMBUHAN LUKA DIABETES MELITUS

HEAT SHOCK STIMULATIONS IN TROUBLEHOOTING HEALING PROBLEMS OF DIABETIC WOUND

¹⁾²⁾**Sodiq Kamal**

¹⁾Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Ilmu Kesehatan

²⁾Wound Research Center

Universitas Muhammadiyah Magelang

Jln. Mayjend Bambang Soegeng Mertoyudan Magelang Jawa Tengah

*Email: penulis

ABSTRAK

Latar belakang : Luka pada penderita diabetes melitus (DM) yang sulit sembuh disebabkan oleh gangguan pada makrofag. Gangguan ini menyebabkan berbagai bentuk gangguan selama tahap proliferasi. Beberapa kemungkinan gangguan tersebut adalah hipergranulasi dan munculnya hiperkeratosis pada luka yang menjadi penyulit penyembuhan luka. Heat Shock Protein (HSP) merupakan sitokin yang dihasilkan pada saat sel mengalami trauma. HSP mampu mengaktivasi makrofag. pengalaman klinis menunjukkan perbaikan proses penyembuhan luka dengan hipergranulasi dan hiperkeratosis. Bagaimana kemungkinan mekanisme terapi Heat shock stimulation pada luka dalam menyelesaikan masalah hipergranulasi dan hiperkeratosis.

Tujuan : Penelitian ini akan mengkaji tentang berbagai kemungkinan mekanisme terapi dari heat shock stimulations (HSS) dalam mengatasi permasalahan hipergranulasi dan kalus pada luka DM.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian studi kasus. dokumen status pasien hiperganulasi 1 dokumen dan kalus 2 dokumen. Fokus analisis dilakukan khususnya untuk dokumen berupa foto perkembangan luka sebelum dan sesudah dilakukan heat shock stimulations.

Hasil : pada kasus hipergranulasi HSS mampu menjadi pemicu keberlanjutan tahap penyembuhan luka. Pada kasus hiperkeratosis HSS mampu mencegah munculnya kembali hiperkeratosis.

Kesimpulan : Heat shock stimulation mampu mengatasi permasalahan penyembuhan luka DM melalui aktivasi makrofag sebagai kemungkinan mekanisme terapi.

Kata Kunci : Heat shock stimulations, hipergranulasi, Hiperkeratosis

ABSTRACT

Background: Delayed in Healing of diabetic wound caused by disturbances in macrophages functions. This disorder causes various forms of interference during the proliferation stage. Example of this phenomena are hypergranulation and hyperkeratosis in wounds. Heat Shock Protein (HSP) is produced by traumatized cells. HSP is able to activate macrophages. Clinical experience shows improved wound healing processes with hypergranulation and hyperkeratosis. How is the possible troubleshooting mechanism of heat shock stimulation to resolve the problem of hypergranulation and hyperkeratosis.

Objective: This study will discuss various possible therapeutic mechanisms of heat shock stimulations (HSS) in overcoming hypergranulation and callus problems in diabetic wounds.

Method: type of research design is case study from 1 wound care record of hypergranulation patient and 2 wound care record of hyperkratosis patients. The focus of the analysis was carried out specifically for documents in the form of photos of wound development before and after heat shock stimulation.

Results: HSS had became a trigger botton of hypergranulated wound healing process and prevent the recurrence of hyperkeratosis.

Conclusion: Heat shock stimulation is able to overcome the problem of diabetic wound healing through activation of macrophages as a possible therapeutic mechanism.

Keywords : Heat shock stimulations, hypergranulations, Hyperkeratosis

PENDAHULUAN

Gangguan penyembuhan luka menimbulkan berbagai dampak dalam kehidupan penderita. Dampak fisik berupa resiko amputasi, resiko infeksi dan deformitas anggota tubuh. Dampak psikologis dan sosial berupa penurunan kualitas hidup penderita. Dampak ekonomi berupa biaya yang cukup banyak dalam perawatan luka diabetes mellitus (DM). Di Amerika, dana sekitar 25 triliun dolar US dikeluarkan pertahun untuk perawatan luka kronis (Sen et al., 2010).

Biaya yang cukup besar dalam perawatan luka DM disebabkan karena adanya penyulit dalam penyembuhan luka DM. Beberapa penyulit tersebut adalah kondisi hipergranulasi dan adanya kalus. Hipergranulasi adalah perkembangan jaringan granulasi pada luka yang melebihi permukaan kulit sehat disekitarnya. Kalus adalah pertumbuhan epitel di kulit sekitar luka yang berlebih sehingga memunculkan penampakan lapisan epitel yang tebal.

Hipergranulasi merupakan pertumbuhan jaringan granulasi yang terlalu banyak sehingga menghambat epitelialisasi. Luka yang mengalami hipergranulasi akan berhenti pertumbuhannya pada tahap tersebut dan resisten terhadap berbagai treatment penyembuhan luka. Kondisi hipergranulasi menimbulkan resiko komplikasi berupa infeksi pada luka (Engelen, Besche, Lefay, Hare, & Vlaminck, 2004)

Hipergranulasi disebabkan oleh beberapa faktor yaitu cairan luka yang terlalu banyak, balutan yang terlalu oklusive dan ketidakseimbangan seluler. Inflamasi yang berkepanjangan juga berperan dalam munculnya hipergranulasi. Hipergranulasi menimbulkan resiko infeksi (McGrath, 2011).

Kalus adalah penebalan pada lapisan epitel kulit. Kalus terjadi akibat penekanan yang terlalu lama. Selain itu kalus juga muncul akibat adanya inflamasi (Kirwan & Pignataro, 2016). Kalus menimbulkan dampak berupa kegagalan pertumbuhan epitel (Falanga, 2005).

Hipergranulasi dan kalus memiliki keterkaitan kondisi yang sama yaitu kondisi inflamasi kronis. Pada kasus luka DM inflamasi yang berkepanjangan diperankan oleh gangguan fungsi makrofag (Maruyama et al., 2007). Artikel ini menawarkan suatu sudut pandang pembahasan baru dalam penanganan hipergranulasi dan kalus berdasarkan faktor inflamasi kronis. Salah satu solusi untuk inflamasi kronis adalah dengan mengembalikan fungsi makrofag pada penderita DM.

Heat Shock Protein Merupakan salah satu protein yang di ekspresikan oleh sel ketika mengalami trauma, salah satunya akibat *heat shock stimulations*. *Heat Shock Protein* (HSP) adalah protein yang dihasilkan oleh *myofibroblast*, ketika terjadi cedera sel salah satunya akibat suhu tinggi (Moseley, 2000). HSP dapat berperan sebagai imunostimulator melalui mekanisme interaksi antara HSP dan reseptor HSP pada makrofag. Interaksi tersebut akan mendorong terjadinya aktivasi makrofag (Nishikawa et al., 2008) (Laplante et al., 1998)

HSP akan berinteraksi dengan membran makrofag melalui *Cluster of Differentiation 91* (CD 91) yang akan menyebabkan makrofag matur dan meningkatkan migrasi (Robert J Binder, Zhou, Messmer, & Pawaria, 2012). Interaksi antara HSP dan makrofag mampu mengaktifkan *innate immune responses* (Kol, Lichtman, Finberg, Libby, & Kurt-Jones, 2000). Stimulasi menggunakan *electrocauter* pada jaringan granulasi yang berisi myofibroblast akan membuat sel tersebut cedera dan berpotensi menghasilkan HSP (R. J. Binder, Anderson, Basu, & Srivastava, 2000)

Electrocautery unit merupakan alat yang memiliki berbagai macam fungsi. EC merupakan alat yang berfungsi untuk menghentikan perdarahan dan memotong jaringan pada saat operasi. Alat ini pertama diperkenalkan pada tahun 1968 (Rey et al., 2010). Beberapa tahun terakhir ini, EC digunakan untuk sirkumsisi. Beberapa praktisi dan keluarga pasien khitan menyatakan bahwa khitan dengan menggunakan EC sembuh lebih cepat dibandingkan dengan metode konvensional.

Penggunaan EC dalam sebagai salah satu metode baru dalam proses khitan masih menjadi kontroversi. Perdebatan yang berkembang tersebut belum melalui kajian yang mendalam berdasarkan riset yang baik. Pada satu pihak argumen berdasarkan asumsi klinis dan pada pihak lain berdasarkan asumsi yang dibangun dari konsep terdahulu bahwa electrocautery unit menimbulkan luka bakar.

Berbagai macam kontroversi tersebut mendorong penulis untuk melakukan sebuah studi kasus penggunaan electrocautry unit dalam penyembuhan berbagai macam kasus luka dalam sudut pandang biologi molekuler.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian studi kasus pada pasien luka DM dengan hipergranulasi dan hiperkeratosis. Sumber data yang digunakan adalah status pasien yang berjumlah 3 orang yang dirawat pada tahun 2013-2018 dengan pendekatan terapi *heat shock stimulations* (HSS). HSS dilakukan dengan menggunakan *Electrocautery unit*. Analisis dilakukan secara kualitatif terhadap foto luka sebelum dan sesudah diberikan HSS. Penelitian dilakukan di Unit Wound Care Sembuh Lukaku Klinik Pratama Universitas Muhammadiyah Magelang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan di unit perawatan luka klinik pratama universitas muhammadiyah magelang. Analisis secara kualitatif dilakukan terhadap fotografi luka sebanyak 3 pasien. Pasien degan hipergranulasi 1 orang dan hiperkeratosis 2 orang.

Kasus 1 : Luka diabetes melitus (DM) tipe penyembuhan sekunder dengan hipergranulasi



Gambar 1 : Perkembangan Penyembuhan luka DM dengan Hipergranulasi

Keterangan : Gambar A menunjukkan kondisi luka ketika pertama di bawa ke klinik. Gambar D menunjukkan kondisi luka setelah dilakukan stimulasi menggunakan electrocauter.

Klien Tn D (Gambar 1) dengan diagnosa medis ulkus DM , diagnosa keperawatan gangguan integritas kulit dengan penyulit DM dan hipergranulasi. Klien menderit DM sudah sejak 10 tahun sebelum berkunjung ke klinik sembuh lukaku. 6 bulan sebelum berkunjung ke klinik, klien mengalami luka dengan penyebab yang tidak diketahui secara pasiti oleh klien. Sejak kemunculan luka tersebut klien dirawat oleh perawat. Pada tahap awal luka berkembang sembuh dengan baik, namun ketika sudah berjalan perawatan selama 4 bulan perkembangan penyembuhan cenderung berhenti dan menyisakan luka dengan diameter sekitar 1 cm. Luka klien berada pada pagkal ibu jari kaki kiri, bengkak, mengeluarkan bau tidak sedap, nanah. Warna dasar luka merah (90 %) dan putih (10%). Pinggir luka pada awalnya tampak menyatu dengan dasar luka, namun setelah diperiksa lebih teliti, pinggir luka cenderung mengalami intersep ke bawah jaringan granulasi. Kulit sekitar luka mengalami maserasi. Pada dasar luka terdapat biofilm. Tekanan darah : 130/90 mmHg, Suhu 36,5 °C, Respirasi 20 x/mnt, GDS 250 mg/dl.

Klien mendapat obat antihiperqlikemi glibenclamide dan antibiotik amoxicilin 500mg. Perkembangan perawatan di unit wound care sembuh lukaku menunjukkan tidak adanya perkembangan penyembuhan yang signifikan selama 2 minggu. Kemudian peneliti mencoba untuk mengeksplorasi pada daerah di pinggir luka. Hasil pemeriksaan tersebut didapatkan bahwa terjadi intersep atau pertumbuhan epitel di bawah permukaan granulasi. Penyulit penyembuhan pasien saat itu adalah kondisi hipergranulasi.

Berbagai upaya penanganan hipergranulasi sudah dilakukan seperti pemberian antibiotik, pemberian balut tekan dan pemberian *foam dressing* untuk menyerap cairan yang berlebih. Namun pendekatan tersebut tidak efektif, akhirnya diputuskan untuk melakukan cauterisasi pada jaringan hipergranulasi. Sejak saat itu penyembuhan luka kembali efektif dan akhirnya luka menutup dengan baik. pembalutan luka menggunakan kain kasa dan 2- 5 lipat dan direkatkan menggunakan pelster hypafix®.

Hipergranulasi merupakan pertumbuhan berlebih pada jaringan granulasi melebihi kulit sekitar luka (Vuolo, 2016). Hipergranulasi merupakan penyulit penyembuhan luka yang biasanya disebabkan karena infeksi dan balutan yang terlalu oklusif (Hampton, 2007).

Stimulasi terhadap fibroblast yang berlebihan menyebabkan terjadinya hipergranulasi (Murrell, Bromley, & Francis, 1990). Makrofag merupakan pengatur utama dalam proses penyembuhan luka dan fibrosis (Wynn & Vannella, 2016). Terdapat kemungkinan stimulasi yang tidak tepat terhadap fibroblas disebabkan oleh gangguan fungsi makrofag akibat hiperglikemia. Gangguan makrofag akan menyebabkan proses seluler dalam penyembuhan luka terganggu. Proliferasi sel dalam proses penyembuhan luka memerlukan keberadaan sitokin dan growth factor (Koh & Dipietro, 2011). Dampak dari gangguan makrofag sebagai dicurigai menyebabkan hipergranulasi dan hiperkeratosis.

Luka DM merupakan salah satu jenis luka kronis yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemi (Tsourdi, Barthel, Rietzsch, Reichel, & Bornstein, 2013). Hiperglikemia yang terjadi pada penderita DM menyebabkan terjadinya reaksi non enzimatis antara molekul glukosa dengan protein yang ada di dalam tubuh. Reaksi ini dinamakan dengan *non enzymatic glycation*. Hasil dari reaksi ini dikenal dengan istilah advanced glycation end product (AGEs) (Schif-zuck et al., 2011).

Hiperglikemia pada penderita DM menyebabkan terbentuknya advanced glycation end product (AGE). AGE akan berinteraksi dengan reseptor AGE (RAGE) pada makrofag dan pembuluh darah menimbulkan berbagai komplikasi akibat hiperglikemia (Khanna et al., 2010b). Makrofag yang uptake AGE akan mengalami *delay activation* dan *delay migration* (Albright et al., 2016). Makrofag yang uptake AGE mengalami penurunan fungsi fagositosis dan peran resolusi inflamasi (Khanna et al., 2010a).

Stimulasi kejut panas akan menyebabkan sel yang trauma mengeluarkan HSP. HSP akan berinteraksi dengan makrofag melalui CD 91 dan menimbulkan aktivasi makrofag. Makrofag yang mampu bekerja secara efektif akan mampu mengendalikan pertumbuhan sel pada luka sesuai dengan yang seharusnya (Robert J Binder et al., 2012).

Kasus 2 : Luka DM tipe penyembuhan sekunder dengan kalus



Gambar 2 : Perkembangan Penyembuhan luka DM dengan kalus

Keterangan Gambar : A merupakan gambar awal perawatan di klinik, D merupakan gambar setelah diberikan stimulasi kejut panas

Klien Tn S (Gambar 2) memiliki riwayat penyakit DM sudah sejak 3 tahun sebelum melakukan kunjungan ke unit wound care sembuh lukaku. Sebelum terjadi luka, muncul hiperkeratosis tebal pada

daerah jari kelingking di kaki kanan. Kalus/ hiperkeratosis semakin lama semakin tebal dan menimbulkan friksi dengan jaringan di bawah kalus dan muncul luka.

Setelah muncul luka , pasien memeriksakan ke puskesmas. Karena tidak kunjung sembuh maka klien memeriksakan lukanya tersebut di unit wound care sembuh lukaku. Luka stage 3 dengan L : 3 cm, P : 2 cm, tidak terdapat undermining, cairan luka berjumlah sedikit dan jenis purulenta. Warna dasar luka 50% kuning dan 50% merah. Tepi luka terdapat kalus yang tebal. Tekanan darah : 130/80 mmHg, Nadi : 80 x/mnt, Respirasi : 24 x/mnt, GDS : 255 mg/dl. Klien mendapat obat antihiperqlikemi glibenclamide dan antibiotik amoxicilin 500mg.

Perawatan awal di klinik mengikuti standar perawatan kalus dengan melakukan debridemen kalus menggunakan gunting dan bisturi untuk mengurangi ketebalan kalus. Namun dengan metode tersebut kalus akan muncul lagi pertemuan perawatan berikutnya. Pendekatan terapi tersebut kurang efektif. Kemudian diberikan stimulasi heat shock pada jaringan granulasi sebanyak 4 titik stimulasi. Perkembangan setelah satu minggu menunjukkan penipisan kulit di pinggir luka yang awalnya terdapat kalus yag tebal. pembalutan luka menggunakan kain kasa dan 2- 5 lipat dan direkatkan menggunakan pelster hypafix®. Setelah itu perkembangan penyembuhan luka berangsur membaik dan efektif sampai luka sembuh.

Kasus 3 : Luka DM tipe penyembuhan sekunder dengan kalus



Gambar 3 : Perkembangan penyembuhan luka DM dengan kalus

Keterangan Gambar : A merupakan gambar awal perawatan di klinik, D merupakan gambar setelah diberikan stimulasi kejut panas

Klien Tn K (Gambar 3) menyadari dan mengalami luka sudah sejak 5 tahun sebelum berkunjung ke unit wound care sembuh lukaku. Pada awalnya, muncul bula berisi cairan ditelapak kaki kiri. Luka dirawat oleh keluarga sendiri. Selama perawatan muncul kalus pada kulit sekitar luka. Ukuran luka P : 3 L: 2. Luka mengeluarkan bau tidak sedap. Cairan luka berjumlah sedang dan berwarna bening kada bercampur darah. Klien mengeluh nyeri pada luka. Tekanan darah : 120/80 mmHg, Nadi : 85 x/mnt, Respirasi : 20 x/mnt, GDS : 155 mg/dl.

Pada tahap awal dasar luka terdapat bio film, warna dasar luka merah 30% dan kuning 70%. Klien mendapat obat antihiperqlikemi glibenclamide. Awal perawatan menggunakan pendekatan standart perawatan luka DM dengan hiperkeratosis yaitu melakukan debridemen. Namun tidak efektif karena kalus selalu muncul lagi setelah beberapa pertemuan setelah di debridemen. Kemudian luka klien diberikan stimulasi heat shock dengan electrocautery unit. pembalutan luka menggunakan kain kasa dan 2- 5 lipat dan direkatkan menggunakan pelster hypafix®. Setelah 3 bulan menjalani stimulasi akhirnya luka klien sembuh tanpa hiperkeratosis di sekitar luka.

Hiperkeratosis merupakan penebalan pada lapisan epitel. Hiperkeratosis sering disebut dengan istilah calus. Hiperkeratosis disebabkan karena ada penekanan pada daerah tertentu secara terus menerus(Edmonds & Foster, 2006).

Penanganan hiperkeratosis secara umum masih menggunakan podiatri tretment. Yaitu dengan melakukan debridemen calus. Penanganan dengan pendekatan ini masih belum menyentuh pada penyebab munculnya calus. Hal ini memunculkan kejadian berulang munculnya hiperkeratosis.

Karakteristik calus keras dibandingkan jaringan yang sehat. Kerasnya calus tersebut kemungkinan didukung oleh matriks ekstra sel yang banyak.

Pemberian stimulasi panas mampu merubah karakter matriks ekstra sel. Perubahan tersebut meliputi jenis matriks dan ketebalannya. Pemberian stimulasi panas menyebabkan kulit sekitar luka lebih tipis dibandingkan dengan tanpa stimulasi panas (Kamal, Margono, & Hidayah, 2017).

Fenomena tersebut kemungkinan disebabkan oleh aktivasi makrofag oleh HSP. Interaksi antara HSP 60 dengan makrofag menginduksi respon inflamasi (Chen, Syldath, Bellmann, Burkart, & Kolb, 1999). Inflamasi yang efektif akan menghasilkan matrix metallo proteinase (MMP) yang berfungsi untuk mendegradasi matriks ekstra sel.

Heat shock Protein (HSP) atau diistilahkan dengan cells stress protein merupakan protein yang dikeluarkan oleh sel pada saat sel tersebut mengalami cedera (Schmitt, 2006). Berdasarkan riset yang dilakukan oleh Laplante, et al. (1998) ditemukan bahwa dalam proses penyembuhan luka tikus terdapat 4 jenis HSPs yaitu Hsp27, Hsp60, Hsp70 and Hsp90.

Kasus 1 merupakan kasus hipergranulasi. Berdasarkan dokumentasi menunjukkan bahwa perkembangan penyembuhan nyaris berhenti sampai sebelum dilakukan *heat shock stimulation*. Ketika dibandingkan lama perawatan, maka waktu perawatan setelah diberikan stimulasi lebih singkat. Stimulasi ini menjadi semacam tombol start bagi penyembuhan luka yang sudah lama berhenti akibat hipergranulasi. Kasus 2 dan 3 merupakan kasus luka DM dengan kalus atau hiperkeratosis. Sama seperti kasus yang pertama, stimulasi menjadi tombol start dan penghilang kalus pada kulit sekitar luka. Berikut akan kami diskusikan beberapa kemungkinan pathway terapi heat shock stimulation dalam mengatasi gangguan penyembuhan luka DM akibat hipergranulsi dan hiperkeratosis.

KESIMPULAN

Heat shock stimulation efektif untuk menanggapi gangguan penyembuhan luka DM akibat hipergranulasi dan kalus, dengan kemungkinan *troubleshooting pathway* adalah aktivasi makrofag oleh HSP. Rekomendasi untuk penelitian lebih lanjut adalah mengidentifikasi ekspresi reseptor phosphorilated CD 91 pada makrofag.

DAFTAR PUSTAKA

- Albright, J. M., Dunn, R. C., Shults, J. A., Boe, D. M., Afshar, M., & Kovacs, E. J. (2016). Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(15), 805–815. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6691>
- Binder, R. J., Anderson, K. M., Basu, S., & Srivastava, P. K. (2000). Cutting Edge: Heat Shock Protein gp96 Induces Maturation and Migration of CD11c+ Cells In Vivo. *The Journal of Immunology*, 165(11), 6029–6035. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.11.6029>
- Binder, R. J., Zhou, Y. J., Messmer, M. N., & Pawaria, S. (2012). CD91-Dependent Modulation of Immune Responses by Heat Shock Proteins: A Role in Autoimmunity, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/863041>
- Chen, W., Syldath, U., Bellmann, K., Burkart, V., & Kolb, H. (1999). Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 162(6), 3212–3219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2340>
- Edmonds, M. E., & Foster, a V. M. (2006). Diabetic foot ulcers. *Bmj*, 332(February), 407–410. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7538.407>
- Engelen, M., Besche, B., Lefay, M. P., Hare, J., & Vlamincck, K. (2004). Effects of ketanserin on hypergranulation tissue formation, infection, and healing of equine lower limb wounds. *Canadian Veterinary Journal*, 45(2), 144–149.

- Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*, 366(9498), 1736–1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8)
- Hampton, S. (2007). Understanding overgranulation in tissue viability practice. *British Journal of Community Nursing*, 12(9), S24-30. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2007.12.Sup4.43000>
- Kamal, S., Margono, & Hidayah, N. (2017). *A New Potential Function Of Electrocautery Units In Improving The Inflammatory Response In Diabetic Wounds*. magelang.
- Khanna, S., Biswas, S., Shang, Y., Collard, E., Azad, A., Kauh, C., ... Roy, S. (2010a). Macrophage Dysfunction Impairs Resolution of Inflammation in the Wounds of Diabetic Mice, 5(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009539>
- Khanna, S., Biswas, S., Shang, Y., Collard, E., Azad, A., Kauh, C., ... Roy, S. (2010b). Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*, 5(3), e9539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009539>
- Kirwan, H., & Pignataro, R. (2016). *The Skin and Wound Healing. Pathology and Intervention in Musculoskeletal Rehabilitation* (Second Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-31072-7.00002-6>
- Koh, T. J., & Dipietro, L. A. (2011). Inflammation and wound healing : the role of the macrophage. *Expert Review in Molecular Medicine*, 13(July), 1–12. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>
- Kol, A., Lichtman, A. H., Finberg, R. W., Libby, P., & Kurt-Jones, E. A. (2000). Cutting Edge: Heat Shock Protein (HSP) 60 Activates the Innate Immune Response: CD14 Is an Essential Receptor for HSP60 Activation of Mononuclear Cells. *The Journal of Immunology*, 164(1), 13–17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.1.13>
- Laplante, A. F., Moulin, V., Auger, F. A., Landry, J., Li, H., Morrow, G., ... Germain, L. (1998). Expression of Heat Shock Proteins in Mouse Skin During Wound Healing, 46(11), 1291–1301.
- Maruyama, K., Asai, J., Ii, M., Thorne, T., Losordo, D. W., & D'Amore, P. A. (2007). Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *American Journal of Pathology*, 170(4), 1178–1191. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060018>
- McGrath, A. (2011). Overcoming the challenge of overgranulation. *Wounds UK*.
- Moseley, P. (2000). Stress proteins and the immune response. *Immunopharmacology*, 48(3), 299–302. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00227-7](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00227-7)
- Murrell, G. A. C., Bromley, M. J. O., & Francis, L. (1990). Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochemistry*, 265, 659–665. <https://doi.org/10.1007/978-3-8349-8375-6>
- Nishikawa, M., Takemoto, S., & Takakura, Y. (2008). Heat shock protein derivatives for delivery of antigens to antigen presenting cells. *International Journal of Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.09.030>
- Rey, J. F., Beilenhoff, U., Neumann, C. S., Dumonceau, J. M., Nurses, E., Nurses, E., ... Dumonceau, J. M. (2010). European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline : the use of electro-surgical units. *Endoscopy*, 42, 764–771. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255594>
- Schif-zuck, S., Gross, N., Simaan, A., Ran, R., Serhan, C., & Ariel, A. (2011). Satiated-efferocytosis generates pro-resolving CD11b^{low} macrophages: modulation by resolvins and glucocorticoids. *Eur J Immunol*, 41(2), 366–379. <https://doi.org/10.1002/eji.201040801>. Satiated-efferocytosis
- Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., ... Longaker, M. T. (2010). Health and the Economy, 17(6), 763–771. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x>. Human
- Tsourdi, E., Barthel, A., Rietzsch, H., Reichel, A., & Bornstein, S. R. (2013). Current Aspects in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Wounds in Diabetes Mellitus, 2013.
- Vuolo, J. (2016). Hypergranulation: exploring possible management options. *British Journal of Nursing* (Mark Allen Publishing), 19(6), S4, S6-8.

<https://doi.org/10.12968/bjon.2010.19.Sup2.47244>

Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 44(3), 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>