



Pengaruh *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* Terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Pembentukan Jaringan Granulasi Tikus DM

Dini Nurhasanah

Universitas Andalas, Padang

Gusti Revilla

Universitas Andalas, Padang

Deddy Saputra

Universitas Andalas, Padang

Korespondensi penulis : dininurhasanah00@gmail.com

Abstract. *Background:* Burns with diabetes mellitus conditions can interfere with the wound healing process. *Mesenchymal stem cells* have been studied to heal burns, one of which originates from the bone marrow. *Objective:* Determine the effect of human bone marrow mesenchymal stem cells on burn wound healing in the formation of granulation tissue DM rats. *Methods:* Research is experimental research with post-test only control group design. The research subjects were 30 rats divided into two groups, the control group was given NaCl and the treatment group was given hBM-MSCs. Mice were induced by alloxan to cause hyperglycemia, burns were made using a heated plate. Tissue collection was carried out after termination of the experimental animals on the 3rd, 7th, 14th days and then made histological preparations to assess the formation of granulation tissue. Data were analyzed using Two Way Anova Test. *Results:* Increase in the number of macrophages, fibroblasts and new blood vessels after hBM-MSCs were given. There were no increase on the 14th day neutrophils and 3rd day lymphocytes. Statistical analysis showed a significant increase in the number of lymphocytes, macrophages, fibroblasts and new blood vessels. *Conclusion:* The study concludes that human bone marrow mesenchymal stem cells can increase the formation of granulation tissue by increasing macrophages, fibroblasts and new blood vessels in DM rats.

Keyword: Diabetes Mellitus, Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Granulation Tissue, Burn.

Abstrak. Latar Belakang: Luka bakar dengan kondisi diabetes melitus dapat mengganggu dalam proses penyembuhan luka. Mesenchymal stem cell telah diteliti dapat menyembuhkan luka bakar salah satunya yang berasal dari sum-sum tulang. Objektif: Mengetahui pengaruh human bone marrow mesenchymal stem cells terhadap penyembuhan luka bakar pada pembentukan jaringan granulasi tikus DM. Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan post-test only control group design. Subjek penelitian adalah 30 ekor tikus dibagi menjadi dua kelompok, kelompok kontrol diberikan NaCl dan kelompok perlakuan diberikan hBM-MSCs. Tikus diinduksi aloksan agar terjadi hiperglikemia, luka bakar dibuat menggunakan plate yang di panaskan. Pengambilan jaringan dilakukan setelah terminasi hewan coba pada hari ke-3, ke-7 dan ke-14 kemudian dilakukan pembuatan preparat histologis untuk menilai pembentukan jaringan granulasi. Data dianalisis menggunakan Uji Two Way Anova Hasil: Terjadinya peningkatan jumlah makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru setelah diberikan hBM-MSCs. Pada neutrofil hari ke-14 dan limfosit hari ke-3 tidak terjadi peningkatan. Analisis statistik menunjukkan terjadi peningkatan yang bermakna dari jumlah limfosit, makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru. Kesimpulan: human bone marrow mesenchymal stem cells dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi dengan meningkatkan makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru pada tikus DM.

Kata kunci: diabetes mellitus, human bone marrow mesenchymal stem cells, jaringan granulasi, luka bakar

PENDAHULUAN

Luka bakar merupakan kerusakan yang terjadi pada kulit serta jaringan yang dapat disebabkan oleh trauma panas yaitu api, air panas, listrik, kimia, radiasi dan trauma dingin. Luka bakar menjadi salah satu tantangan bagi tenaga medis dan memiliki risiko kecacatan hingga kematian yang tinggi, rawat inap yang lama, biaya pengobatan yang mahal serta manajemen yang rumit. Luka bakar memiliki prevalensi dan angka kejadian yang tinggi dan penyebab morbiditas dan mortalitas yang cukup besar di dunia. *World Health Organization (WHO)* menyebutkan hampir 300.000 orang diseluruh dunia tiap tahunnya meninggal karena luka bakar.

Kerusakan kulit pada luka bakar tergantung pada kedalaman dan luas luka bakar sehingga perlu dilakukan penanganan yang baik dan tepat agar mempercepat proses penyembuhan luka. Secara umum luka pada kulit akan melalui proses penyembuhan yang terdiri dari beberapa fase yang saling tumpang tindih yaitu fase inflamasi, proliferasi dan remodeling begitu juga dengan luka bakar.

Selama fase proliferasi, luka akan di isi oleh sel radang, fibroblas, kolagen dan pembentukan pembuluh darah baru sehingga menciptakan jaringan berwarna kemerahan dengan tampilan tidak beraturan dan kasar yang disebut dengan jaringan granulasi. Pembentukan jaringan granulasi pada fase proliferasi ini sangat penting dalam penyembuhan luka karena dapat mempengaruhi waktu dalam proses penyembuhan luka bakar.

Penderita diabetes cenderung mengalami penyembuhan luka lebih lama karena terjadinya hiperglikemia yaitu peningkatan kadar gula darah yang dapat mengikat oksigen sehingga berlangsung lamanya keadaan hipoksia. Adanya hipoksia yang berkepanjangan dapat menurunkan jumlah VEGF dalam proses angiogenesis pada penyembuhan luka. Kondisi diabetes juga menyebabkan disfungsi respon inflamasi dan terjadinya penurunan pada pembentukan jaringan granulasi, terganggunya angiogenesis serta terjadinya peningkatan apoptosis fibroblas. Saat ini telah berkembangnya terapi sel dengan menggunakan sel punca atau *stem cell* untuk pengobatan luka bakar. *Stem cell* ini merupakan sel yang mampu memperbanyak diri dan berkemampuan untuk membentuk sel yang terspesialisasi.

Beberapa tahun ini dari berbagai sumber membuktikan bahwa terapi dengan *human mesenchymal stem cells* dapat menjanjikan untuk pengobatan berbagai penyakit karena bersifat regeneratif, imonomodulator dan diferensiasi yang dapat diterapkan untuk pengobatan khusus kulit seperti yang banyak diteliti untuk pengobatan luka bakar dan yang paling banyak diteliti yaitu berasal dari sumsum tulang.

Stem cells yang berasal dari sumsum tulang atau *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs)* adalah *stem cell* yang bersifat multipotent progenitor dan juga dapat berdiferensiasi membentuk osteoblast, kondrosit, miosit, adiposit, sel epitel, sel neuron, fibroblast, myofibroblast serta sel endotel. *hBM-MSCs* ini menjanjikan untuk sitoterapi karena mudah di isolasi dan di perluas dan telah terbukti dapat berdiferensiasi menjadi berbagai garis keturunan sel.

Kelebihan yang dimiliki dari *hBM-MSCs* ini yaitu mempunyai tingkat diferensiasi dan proliferasi yang tinggi dalam proses penyembuhan luka. *MSCs* ini mampu mengeluarkan *pro-regeneratif cytokines* dan *growth factor* seperti TGF- β , VEGF dan PDGF yang berfungsi untuk mengaktifkan sel yang berperan dalam pembentukan jaringan kulit baru. pemberian *hBM-MSCs* juga dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel yang berperan dalam angiogenesis sehingga mampu mempercepat terjadinya pembentukan jaringan granulasi pada luka bakar.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design* yaitu digunakan untuk melihat pengaruh perlakuan eksperimen dengan cara membandingkan hasil pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Penelitian dilakukan di *Animal House* Fakultas Farmasi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinjeksikan aloksan untuk meningkatkan gula darahnya memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi: (1) Tikus Putih jantan strain wistar sehat dan aktif serta belum pernah digunakan untuk penelitian, (2) Tikus berumur 2 bulan, (3) Tikus mempunyai berat badan berkisar 200-300 gr, (4) Tikus yang diinduksi aloksan, gula darahnya meningkat $>1 \frac{1}{2}$ dari yang awal. Kriteria eksklusi: Tikus mati pada saat penelitian berlangsung.

Penentuan besar sampel didasarkan pada kriteria yang telah ditetapkan oleh WHO, bahwasannya pada penelitian eksperimental hewan coba, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan tiap kelompok adalah 5 ekor tikus. Jadi, total subjek untuk penelitian ini adalah 30 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan perlakuan yang dibagi menjadi 3 waktu yang berbeda yaitu pada hari ke-3, ke-7, ke-14.

Hasil pengamatan berupa perbedaan gambaran histopatologi pada jaringan luka hewan coba dicatat, ditabulasi dan dianalisis secara statistik menggunakan sistem komputerisasi dengan interval kepercayaan 95% dan taraf signifikansi 0.05 ($p = 0,05$). Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dan uji homogenitas varian pada semua

variabel. Kemudian dianalisis menggunakan uji *Two Way ANOVA* dan *Post-Hoc Bonferoni*. Jika data tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji alternatif *Friedmann*.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor etik 597/UN.1.6.2/KEP-FK/2022

HASIL

Setelah dilakukan penelitian pengaruh *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terhadap pembentukan jaringan granulasi didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Pengamatan dan Analisis setelah diberikan *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terhadap sel radang, fibroblas dan pembuluh darah baru

Variabel	K	P	P		
			Perlakuan	Hari	
Neutrofil	Hari 3	13.44 ± 5.74	16.48 ± 4.52	0.586	0.001
	Hari 7	11.72 ± 2.16	12.04 ± 4.58		
	Hari 14	4.48 ± 2.35	3.04 ± 0.74		
Limfosit	Hari 3	2.02 ± 0.97	1.52 ± 0.27	0.002	0.001
	Hari 7	6.72 ± 2.65	11.04 ± 6.05		
	Hari 14	1.84 ± 2.78	4.32 ± 0.54		
Makrofag	Hari 3	1.24 ± 0.98	1.52 ± 1.25	0.033	0.001
	Hari 7	7.64 ± 2.17	20.12 ± 6.31		
	Hari 14	18.44 ± 9.07	19.02 ± 7.02		
Fibroblas	Hari 3	6.04 ± 1.27	8.88 ± 2.28	0.001	0.001
	Hari 7	10.96 ± 3.98	13.00 ± 4.21		
	Hari 14	19.28 ± 1.17	33.84 ± 4.33		
Pembuluh Darah Baru	Hari 3	3.48 ± 1.93	7.08 ± 1.33	0.000	0.001
	Hari 7	10.24 ± 3.51	15.56 ± 0.93		
	Hari 14	10.68 ± 0.78	11.77 ± 3.43		

Berdasarkan tabel 1 dilihat pada perlakuan dengan pemberian *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) pada jumlah limfosit, makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru secara berturut turut adalah 0.002, 0.033, 0.001 dan 0.001 namun tidak terdapat perbedaan signifikan ($p > 0.05$) pada jumlah neutrofil yaitu 0.586 sedangkan pada hari terdapat perbedaan signifikan ($p < 0.05$) pada neutrofil, limfosit, makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru yaitu 0.001.

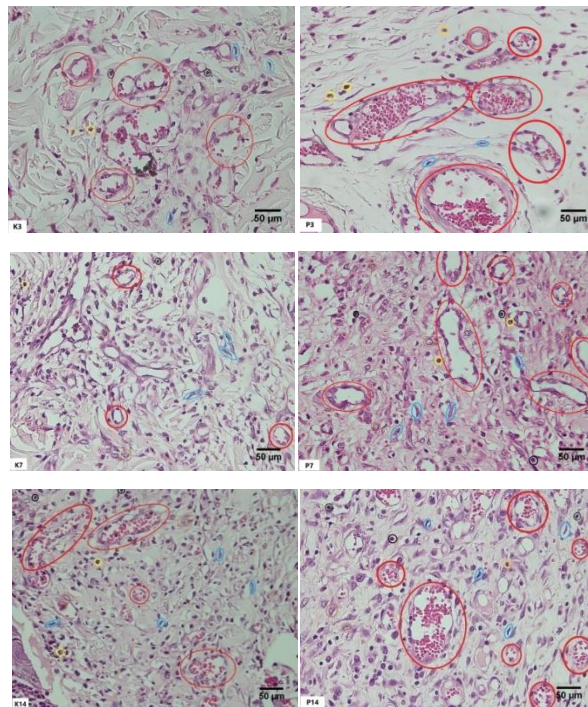
Tabel 2. Hasil Perbandingan nilai p pada uji *post hoc* pada kelompok perlakuan dengan pemberian hBM-MSCs dan kelompok kontrol terhadap jumlah Sel Radang, Fibroblas dan Pembuluh Darah Baru.

Variabel	Hari	p
Neutrofil	Hari 3 vs Hari 14	0.001*
	Hari 7 vs Hari 14	0.001*
	Hari 3 vs Hari 7	0.240
Limfosit	Hari 3 vs Hari 7	0.001*
	Hari 7 vs Hari 14	0.001*
	Hari 3 vs Hari 14	0.996
Makrofag	Hari 3 vs Hari 7	0.001*
	Hari 3 vs Hari 14	0.001*
	Hari 7 vs Hari 14	0.162
Fibroblas	Hari 3 vs Hari 7	0.016*
	Hari 3 vs Hari 14	0.001*
	Hari 7 vs Hari 14	0.001*
Pembuluh Darah Baru	Hari 3 vs Hari 7	0.001*
	Hari 3 vs Hari 14	0.001*
	Hari 7 vs Hari 14	0.201

Keterangan Tabel:

Vs : Versus (dibanding)

* : Perbedaan yang signifikan



Gambar 1 Gambaran jaringan granulasi

Berdasarkan gambar 1 terlihat gambaran jaringan granulasi pada kelompok kontrol (K3) pada hari ke-3 (K7) pada hari ke-7 (K14) pada hari ke-14 dan kelompok perlakuan (P3) pada hari ke-3 (P7) pada hari ke-7 (P14) pada hari ke-14. terlihat fibroblas diberi tanda (biru), pembuluh darah baru (merah), neutrofil (kuning), limfosit (hitam), makrofag (cokelat) dengan pewarnaan HE dan perbesaran 400x

PEMBAHASAN

Pengamatan pada preparat histopatologi dengan menghitung jumlah sel radang (neutrofil, limfosit dan makrofag), fibroblas dan pembuluh darah baru. Hasil analisis data penelitian menunjukkan bahwa *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* memberikan pengaruh yang signifikan terhadap pembentukan limfosit, makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru, namun tidak signifikan terhadap pembentukan neutrofil.

Saat pertama terjadinya luka, proses penyembuhan luka diawali oleh respon fisiologis tubuh yaitu koagulasi, aktivasi komplemen dan respon inflamasi. Fase inflamasi merupakan fase awal dari proses penyembuhan luka sejak terjadinya luka kira-kira sampai hari ke empat. Berbagai mediator inflamasi yaitu *interleukin-1* (IL-1), prostaglandin, *Tumor Necrotizing factor* (TNF), C5a dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) nantinya akan menarik sel neutrofil untuk menginfiltrasi matriks fibrin dan juga mengisi kavitas pada luka. Monosit dan limfosit lalu muncul ikut serta untuk menghancurkan dan memakan bakteri dan kotoran luka. Monosit berubah sebagai makrofag dan mensekresikan berbagai sitokin dan *growth factor* yang dibutuhkan dalam penyembuhan luka.

Pada pengamatan histopatologi pada hari ke-3 luka, dapat dilihat adanya sel radang yang menunjukkan berlangsungnya inflamasi dan didapatkan jumlah neutrofil yang meningkat dan mengalami penurunan pada hari ke-7 hingga hari ke-14. Sedangkan pada hari ke-7 dapat dilihat jumlah sel radang pada limfosit dan makrofag mengalami peningkatan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Witte dan Barbul, didapatkan jumlah neutrofil paling banyak ditemukan pada hari pertama dan kedua pada luka sedangkan pada limfosit banyak ditemukan dari hari keempat sampai hari ketujuh pada luka dan makrofag banyak ditemukan pada hari pertama hingga hari kelima pada luka. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Fridoni M dkk, yang menggunakan *hBM-MSCs* pada luka kondisi diabetes ditemukan pada neutrofil banyak ditemukan pada hari ke-4 dan terus mengalami penurunan pada hari ke-7 hingga ke-14.

Pada penelitian ini didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada neutrofil antara kelompok kontrol dan perlakuan. Hal tersebut dikarenakan bahwa pemberian *hBM-*

MSCs ini dapat menekan respon inflamasi dan memperbaiki aktivasi neutrofil yang tidak terkendali, jika neutrofil mengalami jumlah yang berlebihan dapat diasumsikan terjadi perburukan kondisi pada luka yang diakibatkan adanya produksi mediator inflamasi yang berlebih sehingga dapat menghambat terjadinya penyembuhan luka.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yang H dkk, membuktikan terapi dengan menggunakan *Mesenchymal Stem Cells* tersebut mampu mengurangi respon inflamasi pada kondisi tikus yang mengalami diabetes dan dapat disimpulkan bahwa terapi tersebut juga mampu diberikan pada luka yang kronis. Pada penelitian Abbas dkk, menunjukkan dengan diberikan *Mesenchymal Stem Cells* akan mengurangi progresi pada luka bakar melalui efek imunomodulator dengan berkurangnya infiltrasi neutrofil dan mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi pada jaringan lokal.²⁵ Penelitian lainnya oleh Hosni Ahmed dkk, menunjukan berkurangnya kadar sitokin pro-inflamasi TNF- α dan meningkatkan sitokin anti inflamasi IL-10 dengan pemberian *mesenchymal stem cells*.²⁷

Pembentukan jaringan granulasi merupakan penyembuhan luka yang terpenting pada fase proliferasi. Jaringan granulasi tersebut terdiri dari sel radang, fibroblas, pembuluh darah baru dan juga kolagen.²¹ Makrofag yang ada pada luka akan menghasilkan faktor pertumbuhan yang dibutuhkan untuk fibroplasia dan juga angiogenesis seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) , *Platelet Derived Factor* (PDGF) serta *Vascular Growth Factor* (VEGF). PDGF yang akan menarik fibroblas ke lokasi luka lalu bersaan dengan TGF- β yang merangsang proliferasi fibroblas pada luka.²⁸

Pada penelitian ini terdapat perbedaan signifikan pada fibroblas antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberikan *hBM-MSCs*. Hal tersebut dikarenakan pada *hBM-MSCs* ini mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dengan mengeluarkan berbagai faktor untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Faktor tersebut berupa *pro-regenerative cytokines* dan juga *growth factor* seperti PDGF, TGF- β dan VEGF yang bertujuan untuk merangsang pembentukan kolagen yang dikeluarkan oleh efek persinyalan parakrin.^{4,17} Persinyalan parakrin *hBM-MSCs* tersebut dapat mengurangi terjadinya peradangan, mempercepat angiogenesis dan menginduksi migrasi dan proliferasi fibroblas.²⁹

Pada penelitian yang dilakukan Imbarak dkk, kelompok yang di berikan injeksi *Mesenchymal Stem Cells* terjadi peningkatan regenerasi epidermis dan peningkatan serat kolagen pada hari ke-14 dibandingkan kelompok kontrol karena mekanisme penyembuhan luka tersebut dipengaruhi oleh persinyalan parakrin sehingga akan memicu produksi EGF, VEGF dan KGF serta FGF.³⁰ Penelitian Junwang Xu dkk, menunjukkan bahwa pada luka

diabetes dapat menurunkan kandungan kolagen I dan III, dengan diberikan terapi *MSCs* secara signifikan mampu meningkatkan kandungan kolagen I pada luka diabetes maupun nondiabetes.³¹

Pada penelitian ini jumlah fibroblas antar kelompok lebih banyak pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dan menunjukkan terjadinya peningkatan dari hari ke-3, ke-7 hingga hari ke-14. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan Fridoni M dkk, dengan menggunakan *hBM-MS*C pada luka diabetes didapatkan bahwa fibroblas mengalami peningkatan yang signifikan dari hari ke-4, hari ke-7 hingga hari ke-15.²³ Hal tersebut juga bisa terjadi karena jumlah leukosit yang meningkat, dengan jumlah leukosit yang meningkat akan juga terjadi peningkatan produksi sitokin yang berperan dalam proses proliferasi fibroblas. Pada fase inflamasi penyembuhan luka, IL-1 dan TNF- α akan meningkat dan diketahui dapat mengaktivasi fibroblas dengan meningkatkan *Fibroblasts Growth Factor* (FGF) pada luka.³²

Selain menghasilkan faktor pertumbuhan untuk pembentukan fibroblas, makrofag juga menghasilkan faktor pertumbuhan yaitu VEGF yang sangat berperan dalam pembentukan pembuluh darah atau angiogenesis. Angiogenesis tersebut ditandai adanya perpindahan sel-sel endotel dan juga pembentukan kapiler baru sebagai respon alami terhadap faktor pertumbuhan.³³

Pada penelitian ini terdapat perbedaan signifikan pada pembuluh darah baru antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberikan *hBM-MS*Cs. Sejalan juga dengan penelitian Afrazali dkk, mengatakan bahwa terapi dengan *MSCs* dapat meningkatkan kadar VEGF sehingga akan memicu terjadinya angiogenesis.³⁴ Angiogenesis merupakan salah satu proses awal dari penyembuhan pada luka yang diatur oleh keseimbangan faktor pro-angiogenik dan faktor anti-angiogenik dikatakan bahwa *Mesenchymal Stem Cells* mampu meningkatkan ekspresi Ang-1 serta VEGF dimana kualitasnya ditemukan pada hari ke-21 dengan konsentrasi Ang-2 yang tinggi dapat meningkatkan keberlangsungan sel endotel serta migrasi dari darah menuju ke jaringan ikat dan pembentukan pembuluh darah kapiler baru.^{34,35}

Pada penelitian P.Kong dkk, juga mengatakan dengan pemberian *Mesenchymal Stem Cells* pada tikus Goto-Kakizaki diabetes sangat berperan dalam proses angiogenesis melalui sekresi molekul proangiogenik seperti bFGF, VEGF, TGF- β , IGF-1 dan HGF.³⁶ Tikus Goto-Kakizaki ini merupakan hewan untuk DM tipe 2 karena memberikan gambaran klinis pada pasien DM. Secara spontan menjadi DM melalui berbagai mekanisme memodifikasi gen, merusak metabolisme gestasional sehingga terjadi gangguan pada organ seperti pankreas

yang menjadi target utama insulin.³⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Kuo dkk, dengan menggunakan tikus diabetes didapatkan bahwa *Mesenchymal Stem Cells* dapat merangsang neoangiogenesis serta meningkatkan regenerasi pada jaringan, *MSCs* tersebut melangsungkan migrasi ke batas luka dan meningkatkan angiogenesis melalui aktivasi aktifitas endotel dengan meningkatkan kadar VEGF pada penyembuhan luka.³⁸ Pembentukan pembuluh darah baru sangat penting dalam proses penyembuhan luka dikarenakan pembentukan jaringan granulasi membutuhkan oksigen dan nutrisi yang disuplai dari pembuluh darah, apabila proses ini tidak terjadi maka proses penyembuhan luka akan terhambat sehingga luka menjadi kronik.

Penelitian ini sudah dilakukan sesuai dengan prosedur yang ada, akan tetapi tentu masih terdapat keterbatasan penelitian yaitu kurangnya waktu pengamatan di karenakan pembentukan jaringan granulasi berlangsung sampai hari ke-21 sehingga tidak dapat melihat perbandingan secara menyeluruh

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian mengenai Pengaruh *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Pembentukan Jaringan Granulasi Tikus DM didapatkan kesimpulan bahwa terdapat pengaruh pemberian *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap pembentukan limfosit, makrofag, fibroblas dan pembuluh darah baru sedangkan pada neutrofil tidak pengaruh pemberian *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* pada tikus DM.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti untuk semua pihak yang turut berkontribusi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, O. L., Özatik, O., Gönen, Z. B., et al. (2018). Prevention of burn wound progression by mesenchymal stem cell transplantation: Deeper insights into underlying mechanisms. *Annals of Plastic Surgery*, 81(6), 715-724.
- Afzali, L., Mirahmadi-Babaheydari, F., Shojaei-Ghahrizjani, F., Rahmati, S., Shahmoradi, B., & Banitalebi-Dehkordi, M. (2022). The effect of encapsulated umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in PRP-Cryogel on regeneration of grade-II burn wounds. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 8(1), 75-85.

- Anggraeni, D., Airin, C. M., & Raharjo, S. (2018). The effectiveness of ethanol extract of binahong leaves on diabetic wound healing. *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Science*, 11(4), 146-152.
- Baltzis, D., Eleftheriadou, I., & Veves, A. (2014). Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: New insights. *Advances in Therapy*, 31(8), 817-836.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585-601.
- Broughton, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 SUPPL.), 12-34.
- Chen, J. S., Wong, V. W., & Gurtner, G. C. (2012). Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cutaneous wound healing. *Frontiers in Immunology*, 3(JUL), 1-9.
- Depkes RI. (2019). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Luka Bakar*. Jakarta.
- Fitria, M., Saputra, D., & Revilla, G. (2014). Pengaruh papain getah pepaya terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar tikus percobaan. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1), 73-76.
- Fridoni, M., Koukhheil, R., Abdollhifar, M. A., et al. (2019). Improvement in infected wound healing in type 1 diabetic rat by the synergistic effect of photobiomodulation therapy and conditioned medium. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(6), 9906-9916.
- Gonzalez, A. C. D. O., Andrade, Z. D. A., Costa, T. F., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(5), 614-620.
- Gurtner, G. C. (2007). Wound healing normal and abnormal. In Thorne, C. H., Beasley, R. W., Aston, S. J., Bartlett, S. P., Gurtner, G. C., & Spear, S. L. (Eds.), *Grabb and Smith's Plastic Surgery* (6th ed., pp. 15-22). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hartono, B. (2016). Sel punca: Karakteristik, potensi dan aplikasinya. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 22(60), 72-75.
- Hasibuan, L. Y., & Soedjana, H. B. (2010). Luka. In Sjamsuhidajat, R., Karnadihardja, W., Prasetyono, T., & Rudiman, R. (Eds.), *Buku Ajar Ilmu Bedah* (3rd ed.). EGC.
- Hosni Ahmed, H., Rashed, L. A., Mahfouz, S., et al. (2017). Can mesenchymal stem cells pretreated with platelet-rich plasma modulate tissue remodeling in a rat with burned skin? *Biochemistry and Cell Biology*, 95(5), 537-548.
- Hu, M. S., Leavitt, T., Malhotra, S., et al. (2015). Stem cell-based therapeutics to improve wound healing. *Plastic Surgery International*, 2015, 1-7.

- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model hewan coba pada penelitian diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131-141.
- Imbarak, N., Abdel-Aziz, H. I., Farghaly, L. M., & Hosny, S. (2021). Effect of mesenchymal stem cells versus aloe vera on healing of deep second-degree burn. *Stem Cell Investigation*, 8, 12-12.
- Jiang, D., & Scharffetter-Kochanek, K. (2020). Mesenchymal stem cells adaptively respond to environmental cues thereby improving granulation tissue formation and wound healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(July), 1-13.
- Kareem, N. A., Aijaz, A., & Jeschke, M. G. (2021). Stem cell therapy for burns: Story so far. *Biological Targets and Therapy*, 15, 379-397.
- Kong, P., Xie, X., Li, F., Liu, Y., & Lu, Y. (2013). Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 438(2), 410-419.
- Krafts, K. P. (2010). Tissue repair: The hidden drama. *Organogenesis*, 6(4), 225-233.
- Kuo, Y. R., Wang, C. T., Cheng, J. T., Kao, G. S., Chiang, Y. C., & Wang, C. J. (2016). Adipose-derived stem cells accelerate diabetic wound healing through the induction of autocrine and paracrine effects. *Cell Transplantation*, 25(1), 71-81.
- Lee, D. E., Ayoub, N., & Agrawal, D. K. (2016). Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Research & Therapy*, 7(1), 1-8.
- Martins-Green, M., Petreaca, M., & Wang, L. (2013). Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Advances in Wound Care*, 2(7), 327-347.
- Muslim, S., Saputra, D., & Asri, A. (2021). Gambaran karakteristik pasien luka bakar listrik di rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2016-2019. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 1(3), 412-418.
- Oh, E. J., Lee, H. W., Kalimuthu, S., et al. (2018). In vivo migration of mesenchymal stem cells to burn injury sites and their therapeutic effects in a living mouse model. *Journal of Controlled Release*, 279, 79-88.
- Prasetyono, T. O. H. (2009). General concept of wound healing. *Medical Journal of Indonesia*, 18(3), 208-216.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika - Medical Journal of Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31-43.
- Revilla, G. (2018). Pengaruh bone marrow mesenchymal stem cells terhadap sekresi VEGF pada penyembuhan luka bakar tikus. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6(3), 702.

- Roshangar, L., Rad, J. S., Kheirjou, R., Ranjkesh, M. R., & Khosroshasi, A. F. (2019). Skin burns: Review of molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Journal of Molecular Medicine*, 31(12), 308-315.
- Sierra-Sánchez, Á., Montero-Vilchez, T., Quiñones-Vico, M. I., Sanchez-Diaz, M., & Arias-Santiago, S. (2021). Current advanced therapies based on human mesenchymal stem cells for skin diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9(March).
- Stone, R., Natesan, S., Kowalczewski, C. J., et al. (2018). Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUL).
- Tanuwijaya, P. A., Ketut Berata, I., Agung, A., & Jayawardhita, G. (2019). Pemberian gel ekstrak daun binahong dalam proses angiogenesis penyembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia. *Indonesian Medical Veterinary*, 8(4), 2477-6637.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2019). The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542.
- Wan, J., Xia, L., Liang, W., Liu, Y., & Cai, Q. (2013). Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes delayed wound healing in diabetic rats. *Journal of Diabetes Research*, 2013.
- Xu, J., Zgheib, C., Hodges, M. M., Caskey, R. C., Hu, J., & Liechty, K. W. (2017). Mesenchymal stem cells correct impaired diabetic wound healing by decreasing ECM proteolysis. *Physiological Genomics*, 49(10), 541-548. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00090.2016>
- Yang, H. Y., Fierro, F., So, M., et al. (2020). Combination product of dermal matrix, human mesenchymal stem cells, and timolol promotes diabetic wound healing in mice. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(11), 1353-1364.