

Perkembangan Terkini dalam Rawatan Topikal Ulser Tekanan: Suatu Tinjauan Sistematis (Recent Development in the Topical Treatments of Pressure Ulcers: A Systematic Review)

MOHD HANIF ZULFAKAR* & GRACE TING ENG CHI

Pusat Teknologi Penghantaran Dadah dan Vaksin, Fakulti Farmasi, Universiti Kebangsaan Malaysia, 50300 Kuala Lumpur, Malaysia

Diserahkan: 10 April 2023/Diterima: 8 Ogos 2023

ABSTRAK

Ulser tekanan adalah kecederaan setempat pada kulit atau tisu lembut yang mendasari bahagian tulang yang menonjol. Walaupun terdapat pelbagai rawatan topikal (agen topikal dan pembalut luka) yang tersedia untuk merawat ulser tekanan, rawatan ulser tekanan tetap mencabar. Ini telah mendorong penyelidikan untuk mengembangkan rawatan topikal yang baharu dan lebih berkesan untuk pengurusan dan penyembuhan ulser tekanan. Oleh itu, kajian ini akan memberi tumpuan kepada kajian terdahulu mengenai perkembangan rawatan topikal dalam tempoh 10 tahun kebelakangan ini untuk mengenal pasti agen topikal dan formulasinya serta pembalut luka yang telah dibangunkan selama tempoh ini. Selain tu, kajian ini juga akan mengkaji kesan agen topikal dan pembalut luka terhadap rawatan bagi semua tahap ulser tekanan (Tahap I - IV). Dengan melakukan kajian ini, rawatan topikal bagi rawatan setiap tahap ulser tekanan boleh dikenal pasti. Carian sistematik melalui PubMed, MEDLINE, EBSCOHost, Science Direct dan Google Scholar telah dilakukan. Kata kunci 'pressure ulcer', 'bedsore', 'decubitus ulcer', 'dressings', 'bandages', 'topical agents', 'topical treatment' dan gabungannya telah digunakan. Sinonim perkataan juga akan digunakan untuk memperluas pencarian. Sejumlah 18 artikel dikenal pasti memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil daripada tinjauan ini membuktikan bahawa formulasi salap adalah lebih berkesan berbanding jenis formulasi lain, manakala formulasi gel bukan pilihan yang baik untuk rawatan luka tekanan. Dari aspek keberkesanan rawatan topikal, kesemua formulasi topikal yang dikenalpasti adalah berkesan, kecuali gel sukralfat 15%. Akhir sekali, berdasarkan tahap luka tekanan, agen topikal adalah didapati berkesan dan paling banyak diindikasikan untuk ulser tahap I dan II, manakala pembalut pula untuk ulser tahap II dan III.

Kata kunci: Agen topikal; pembalut luka; rawatan topikal; ulser tekanan

ABSTRACT

Pressure ulcers are localized injuries to the skin or underlying soft tissue over a bony prominence. Although there are a variety of topical treatments available (topical agents and dressings) to treat pressure ulcers, pressure ulcer treatments remain challenging. This has prompted research to develop new and more effective topical treatments for pressure ulcers. Therefore, this review summarizes all the the topical treatments developed over the last 10 years in RCTs and animal studies to study the most suitable type of topical formulation in the delivery of topical agents for pressure ulcers, to evaluate the effectiveness of each topical treatments developed and to identify the topical treatments that are mostly indicated and effective for different stages of pressure ulcers (Phase I-IV). A systematic search through PubMed, Ovid and EBSCOHost was performed. The keywords 'pressure ulcer', 'bedsore', 'decubitus ulcer', 'dressings', 'bandages', 'topical agents', 'topical treatment' and combination of them were used. The synonyms of the words were used to extend the search. A total of 18 articles that met the inclusion and exclusion criteria were identified. Findings from this review have demonstrated that ointment formulation is superior to other formulations while gel formulation is not a good option for the treatment of pressure ulcers. In terms of effectiveness, all the topical treatments identified except topical sucralfate 15% gel are effective in the treatment of pressure ulcers. Lastly, in terms of stage of pressure ulcers, topical agents are shown to be mostly indicated and effective for stage I and II pressure ulcers while topical dressings are shown to be mostly indicated and effective for stage II and III pressure ulcers.

Keywords: Dressings; pressure ulcer; topical agents; topical treatment

PENGENALAN

Ulser tekanan, juga dikenali sebagai luka tekanan, ulser dekubitus, kudis tekanan atau luka baring adalah kecederaan setempat kulit atau tisu lembut yang mendasari pada bahagian tulang yang menonjol (Edsberg et al. 2016; Hajhosseini, Longaker & Gurtner 2019). Kecederaan boleh berlaku dalam keadaan kulit yang utuh atau ulser terbuka dan ia biasanya menyakitkan (Edsberg et al. 2016). Ulser tekanan biasanya berlaku disebabkan tekanan yang berterusan, gabungan ricih dan geseran semasa berbaring secara condong dan kelembapan yang berlebihan pada permukaan kulit sama ada dari peluh atau inkontinensia (Mervis & Phillips 2019). Selain daripada itu, faktor risiko intrinsik seperti keadaan tak tergerak, renjatan septik, tabiat pemakanan yang buruk, disfungsi saraf simpatetik, kecederaan saraf tunjang dan usia yang meningkat; serta faktor luaran seperti elevasi kepala katil melebihi 30 darjah, sedasi dan ventilasi mekanikal melebihi 72 jam turut menyumbang kepada pembentukan ulser tekanan (Blackburn et al. 2020; Cox, Roche & Murphy 2018).

Menurut *National Pressure Ulcer Advisory Panel* (NPUAP 2020), ulser tekanan boleh dikategorikan kepada empat tahap ulser tekanan berdasarkan tahap penglibatan tisu dan penampilan fizikal ulser tersebut (Rajah 1). Ulser tekanan Tahap I dicirikan oleh kulit yang utuh dengan adanya kawasan eritema setempat. Kawasan eritema tersebut tidak berubah warna menjadi putih atau pucat apabila ditekan. Bagi ulser tekanan tahap II, terdapat kehilangan sebahagian kulit dengan pendedahan dermis. Ulser Tahap III menunjukkan kehilangan ketebalan penuh kulit dengan tisu lemak boleh dilihat. Ulser tekanan tahap IV melibatkan kehilangan kulit sepenuhnya serta kehilangan tisu dengan fasia, otot, tendon, ligamen, tulang rawan atau tulang terdedah atau boleh diraba (Edsberg et al. 2016).

Ulser tekanan kekal menjadi masalah yang signifikan di banyak negara (Ala et al. 2019) dengan peningkatan pantas kadar insiden dan prevalens seiring dengan peningkatan usia populasi dan kes penyakit kronik (Gong, Niu & Pei 2016). Peningkatan jumlah pesakit memberikan impak kepada kesihatan dan kualiti hidup pesakit, serta menambah beban sosial dan ekonomi kepada sistem penjagaan kesihatan (Chamorro et al. 2019; Zolfagharneszhad et al. 2021). Penyembuhan yang terlewat akibat ulser tekanan juga memberikan tekanan kewangan akibat tempoh hospital yang panjang, peningkatan beban dan kos rawatan kesihatan (Gillespie et al. 2021; Westby et al. 2017). Sungguhpun terdapat peningkatan kes ulser tekanan di seluruh dunia, masih tiada regimen rawatan yang khusus untuk tahap ulser yang berbeza (Ala et al. 2019).

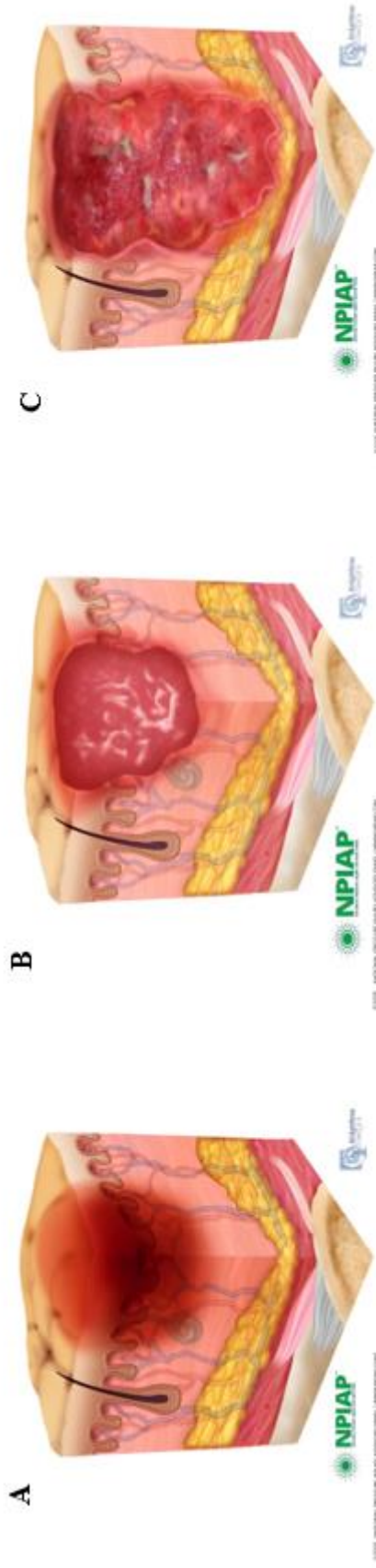
Pelbagai pendekatan dan pilihan rawatan tersedia untuk merawat ulser tekanan. Kebelakangan ini, rawatan topikal semakin mendapat perhatian oleh sebab beberapa kelebihan seperti kesan rawatan setempat yang dapat mengurangkan kesan sampingan, lebih mudah disapu, ciri pelembapan dan kos penghasilan yang rendah (Mayba & Gooderham 2018). Rawatan topikal ini termasuk agen topikal dan pembalut luka yang dapat melindungi dan menggalakkan proses penyembuhan (Smith et al. 2013). Penggunaan agen ini dapat mengekalkan persekitaran lembab yang merupakan keadaan yang optimum untuk sel yang terlibat dalam proses penyembuhan dan membenarkan debridmen autolisis luka (Westby et al. 2017).

Namun begitu, bukti yang menyokong penggunaan berkesan agen topikal pada setiap tahap ulser yang berbeza masih kurang dan ini menyukarkan profesional kesihatan dalam membuat keputusan pilihan rawatan yang optimum untuk seseorang pesakit (Furuya-Kanamori et al. 2019; Westby et al. 2017). Dalam tempoh 10 tahun (2012- 2021), terdapat julat rawatan topikal yang luas telah dikaji dalam penyelidikan klinikal dan haiwan. Oleh itu, kajian ini bertujuan untuk merumuskan kesemua kajian tersebut dalam menentukan keberkesanan rawatan tersebut dan kesesuaian agen rawatan mengikut tahap ulser (I-IV).

METODOLOGI

STRATEGI CARIAN

Satu kajian menyeluruh telah dilakukan terhadap agen dan pembalut topikal yang digunakan dalam rawatan ulser tekanan untuk tempoh 10 tahun kebelakangan ini. Pencarian telah dilakukan dalam beberapa pangkalan data elektronik terpilih, iaitu PubMed, Ovid dan EBSCOHost untuk memastikan liputan kajian yang lebih menyeluruh. Kata kunci '*pressure ulcer*', '*topical treatment*', '*dressings*', '*topical agent*' dan gabungan mereka telah digunakan dalam pencarian naskhah yang relevan sebagai rujukan selaras dengan tajuk kajian. Istilah *Medical Subject Headings* (MeSH) seperti '*pressure injury*', '*pressure sore*', '*bedsore*', '*bedsores*', '*decubitus ulcer*', '*bandages*', '*topical therapy*' dan '*topical therapeutics*' turut digunakan untuk memperluas skop pencarian. Kesemua artikel berkaitan daripada carian ini telah dipindahkan ke perisian EndNote untuk tujuan pengurusan dan pengaturan. Sebarang duplikasi hasil disingkirkan, manakala senarai rujukan artikel yang telah dipilih turut disaring untuk mengenal pasti sebarang kajian tambahan yang relevan.



RAJAH 1. Penampilan fizikal dan darjah penglibatan lapisan kulit oleh ulser tekanan pada tahap berbeza (A) Tahap 1 (B) Tahap II (C) Tahap III (D) Tahap IV (NPIAP 2020)

KRITERIA SERTA DAN SINGKIR

Artikel yang diraih telah disaring berdasarkan kriteria serta dan singkir. Kriteria serta terdiri daripada (i) artikel berbahasa Inggeris yang diterbitkan antara Januari 2012 sehingga Disember 2021 (ii) hasil Percubaan Klinikal Terkawal Rawak (RCT) dan kajian haiwan yang diterbitkan (iii) artikel yang menyatakan dengan jelas rawatan (agen atau pembalut) yang digunakan dan (iv) artikel dengan metodologi dan keputusan yang jelas.

Sebaliknya, kriteria singkir pula terdiri daripada (i) rawatan topikal luka kronik, ulser luka kronik atau sebarang ulser kulit yang tidak berpunca daripada tekanan (ii) artikel yang tidak menyatakan jenis formulasi agen topikal yang digunakan dan (iii) kajian (RCT) yang tidak menyatakan tahap ulser tekanan.

PEMILIHAN KAJIAN

Strategi kajian telah dilaksanakan dan tajuk serta abstrak hasil carian disaring berdasarkan kriteria serta dan singkir. Selanjutnya, teks penuh artikel yang memenuhi kriteria disaring semula untuk mengenal pasti butiran kajian yang akan dipilih.

EKSTRAKSI DATA

Data artikel terpilih telah diekstrak dan diringkaskan, khusus menumpukan kepada rawatan, formulasi (agen topikal) atau kategori (pembalutan topikal), tahap ulser tekanan, kumpulan kawalan, ukuran hasil dan keputusan.

KEPUTUSAN

HASIL CARIAN

Sejumlah 277 artikel yang berpotensi relevan telah ditemui hasil pencarian dalam pangkalan data elektronik seperti dinyatakan. 44 artikel merupakan duplikasi lantas telah disingkirkan. Daripada baki 233 artikel yang tertinggal, tajuk dan abstrak kajian telah dinilai. Akhirnya, sejumlah 18 artikel yang memenuhi kriteria serta telah dipilih untuk analisis akhir.

RAWATAN TOPIKAL YANG DIKENALPASTI DALAM PERCUBAAN KLINIKAL RAWAK (RCT)

Agen Topikal

Sejumlah 9 RCT telah meneliti penggunaan rawatan topikal untuk merawat ulser tekanan. Formulasi yang digunakan termasuk salap, tampalan transdermal, krim dan gel. Formulasi salap yang digunakan mengandungi pentoksifilin 5%, atorvastatin 1%, nifedipine 3%,

sildenafil 10% dan salap luka bakar terdedah basah (MEBO) (ulser tekanan tahap III-IV). Dua kajian melibatkan tampalan transdermal mengandungi ekstrak *Angelica dahurica* (Tahap I-II), dan ligustrazine (Tahap II-III). Kajian melibatkan formulasi gel dan krim pula hanya 1 kajian setiap satu, dengan penggunaan krim nitrik oksida (Tahap II-IV) dan gel sukralfat 15% (Tahap II).

Salap

Empat kajian telah merawat ulser tekanan tahap I-II dengan salap topikal: pentoksifilin 5%, atorvastatin 1%, nifedipine 3% dan sildenafil 10%. Kesemua kajian ini mengukur keberkesanan salap melalui penentuan tahap dan luas permukaan ulser. Berbanding placebo, formulasi salap yang digunakan dalam kesemua kajian telah berjaya menyembuhkan ulser tekanan I-II secara signifikan.

Menurut Najafi et al. (2018), salap pentoksifilin 5% berjaya mengurangkan skor purata dan keluasan ulser ($p < 0.05$) pada setiap sela masa yang diukur. Kumpulan rawatan pentoksifilin menunjukkan tindak balas penuh terhadap rawatan dengan penurunan tahap ulser I dan II ke tahap 0 ($p < 0.05$). Pentoksifilin merupakan agen pemvasodilat, antitrombotik, fibrinolitik, anti radang, imunomodulator dan anti oksidan (Bahra et al. 2001; Du et al. 2014; Mccarty, O'keefe & Dinicolantonio 2016). Farsaei et al. (2014) melaporkan keupayaan salap atorvastatin 1% untuk mengurangkan tahap dan luas permukaan ulser tekanan selepas 7 dan 14 hari rawatan berbanding placebo secara signifikan ($p < 0.01$). Atorvastatin meningkatkan aras faktor pertumbuhan endotelial vaskular (VEGF) dan mempunyai mekanisme lain seperti anti radang, anti oksidan, imunomodulator, antibakteria, fungsi mikrovaskular dan reperfusi dalam merawat ulser tekanan (Davignon, Jacob & Mason 2004; Diomedea et al. 2001; Galeano et al. 2003; Mach 2004). Zolfagharneshad et al. (2021) membuat pemerhatian bahawa salap nifedipine 3% berupaya menurunkan tahap dan luas permukaan ulser selepas hari ke-7 dan 14 rawatan ($p < 0.001$), hasil daripada kesan vasodilasi, kolagenisasi, anti oksidan dan perangsangan pendarahan kutaneus (Bhaskar, Udupa & Udupa 2005; Woo et al. 1984). Farsaei et al. (2015) pula melaporkan salap sildenafil dengan secara berkesan berjaya menurunkan tahap ulser pada pemerhatian hari ke-7 dan 14 ($p < 0.01$) dan luas permukaan ulser selepas 14 hari. Sildenafil membantu dalam rawatan luka melalui kesan vasodilasi, perfusi, hemodinamik peredaran mikro, angiogenesis, pengurangan tindak balas radang dan kematian fibroblas lekatan (Derici et al. 2010; Hart et al. 2006).

Salap MEBO yang diperbuat daripada minyak bijan, sitosterol, berberine dan unsur tumbuhan herba Cina telah digunakan dengan jayanya untuk merawat ulser tekanan tahap III-IV. MEBO meningkatkan tisu granulasi, neovaskularisasi, proliferasi sel endotelial dan fibroblas (Desmoulière, Chaponnier & Gabbiani 2005; Tang et al. 2014). Li et al. (2017) telah membandingkan MEBO dengan plasebo dan meneliti keberkesanan terapeutiknya melalui pengukuran skor luas permukaan luka (WSA), skala penyembuhan ulser tekanan (PUSH), skala analog visual (VAS) dan soalselidik status ulser. Selepas sela masa rawatan 1 dan 2 bulan dengan MEBO, skor WSA didapati menurun ($p < 0.01$) dan skor PUSH dan VAS menunjukkan peningkatan daripada garis dasar ($p < 0.01$). Kumpulan rawatan MEBO melaporkan penyembuhan penuh 50% pesakit, berbanding 16.7% dalam kumpulan plasebo ($p < 0.05$).

Tampalan transdermal

Dua kajian telah menggunakan tampalan transdermal yang dimuatkan dengan ekstrak *Angelica dahurica* dan ligustrazine dan keduanya dibandingkan dengan krim klotrimazol sebagai kawalan. Gong, Niu dan Pei (2016) telah menggunakan tampalan *Angelica dahurica* untuk merawat ulser tahap I-II. Selepas 4 minggu, terdapat variasi ketara dalam kadar keberkesanan antara kumpulan *Angelica* dan kumpulan kawalan ($p < 0.05$). Kumpulan *Angelica* melaporkan kepelbagaian hasil rawatan yang terdiri daripada sembuh sepenuhnya (34 kes) dan 15 tahap kesembuhan yang berbeza. Kajian ini mencadangkan kesan terapeutik *Angelica dahurica* adalah berkait rapat dengan kesan terhadap regenerasi dan proliferasi sel. Niu, Han dan Gong (2016) telah menguji tampalan ligustrazine pada ulser tahap II-III. Lanjutan daripada rawatan berterusan selama 4 minggu, kumpulan ligustrazine melaporkan 95% keberkesanan, berbanding 81% oleh kumpulan kawalan ($p < 0.05$). Ligustrazine mengaktifkan tapakjalan fosfatidilinositol 3 kinase (PI3K)/protin kinase B (AKT), yang menggalakkan proliferasi dan kemandirian sel, serta merencat kematian sel, lantas membantu dalam rawatan ulser tekanan.

Krim

Saidkhani et al. (2016) telah memerhatikan kesan krim yang membebaskan nitrik oksida terhadap ulser tekanan tahap II, III dan IV, berdasarkan fungsi nitrik oksida dalam proses epitelialisasi semula, angiogenesis, pembentukan fibroblas dan kolagen dan penghasilan faktor pertumbuhan (Weller et al. 2006; Zhu et al. 2008). Kesan terhadap terapi dinilai menggunakan alat PUSH

berdasarkan saiz luka, kehadiran eksudat dan jenis tisu. Setelah 3 minggu rawatan, walaupun jumlah purata skor ulser didapati menurun ($p < 0.05$), purata skor saiz ulser, jumlah eksudat dan warna ulser (jenis tisu) didapati tidak berbeza secara signifikan berbanding plasebo.

Gel

Ala et al. (2019) telah merawat ulser tekanan dengan gel sukralfat 15%. Sukralfat mempercepatkan penyembuhan luka melalui rangsangan angiogenesis, peningkatan faktor pertumbuhan epidermal luka dan faktor pertumbuhan fibroblas, serta merangsang penghasilan prostaglandin E2 (PGE2) dan pelepasan interleukin-6 (IL-6) oleh sel kulit (Burch & Mcmillan 1991; Szabo et al. 1991). Sebagai perbandingan, kumpulan sukralfat dan plasebo kedua-duanya menyembuhkan ulser dengan skor PUSH yang hampir serupa ($p > 0.05$). Walaupun tempoh rawatan dengan sukralfat 15% adalah lebih singkat, perbezaannya turut tidak signifikan ($p > 0.05$), mencadangkan bahawa sukralfat tiada bezanya berbanding plasebo.

Pemalut

Sejumlah 9 RCT telah menghuraikan penggunaan pemalut (Rajah 2) dalam rawatan ulser tekanan. Pemalut dikategorikan kepada pemalut celup, pemalut antimikrob, pemalut matriks dan pemalut moden berdasarkan ciri mereka.

Pemalut Celup

Dua kajian telah merawat ulser tahap II dan III, menggunakan pemalut dicelup air mumia 20% dan insulin. Kedua kajian ini telah dibandingkan dengan pemalut salina sebagai kawalan. Ujian menggunakan air mumia telah dinilai menggunakan alat PUSH (luas permukaan ulser, jumlah eksudat dan jenis tisu), perkadaran pesakit yang tidak sembuh dan masa penyembuhan. Pemalut insulin pula telah dinilai menggunakan alat yang sama dan luas luka sebagai parameter kajian.

Lima puluh dua unsur, termasuk oksigen, nitrogen, sulfur dan hidrokarbon merupakan komponen air mumia, sejenis semipepejal berwarna perang atau kehitaman. Bahan ini memperkuat ulser melalui pembebasan kolagen (Moghadari et al. 2018). Rawatan ulser pula dicapai melalui sifatnya yang antioksidan, anti alahan, imunomodulator, anti radang dan analgesik (Acharya et al. 1988; Bhattacharya, Sen & Ghosal 1995). Moghadari et al. (2018) melaporkan bahawa pemalut celup larutan mumia 20% mengurangkan saiz permukaan



RAJAH 2. Sebahagian daripada pembalut yang dilaporkan dalam tinjauan ini. Pembalut matriks, pembalut hidrosel dan pembalut gel plasma kaya platlet Pembalut celup

ulser, purata jumlah eksudat dan merubah jenis tisu berbanding kumpulan kawalan, dengan purata ketiga-tiga pemboleh ubah berbeza secara signifikan antara kedua kumpulan rawatan tersebut ($p < 0.05$). Jumlah pesakit tidak sembuh mencecah 76.7% dalam kumpulan kawalan berbanding hanya 16.7% bagi kumpulan pembalut larutan mumia ($p < 0.05$).

Stephen, Agnihotri dan Kaur (2016) mendapati kumpulan rawatan pembalut insulin memaparkan pengurangan purata luas luka yang signifikan pada hari ke-4 dan ke-7 ($p < 0.01$). Purata skor PUSH juga menunjukkan penurunan ketara selepas 7 hari ($p < 0.01$). Insulin berfungsi untuk memperbaiki penyembuhan ulser, meningkatkan epiteliasasi semula, kandungan kolagen, kekuatan regangan luka dan sintesis faktor pertumbuhan seperti insulin oleh fibroblas melalui reseptor faktor pertumbuhan manusia. Insulin turut berupaya untuk merangsang pertumbuhan dan migrasi sel keratinosit kulit yang membantu dalam rawatan luka (Pierre et al. 1997; Zhang et al. 2002).

Pembalut gel plasma kaya platlet (PRP) mengurangkan skor PUSH untuk keluasan luka, purata skor eksudat dan jenis tisu ulser tekanan tahap II secara signifikan ($p < 0.001$) berbanding gas fisiologik serum pada pemerhatian kedua puluh menurut Uçar dan Çelik (2020). Kandungan sitokin, faktor pertumbuhan, kemokin dan fibrin gel PRP mengaruh angiogenesis, pembentukan serat kolagen dalam sel fibroblas dan merangsang migrasi keratinosit untuk merawat ulser tekanan (Martinez-Zapata et al. 2016; Zhang et al. 2019).

Sankar et al. (2021) mendapati pembalut yang dicelup madu Manuka berupaya merawat ulser tekanan tahap I-III pada bayi yang sakit kritikal. Madu Manuka mengecutkan luka, memperbaiki tisu granulasi dan

epiteliasasi, menggalak pertumbuhan tisu, sintesis kolagen dan membentuk pembuluh darah baharu dalam dasar luka (Al-Waili, Salom & Al-Ghamdi 2011). Pembalut yang dicelup madu ini mengurangkan masa median penyembuhan sepenuhnya luka ($p < 0.01$) dan kanak-kanak dalam kumpulan rawatan adalah 1.9 kali lebih cenderung untuk sembuh berbanding kanak-kanak yang menerima rawatan piawai.

Pembalut Antimikrob

Mohajeri, Safae dan Sanei (2015) mendapati ulser tekanan tahap I dan II yang dibalut dengan pembalut buah kiwi segar sembuh dengan lebih baik berbanding pembalut kasa gel petroleum steril. Untuk menilai keberkesanan rawatan, luas permukaan ulser dan tahap telah diukur dan petanda mikroskopik seperti pewarnaan hematoksilin dan eosin, Masson (untuk penentuan kolagen) dan imunohistokimia CD31 telah dianalisis. Kesan antibakteria pembalut buah kiwi telah dinilai melalui biopsi luka dan pengkulturan. Kumpulan rawatan buah kiwi menunjukkan penurunan purata luas permukaan luka dan tahap ulser yang ketara ($p < 0.05$) selepas 21 hari. Rawatan buah kiwi menghasilkan lebih banyak kolagen, tisu granulasi, angiogenesis dan vaskularisasi kesan kandungan modulator angiogenesis buah tersebut (Hafezi et al. 2010). Tambahan pula, rawatan buah kiwi meningkatkan aktiviti antibakteria berbanding kumpulan kawalan ($p < 0.001$), yang mungkin boleh dijelaskan oleh kandungan enzim protease sistina buah kiwi. (Nieuwenhuizen et al. 2012).

Wild et al. (2012) mendapati pembalut selulosa yang mengandungi poliheksanida menyingkirkan *Staphylococcus aureus* rintang metisilin (MRSA) daripada ulser tahap II, III dan IV lebih baik berbanding

kapas kesat dengan bahan aktif yang sama. Kultur calitan semikuantitatif yang diambil pada hari ke-7 dan 14 menunjukkan pembasmian MRSA yang lebih tinggi ($p < 0.05$) dalam kumpulan pembalut berbanding kumpulan kapas kesat. Pada hari ke-7, 86.7% daripada kumpulan pembalut, berbanding 40% daripada kumpulan kapas kesat menunjukkan pembasmian MRSA dan jumlah ini meningkat ke 100% (berbanding 66.67%) pada hari ke-14. Poliheksametilid biguanid yang bersifat aktif permukaan mampu untuk menembus lapisan yang sukar dan menyingkirkan puing dan bakteria (Kramer et al. 2004).

Pembalut matriks

Matriks selulosa terjana semula teroksida (ORC)/kolagen dan *Oasis® Wound Matrix* (matriks luka submukosa usus kecil, SIS) telah digunakan untuk merawat ulser tekanan tahap III-IV. Dalam kajian menggunakan matriks ORC/kolagen, luas permukaan ulser, aras dan aktiviti elastase dan plasmin dalam eksudat luka telah digunakan sebagai pengukur keberkesanan terapeutik, manakala bagi kajian dengan maktriks luka SIS, insidens penyembuhan luka pada aras 90 dan 100% dan pengurangan purata luas permukaan telah digunakan. Kloeters et al. (2016) melaporkan 65% luka yang telah dirawat dengan matriks ORC/kolagen menunjukkan penurunan luas permukaan luka berbanding 41% luka yang dibalut dengan pembalut busa ($p < 0.05$). Luka kumpulan pertama itu turut menunjukkan aktiviti elastase dan plasmin yang lebih rendah dengan pengimbangan semula persekitaran mikro luka melalui pengurangan aras kedua enzim ini dapat mempercepatkan penyembuhan ulser tekanan.

Selanjutnya, hasil kajian Brown-Etris, Milne dan Hodde (2019) mendapati 55% peratus pesakit yang dirawat dengan matriks SIS menunjukkan 90% penurunan luas permukaan ulser berbanding 38% pesakit kumpulan kawalan yang menerima rawatan piawai ($p < 0.05$). 40% (berbanding 29%) pesakit pula menunjukkan 100% penurunan, namun perbezaan ini tidak signifikan ($p > 0.05$). Kedua-dua kumpulan mencatatkan penurunan 35-40% dalam tempoh masa 3 minggu, namun hanya kumpulan SIS berjaya mencecah 65% dalam tempoh 12 minggu. Matriks luka SIS merangsang pengecutan luka dan penumpukan tisu granulasi yang membolehkan SIS mencapai sehingga 90% penurunan saiz luka berbanding rawatan piawai.

Pembalut moden

Chamorro et al. (2019) melaporkan pembalut hidrosel merawat ulser tahap II dengan lebih pantas berbanding pembalut hidrokolid. Kumpulan pembalut hidrosel menunjukkan peratusan penyembuhan yang lebih tinggi pada 8 minggu (90% vs. 77.1%, $p < 0.05$) dan purata masa

penyembuhan yang lebih singkat (3 minggu, berbanding 4 minggu).

PERBINCANGAN

Terapi topikal ulser tekanan telah meningkat popular atas keupayaan memberikan kesan setempat, pemakaian yang mudah, ciri pelembapan, dan kos penghasilan yang rendah (Mayba & Gooderham 2018). Justeru, tinjauan sistematik ini bertujuan mengupas penggunaan rawatan topikal ulser tekanan untuk tempoh 10 tahun kebelakangan ini dengan memfokuskan kepada ujian klinikal terawak.

Formulasi salap didapati menjadi bentuk rawatan yang paling kerap digunakan dalam terapi topikal ulser tekanan dengan sejumlah 5 kajian klinikal. Kesemua kajian ini membuktikan keberkesanan rawatan ulser tekanan menggunakan salap. Salap, sejenis sediaan semipepejal likat berasaskan minyak, berupaya untuk kekal di permukaan kulit untuk jangka masa yang panjang (Farsaei et al. 2015, 2014; Najafi et al. 2018). Interaksi yang lebih lama dan sifatnya yang berasaskan minyak membolehkan salap menghantar dadah secara topikal dengan jumlah yang lebih banyak dan mampu menghidrat kulit berbanding sediaan topikal yang lain. Kesan emolien ini menghalang peretakan kulit dan membentuk satu filem perlindungan (Mayba & Gooderham 2018). Justeru, adalah wajar formulasi salap terus diberi perhatian khusus dalam reka bentuk dan pembangunan ubatan topikal untuk ulser tekanan. Sungguhpun kajian yang dinyatakan dalam tinjauan ini melaporkan keberkesanan yang baik, perlu diingatkan bahawa faktor lain seperti frekuensi dan jangka masa penggunaan, keadaan klinikal pesakit serta kandungan lain formulasi salap boleh mempengaruhi hasil rawatan dengan bentuk formulasi ini.

Sebagai perbandingan, Ala et al. (2019) mendapati formulasi gel tidak memberikan kesan rawatan yang lebih baik, apabila gel sukralfat 15% didapati tidak menunjukkan perbezaan yang signifikan berbanding plasebo. Keputusan ini mungkin dipengaruhi bentuk dos yang digunakan, memandangkan terdapat kajian terdahulu yang membuktikan keberkesanan bahan aktif ini dalam penyembuhan luka dan perlindungan kulit. Kajian klinikal terdahulu menunjukkan bahawa sukralfat topikal berupaya mengurangkan keradangan tisu setempat, kesakitan, saiz ulser dan evolusi tisu granulasi (Tumino et al. 2008), manakala kajian haiwan dengan bahan yang sama dalam tempoh beberapa dekad yang lalu menunjukkan sukralfat mampu merangsang percambahan sel di lapisan superfisial kulit (Burch &

McMillan 1991), proses angiogenesis serta penghasilan prostaglandin endogenus (Crampton, Gibbons & Rees 1987). Oleh yang demikian, perbezaan yang dilihat ini boleh dikatakan berpunca daripada sifat fizikokimia gel yang lebih mudah dibasuh dan terlarut air, menyebabkan ia lebih mudah tersingkir dari permukaan kulit akibat peluh atau geseran (Mayba & Gooderham 2018), menyebabkan defisit dalam jumlah agen terapeutik yang sampai kepada luka. Sebagai rumusan, dari kesemua sediaan topikal yang disertakan dalam tinjauan ini, hanya satu yang tidak menunjukkan keberkesanan.

Untuk pembalut topikal pula, kesemua kajian melibatkan pembalut yang dipilih untuk tinjauan ini didapati berkesan berbanding kumpulan kawalan. Namun begitu, tidak dapat ditentukan pembalut manakah yang paling berkesan memandangkan parameter yang tidak seragam merentas kesemua kajian. Walau bagaimanapun, daripada keputusan yang diperoleh, boleh diperhatikan bahawa pembalut celup menunjukkan pola penggunaan yang lebih kerap dengan 4 daripada 9 yang dibangunkan atau dikaji secara klinikal untuk tempoh 10 tahun kebelakangan ini. Sungguhpun tidak disertakan dalam kajian ini, terdapat juga pelbagai pembangunan rawatan baru yang telah diuji pada model haiwan dan wajar diangkat ke peringkat yang lebih tinggi seperti kajian klinikal.

Pemerhatian lain yang turut dibuat adalah peningkatan populariti sediaan semula jadi dalam rawatan topikal ulser tekanan, sebagai contoh salap MEBO yang mengandungi minyak bijan, β -sitosterol, berberine dan bahan dari herba Cina, *Angelica dahurica*, ligustrazine, madu Manuka dan buah kiwi. Kesemua kajian melibatkan bahan semula jadi ini menunjukkan keberkesanan dalam rawatan.

Tinjauan ini turut mendapati agen topikal adalah lebih bersesuaian dan berjaya secara klinikal untuk merawat ulser tahap I dan II, dengan majoriti kajian melibatkan pesakit ulser pada tahap ini. Ini mungkin kerana ulser pada tahap ini hanya melibatkan eritema dan kehilangan ketebalan separa kulit dan pendedahan kulit (Edsberg et al. 2016) yang boleh dirawat sepenuhnya dengan agen topikal, manakala tahap ulser yang lebih tinggi melibatkan kehilangan ketebalan penuh kulit dan/atau tisu serta memerlukan rawatan yang lebih intensif seperti pembalut luka, terapi sokongan dan mungkin juga pembedahan.

Pembalut luka didapati paling diindikasikan dan berkesan secara klinikal untuk ulser tahap II dan III. Ulser tahap I seringkali tidak melibatkan integriti kulit (Edsberg et al. 2016), maka pembalut topikal tidak diperlukan untuk mengekalkan kelembapan lesi. Ulser

tahap IV, seperti yang dijelaskan sebelum ini, melibatkan luka yang lebih dalam. Oleh itu pembedahan dan terapi penunjang adalah lebih rasional.

Terdapat beberapa limitasi dalam tinjauan ini. Pertama, menghadkan pencarian kepada kajian yang diterbitkan dalam bahasa Inggeris sahaja mungkin telah menyebabkan keciciran kajian fundamental dan penting yang diterbitkan dalam bahasa lain. Selain itu, atas asbab kriteria singkir yang digunakan, beberapa artikel yang relevan mungkin telah disingkirkan kerana tidak menyatakan sebarang agen topikal. Namun begitu, perlu ditegaskan bahawa tinjauan ini sememangnya meletakkan salah satu fokusnya kepada penggunaan agen topikal dalam rawatan ulser tekanan, dengan itu kami percaya kajian klinikal yang penting telah pun diliputi oleh tinjauan ini.

Kedua, kaedah penentuan tahap ulser yang berbeza mungkin digunakan oleh kajian yang berbeza. Sebagai contoh, sistem pengkelasan Panel Penasihat Ulser Tekanan Kebangsaan (NPUAP) dan skala Stirling (dua digit). Namun begitu, setelah dibandingkan, tidak terdapat perbezaan yang ketara antara kedua sistem ini untuk tahap I-IV, selain pertambahan tahap 0 pada skala Stirling yang menjelaskan ketiadaan bukti klinikal ulser tekanan.

Rawatan kawalan dan pemboleh ubah yang berbeza antara kajian sedikit menyukarkan perbandingan antara modaliti rawatan yang berbeza. Natijahnya, sebarang kajian pada masa hadapan seeloknya menyelaraskan rawatan kawalan dan pemboleh ubah yang diukur. Akhir sekali, frekuensi penggunaan, jangka masa rawatan, keadaan klinikal pesakit dan kehadiran bahan lain dalam agen topikal yang digunakan turut tidak dipertimbangkan dalam tinjauan ini dan adalah disarankan untuk kajian lanjutan yang lebih kompleks analisisnya untuk menentukan rawatan topikal yang terbaik untuk ulser tekanan.

KESIMPULAN

Tinjauan ini mendapati formulasi salap adalah sediaan topikal yang paling kerap dikaji untuk rawatan ulser tekanan dan beberapa kajian mendapati ia berupaya menghantar agen topikal secukupnya atas sifat salap yang berminyak dan kalis air yang membolehkan ia kekal lebih lama pada kulit walaupun berlaku pergeseran atau perpeluhan. Lapisan oklusif yang terbentuk, serta kesan emolien yang kuat menggalakkan hidrasi kulit meletakkan salap lebih baik berbanding sediaan topikal yang lain. Ini dapat diperhatikan dengan sediaan gel yang mudah dilarutkan air dan gagal memberikan

perlindungan mencukupi terhadap jangkitan bakteria, selanjutnya melambatkan proses penyembuhan luka. Tinjauan ini turut mendapati peningkatan populariti penggunaan pembalut celup dan sebatian semula jadi. Dari segi kesesuaian dan keberkesanan mengikut tahap ulser, sediaan topikal adalah paling berkesan untuk ulser tahap I-II, manakala pembalut lebih sesuai untuk tahap II dan III. Tertakluk kepada tahap ulser, penggunaan sumber semula jadi seperti madu dijangka akan meningkat pada masa hadapan dan perkembangan dalam teknologi pembalut diharap akan memberikan kesan positif terhadap keberkesanan rawatan ulser tekanan tanpa penglibatan rawatan yang lebih invasif seperti pembedahan.

PENGHARGAAN

Kajian ini telah dibiaya oleh Kementerian Pengajian Tinggi, Malaysia melalui Skim Geran Penyelidikan Fundamental (FRGS/1/2020/SKK0/UKM/02/13).

RUJUKAN

- Ala, S., Saeedi, M., Gholipour, A., Ahmadi, M., Asoodeh, A. & Shiva, A. 2019. Effectiveness of topical sucralfate in the management of pressure ulcer in hospitalized patients: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Ther.* 26(1): e5-e11.
- Al-Waili, N., Salom, K. & Al-Ghamdi, A.A. 2011. Honey for wound healing, ulcers, and burns; Data supporting its use in clinical practice. *The Scientific World Journal* 11: 766-787.
- Bahra, P.S., Rainger, G.E., Wautier, J.L. & Nash, G.B. 2001. Effects of pentoxifylline on the different steps during adhesion and transendothelial migration of flowing neutrophils. *Cell Biochem. Funct.* 19(4): 249-257.
- Bhaskar, H.N., Udupa, S.L. & Udupa, A.L. 2005. Effect of nifedipine and amlodipine on dead space wound healing in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 43(3): 294-296.
- Bhattacharya, S.K., Sen, A.P. & Ghosal, S. 1995. Effects of Shilajit on biogenic free radicals. *Phytotherapy Research* 9(1): 56-59.
- Blackburn, J., Ousey, K., Taylor, L., Moore, B., Patton, D., Moore, Z. & Avsar, P. 2020. The relationship between common risk factors and the pathology of pressure ulcer development: A systematic review. *J. Wound Care* 29(Sup3): S4-S12.
- Brown-Etris, M., Milne, C.T. & Hodde, J.P. 2019. An extracellular matrix graft (Oasis®) wound matrix) for treating full-thickness pressure ulcers: A randomized clinical trial. *J. Tissue Viability* 28(1): 21-26.
- Burch, R.M. & Mcmillan, B.A. 1991. Sucralfate induces proliferation of dermal fibroblasts and keratinocytes in culture and granulation tissue formation in full-thickness skin wounds. *Agents Actions* 34(1-2): 229-231.
- Chamorro, A.M., Vidal Thomas, M.C., Mieras, A.S., Leiva, A., Martínez, M.P., Hernández Yeste, M.M.S. & Grupo, UPP. 2019. Multicenter randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of hydrocellular and hydrocolloid dressings for treatment of category II pressure ulcers in patients at primary and long-term care institutions. *Int. J. Nurs. Stud.* 94: 179-185.
- Cox, J., Roche, S. & Murphy, V. 2018. Pressure injury risk factors in critical care patients: A descriptive analysis. *Adv. Skin Wound Care* 31(7): 328-334.
- Crampton, J.R., Gibbons, L.C. & Rees, W. 1987. Effects of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and prostaglandin E2 metabolism. *Am. J. Med.* 83(3, Supplement 2): 14-18.
- Davignon, J., Jacob, R.F. & Mason, R.P. 2004. The antioxidant effects of statins. *Coron. Artery Dis.* 15(5): 251-258.
- Derici, H., Kamer, E., Unalp, H.R., Diniz, G., Bozdog, A.D., Tansug, T., Ortac, R. & Erbil, Y. 2010. Effect of sildenafil on wound healing: An experimental study. *Langenbecks Arch. Surg.* 395(6): 713-718.
- Desmoulière, A., Chaponnier, C. & Gabbiani, G. 2005. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 13(1): 7-12.
- Diomedede, L., Albani, D., Sottocorno, M., Donati, M.B., Bianchi, M., Fruscella, P. & Salmona, M. 2001. *In vivo* anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21(8): 1327-1332.
- Du, J., Ma, Y.-Y., Yu, C.-H. & Li, Y.-M. 2014. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 20(2): 569-577.
- Edsberg, L.E., Black, J.M., Goldberg, M., Mcnichol, L., Moore, L. & Sieggreen, M. 2016. Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system: Revised pressure injury staging system. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing* 43(6): 585-597.
- Farsaei, S., Khalili, H., Farboud, E. & Khazaiepour, Z. 2015. Sildenafil in the treatment of pressure ulcer: A randomised clinical trial. *Int. Wound J.* 12(1): 111-117.
- Farsaei, S., Khalili, H., Farboud, E.S., Karimzadeh, I. & Beigmohammadi, M.T. 2014. Efficacy of topical atorvastatin for the treatment of pressure ulcers: A randomized clinical trial. *Pharmacotherapy* 34(1): 19-27.
- Furuya-Kanamori, L., Walker, R.M., Gillespie, B.M., Clark, J., Doi, S.a.R. & Thalib, L. 2019. Effectiveness of different topical treatments in the healing of pressure injuries: A network meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 20(4): 399-407.
- Galeano, M., Deodato, B., Altavilla, D., Cucinotta, D., Arsic, N., Marini, H., Torre, V., Giacca, M. & Squadrito, F. 2003. Adeno-associated viral vector-mediated human vascular endothelial growth factor gene transfer stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Diabetologia* 46(4): 546-555.

- Gillespie, B.M., Latimer, S., Walker, R.M., McInnes, E., Moore, Z., Eskes, A.M., Li, Z., Schoonhoven, L., Boorman, R.J. & Chaboyer, W. 2021. The quality and clinical applicability of recommendations in pressure injury guidelines: A systematic review of clinical practice guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 115: 103857.
- Gong, F., Niu, J. & Pei, X. 2016. Clinical effects of *Angelica dahurica* dressing on patients with I-II phase pressure sores. *Pharmazie* 71(11): 665-669.
- Hafezi, F., Rad, H.E., Naghibzadeh, B., Nouhi, A. & Naghibzadeh, G. 2010. *Actinidia deliciosa* (kiwifruit), a new drug for enzymatic debridement of acute burn wounds. *Burns* 36(3): 352-355.
- Hajhosseini, B., Longaker, M.T. & Gurtner, G.C. 2020. Pressure injury. *Ann. Surg.* 271(4): 671-679.
- Hart, K., Baur, D., Hodam, J., Lesoon-Wood, L., Parham, M., Keith, K., Vazquez, R., Ager, E. & Pizarro, J. 2006. Short- and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope* 116(4): 522-528.
- Kloeters, O., Unglaub, F., De Laat, E., Van Abeelen, M. & Ulrich, D. 2016. Prospective and randomised evaluation of the protease-modulating effect of oxidised regenerated cellulose/collagen matrix treatment in pressure sore ulcers. *Int. Wound J.* 13(6): 1231-1236.
- Kramer, A., Roth, B., Müller, G., Rudolph, P. & Klöcker, N. 2004. Influence of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on Fl cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets. A double-blind, randomised, stratified, controlled, parallel-group study. *Skin Pharmacol. Physiol.* 17(3): 141-146.
- Li, W., Ma, Y., Yang, Q., Pan, Y. & Meng, Q. 2017. Moist exposed burn ointment for treating pressure ulcers: A multicenter randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 96(29): e7582.
- Mach, F. 2004. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 109(21 Suppl 1): II-15.
- Martinez-Zapata, M.J., Martí-Carvajal, A.J., Solà, I., Expósito, J.A., Bolívar, I., Rodríguez, L., García, J. & Zaror, C. 2016. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(5):CD006899.
- Mayba, J.N. & Gooderham, M.J. 2018. A guide to topical vehicle formulations. *J. Cutan Med. Surg.* 22(2): 207-212.
- Mccarty, M.F., O'keefe, J.H. & Dinicolantonio, J.J. 2016. Pentoxifylline for vascular health: A brief review of the literature. *Open Heart* 3(1): e000365.
- Mervis, J.S. & Phillips, T.J. 2019. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 81(4): 881-890.
- Moghadari, M., Rezvanipour, M., Mehrabani, M., Ahmadinejad, M., Tajadini, H. & Hashempour, M.H. 2018. Efficacy of mummy on healing of pressure ulcers: A randomized controlled clinical trial on hospitalized patients in intensive care unit. *Electronic Physician* 10(1): 6140-6147.
- Mohajeri, G., Safaei, M. & Sanei, M.H. 2015. Effects of topical kiwifruit on healing of chronic bedsore. *Indian J. Surg.* 77(Suppl 2): 442-446.
- Najafi, E., Ahmadi, M., Mohammadi, M., Beigmohammadi, M.T., Heidary, Z., Vatanara, A. & Khalili, H. 2018. Topical pentoxifylline for pressure ulcer treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Wound Care* 27(8): 495-502.
- National Pressure Injury Advisory Panel. (NPIAP) 2020. <https://npiap.com/page/PressureInjuryStages>. Diakses pada 31 Juli 2023.
- Nieuwenhuizen, N.J., Maddumage, R., Tsang, G.K., Fraser, L.G., Cooney, J.M., De Silva, H.N., Green, S., Richardson, K.A. & Atkinson, R.G. 2012. Mapping, complementation, and targets of the cysteine protease actinidin in kiwifruit. *Plant Physiology* 158(1): 376-388.
- Niu, J., Han, L. & Gong, F. 2016. Therapeutic effect of external application of ligustrazine combined with holistic nursing on pressure sores. *Med. Sci. Monit.* 22: 2871-2877.
- Pierre, E.J., Perez-Polo, J.R., Mitchell, A.T., Matin, S., Foyt, H.L. & Herndon, D.N. 1997. Insulin-like growth factor-I liposomal gene transfer and systemic growth hormone stimulate wound healing. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 18(4): 287-291.
- Saidkhani, V., Asadizaker, M., Khodayar, M.J. & Latifi, S.M. 2016. The effect of nitric oxide releasing cream on healing pressure ulcers. *Iranian Journal of Nursing & Midwifery Research* 21(3): 322-330.
- Sankar, J., Lalitha, A.V., Rameshkumar, R., Mahadevan, S., Kabra, S.K. & Lodha, R. 2021. Use of honey versus standard care for hospital-acquired pressure injury in critically ill children: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr. Crit. Care Med.* 22(6): e349-e362.
- Smith, M.E.B., Totten, A., Hickam, D.H., Fu, R., Wasson, N., Rahman, B., Motu'apuaka, M. & Saha, S. 2013. Pressure ulcer treatment strategies. *Ann. Intern. Med.* 159(1): 39-50.
- Stephen, S., Agnihotri, M. & Kaur, S. 2016. A randomized, controlled trial to assess the effect of topical insulin versus normal saline in pressure ulcer healing. *Ostomy Wound Manage* 62(6): 16-23.
- Szabo, S., Vattay, P., Scarbrough, E. & Folkman, J. 1991. Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanisms of action of sucralfate. *Am. J. Med.* 91(2a): 158s-160s.
- Tang, Q.L., Han, S.S., Feng, J., Di, J.Q., Qin, W.X., Fu, J. & Jiang, Q.Y. 2014. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and BFGF. *Mol. Med. Rep.* 9(4): 1277-1282.
- Tumino, G., Masuelli, L., Bei, R., Simonelli, L., Santoro, A. & Francipane, S. 2008. Topical treatment of chronic venous ulcers with sucralfate: A placebo controlled randomized study. *Int. J. Mol. Med.* 22(1): 17-23.
- Uçar, Ö. & Çelik, S. 2020. Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs. *Int. Wound J.* 17(3): 831-841.

- Weller, R. & Finnen, M.J. 2006. The Effects of Topical Treatment with Acidified Nitrite on Wound Healing in Normal and Diabetic Mice. *Nitric Oxide* 15(4): 395-399.
- Acharya, S.B., Frotan, M.H., Goel, R.K., Tripathi, S.K. & Das, P.K. 1988. Pharmacological actions of Shilajit. *Indian J. Exp. Biol.* 26(10): 775-777.
- Westby, M.J., Dumville, J.C., Soares, M.O., Stubbs, N. & Norman, G. 2017. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6(6): Cd011947.
- Wild, T., Bruckner, M., Payrich, M., Schwarz, C., Eberlein, T. & Andriessen, A. 2012. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pressure ulcers comparing a polyhexanide-containing cellulose dressing with polyhexanide swabs in a prospective randomized study. *Adv. Skin Wound Care* 25(1): 17-22.
- Woo, T.Y., Wong, R.C., Campbell, J.P., Goldfarb, M.T., Voorhees, J.J. & Callen, J.P. 1984. Nifedipine in scleroderma ulcerations. *Int. J. Dermatol.* 23(10): 678-680.
- Zhang, W., Guo, Y., Kuss, M., Shi, W., Aldrich, A.L., Untrauer, J., Kielian, T. & Duan, B. 2019. Platelet-rich plasma for the treatment of tissue infection: Preparation and clinical evaluation. *Tissue Engineering Part B: Reviews* 25(3): 225-236.
- Zhang, X.J., Chinkes, D.L., Irtun, O. & Wolfe, R.R. 2002. Anabolic action of insulin on skin wound protein is augmented by exogenous amino acids. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282(6): E1308- E1315.
- Zhu, H., Wei, X., Bian, K. & Murad, F. 2008. Effects of nitric oxide on skin burn wound healing. *J. Burn Care Res.* 29(5): 804-814.
- Zolfagharneshad, H., Khalili, H., Mohammadi, M., Niknam, S. & Vatanara, A. 2021. Topical nifedipine for the treatment of pressure ulcer: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Ther.* 28(1): e41-e51.

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: hanifzulfakar@ukm.edu.my