



Pengaruh Pemberian *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* Terhadap Gambaran Mikroskopis Jaringan Adneksa Pada Kulit Tikus Luka Bakar Diabetes Melitus

Jella Wisesa¹, Gusti Revilla², Yenita³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Luka bakar pada kulit dapat mempengaruhi integritas kulit sesuai kerusakan yang terjadi, yaitu hilang atau tidaknya jaringan adneksa sebagai organ sensorik dan termoregulasi, sehingga menjadi salah satu parameter penyembuhan kulit. Kondisi diabetes melitus mengganggu proses penyembuhan luka melalui peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan penurunan fungsi endotel sehingga memperpanjang fase inflamasi dan menghambat proliferasi. *Human bone marrow mesenchymal stem cell* (hBM-MSC) dapat mempercepat penyembuhan kulit dan pertumbuhan jaringan adneksa.

Objektif: Mengetahui pengaruh hBM-MSC terhadap gambaran mikroskopis jaringan adneksa pada kulit tikus luka bakar diabetes melitus

Metode: Penelitian ini menggunakan hewan percobaan yang diinduksi aloksan untuk menginduksi kerusakan sel- β pankreas, dibuat luka bakar dengan ketebalan penuh dengan *plate* yang dipanaskan. Penelitian eksperimental ini menggunakan 30 hewan coba yang dibagi menjadi 2 kelompok (Kontrol dan perlakuan) dan distratifikasi berdasarkan hari ke-3, ke-7, dan ke-14 yang terdiri dari 5 tikus per hari. Kelompok kontrol diberikan NaCl fisiologis, sedangkan perlakuan diberikan hBM-MSC.

Hasil: Hasil yang didapatkan adalah terjadi peningkatan jumlah total pertumbuhan jaringan adneksa kulit setelah diberikan hBM-MSC, tetapi tidak terlalu berpengaruh pada rata-rata diameter. Analisis uji Two-Way ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna untuk jumlah total dan rata-rata diameter pertumbuhan jaringan adneksa kulit dengan p berturut-turut 0.621 dan 0.427 ($p > 0.05$).

Kesimpulan: Kesimpulan yang didapat adalah hBM-MSC dapat memengaruhi pertumbuhan jaringan adneksa pada kulit tikus luka bakar diabetes mellitus, tetapi secara statistik menunjukkan hasil yang tidak signifikan.

Kata kunci: Diabetes melitus, *human bone marrow mesenchymal stem cell* (hBM-MSC), jaringan adneksa kulit, luka bakar.

Abstract

Background: Burns to the skin can affect the integrity of the skin according to the damage that occurs, namely the loss or absence of adnexal tissue as a sensory and thermoregulatory organ, so it becomes one of the parameters of skin healing. The condition of diabetes mellitus interferes with the wound healing process by increasing oxidative stress, which causes a decrease in endothelial function, thereby prolonging the inflammatory phase and inhibiting proliferation. *Human bone marrow mesenchymal stem cells* (hBM-MSC) can accelerate skin healing and adnexal tissue growth.

Objective: To determine the effect of hBM-MSC on microscopic descriptions of adnexal tissue in rats skin burned with diabetes mellitus.

Methods: This study used alloxan-induced experimental animals to induce pancreatic β -cell damage and made full-thickness burns with heated plates. This experimental study used 30 experimental animals divided into two groups (control and treatment) and stratified based on the 3rd, 7th, and 14th days consisting of 5 rats per day. The control group was given

Results: The results obtained were an increase in the total amount of skin adnexal tissue growth after hBM-MSC was given, but it did not significantly affect the average diameter. Two-Way ANOVA analysis showed no significant difference for the total number and the average diameter of the growth of skin adnexal tissue with p respectively 0.621 and 0.427 ($p > 0.05$).

Conclusion: The conclusion is that hBM-MSC can affect the growth of adnexal tissue in the skin of rats with diabetes mellitus burns, but statistically, the results were not significant.

Keywords: Diabetes mellitus, *human bone marrow mesenchymal stem cell* (hBM-MSC), adnexal skin tissue, burn injury.

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells dapat menyembuhkan luka bakar dengan mempercepat pertumbuhan jaringan adneksa

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Penelitian dilakukan pada tikus luka bakar diabetes melitus dengan stratifikasi hari ke-3, ke-7, dan ke-14

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282269151353

E-mail: wisesa.jella21@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: April 23th, 2022

Revised: October 26th, 2022

Available online: November 18th, 2022

Pendahuluan

Secara global luka bakar masih merupakan tantangan bagi para tenaga kesehatan dan juga salah satu masalah kesehatan utama bagi masyarakat. Luka bakar bisa berdampak kepada gangguan permanen pada penampilan dan fungsi sehingga menyebabkan ketergantungan pasien, kehilangan pekerjaan dan ketidakpastian akan masa depan.¹ Luka bakar adalah luka yang terjadi pada kulit dan jaringan organ yang terutama disebabkan oleh panas, radiasi, listrik, gesekan, atau kontak dengan bahan kimia.²

Data yang diperoleh dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa wilayah Asia Tenggara memiliki angka kematian akibat luka bakar sebesar 27% dari angka global, 70% diantaranya adalah perempuan.¹ Di Indonesia prevalensi terjadinya cedera sebanyak 92% salah satunya luka bakar yaitu 1,3%, dimana 1,8% diantaranya merupakan prevalensi luka bakar di Sumatera Barat.³

Luka bakar terbagi dalam 3 derajat tergantung dari sebatas mana kerusakan yang terjadi, yaitu dari lapisan epidermis, dermis, jaringan adneksa, hingga kerusakan seluruh ketebalan kulit meliputi subkutis, otot, dan tulang.^{4,5}

Proses penyembuhan luka terdapat 3 fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi (*remodelling*).⁶ Selama fase proliferasi terjadi proses angiogenesis, re-epitelisasi, serta pembentukan jaringan granulasi. Proses re-epitelisasi ditandai oleh adanya keratinosit di tepi luka dan stem cells epidermal.⁷ Stem cells epidermal yang berasal dari dasar folikel rambut akan bergerak ke folikel bagian atas dan kemudian ke epidermis.⁸

Jaringan adneksa kulit seperti folikel rambut dan kelenjar sebacea juga berperan sebagai organ sensorik dan termoregulasi, sehingga dibutuhkan penanganan yang tepat untuk mencapai keberhasilan dalam penyembuhan.⁸ Selain penanganan yang tepat, beberapa faktor juga berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka salah satunya diabetes melitus. Dalam penelitian

Devita dkk. juga dijelaskan bahwa pada kondisi diabetes dapat terjadi gangguan penyembuhan luka karena pada kondisi tersebut terjadi disfungsi respon inflamasi, terjadinya penurunan dalam pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis juga terganggu, dan terjadi peningkatan apoptosis fibroblas.⁹

Prinsip penatalaksanaan luka bakar adalah dengan menerapkan prinsip *primary survey* dan *secondary survey* pada trauma dan resusitasi secara simultan. Pada *primary survey* dilakukan segera identifikasi kondisi-kondisi mengancam jiwa.¹ Sekarang telah dikembangkan beberapa metode pengobatan luka bakar seperti cangkok kulit/*skin grafting* yang beberapa dekade terakhir menunjukkan harapan dalam pengobatan luka bakar¹⁰ hingga terapi gen serta pemanfaatan sel punca atau stem cells. Stem cell adalah sel yang mempunyai sifat *self renewal* dan plastisitas yang dapat berdiferensiasi serta memperbanyak diri menjadi berbagai macam sel untuk membentuk individu.¹¹

Beberapa tahun terakhir, dari berbagai sumber menyatakan bahwa *human mesenchymal stem cells* (hMSCs) dijadikan salah satu strategi yang menjanjikan untuk pengobatan banyak penyakit, yang paling dipelajari adalah tentang luka dan bisul, luka bakar, dan psoriasis. Jenis hMSCs yang paling banyak diselidiki salah satunya adalah hMSCs yang berasal dari sumsum tulang.¹²

Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (hBM-MSCs) merupakan stem sel yang bersifat multipotent progenitor dan dapat berdiferensiasi menjadi kondrosit, osteoblas, adiposit, miosit, fibroblas, myofibroblas sel epitel, endotel dan sel neuron.¹³ Human bone marrow mesenchymal stem cell juga memiliki tingkat proliferasi dan diferensiasi yang tinggi.¹⁴

Regenerasi jaringan adneksa kulit membutuhkan *stem cells*, *biomaterial scaffolds*, faktor bioaktif, dan simulasi faktor pertumbuhan.¹⁵ *Stem cells* tersebut adalah *stem cells* epidermal yang akan menghasilkan faktor pertumbuhan untuk meregenerasi jaringan

adneksa.¹⁶ Salah satu faktor pertumbuhan tersebut adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). *Vascular endothelial growth factor* dapat mempercepat pertumbuhan kembali folikel rambut dengan menginduksi vaskularisasi perifolikular.¹⁷ Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa BM-MSCs juga mampu mempercepat penyembuhan luka bakar pada tikus dengan mempengaruhi kadar dari VEGF.¹⁸

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian hBM-MSCs terhadap gambaran mikroskopis adneksa pada kulit tikus luka bakar diabetes mellitus.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan desain *the post-test only control group design* dimana dinilai pertumbuhan jaringan adneksa setelah diberikan perlakuan dengan membandingkan hasil pada kelompok kontrol dan perlakuan. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinjeksikan aloksan 100 mg/kgBB dengan konsentrasi aloksan 35 mg/cc untuk meningkatkan gula darah. Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yaitu tikus putih jantan strain wistar sehat dan aktif serta belum pernah digunakan untuk penelitian, tikus berumur 2 bulan, tikus mempunyai berat badan berkisar 200-300 gr, dan tikus yang mengalami peningkatan gula darah $>1\frac{1}{2}$ setelah diinduksi aloksan. Kriteria eksklusi yaitu 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.

Pengambilan jaringan dilakukan berdasarkan stratifikasi hari, kemudian dilanjutkan pembuatan sediaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin eosin (H&E). Sediaan tersebut diamati menggunakan mikroskop

cahaya dengan pembesaran 40X dan 100X pada lima lapang pandang setiap tikus.

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 ($p = 0,05$). Uji statistik yang digunakan berupa analisis bivariat yang dilakukan dengan menggunakan uji hipotesis *Two-Way ANOVA*.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor etik 598/UN.16.2/KEP-FK/2022.

Hasil

Setelah dilakukan penelitian pengaruh *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terhadap pertumbuhan jaringan adneksa didapatkan hasil yang dicantumkan pada tabel 1

Berdasarkan hasil perhitungan yang disajikan dalam tabel 1 terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah total pertumbuhan pada kelompok yang diberikan perlakuan hari ke-3 ke hari ke-7 dan terjadi penurunan pada hari ke-14 pada kelompok tersebut. Dari tabel 1 juga bisa kita simpulkan bahwa pertumbuhan jaringan adneksa paling banyak terjadi pada hari ke-7 pada kelompok perlakuan.

Hasil perhitungan untuk rata-rata diameter pada tabel 1 terlihat peningkatan rata-rata diameter pada hari ke-7 dan ke-14 pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Rata-rata diameter pada hari ke-3 pada kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol.

Tabel 1 Hasil perhitungan jumlah total dan rata-rata diameter serta uji *Two-Way ANOVA* pertumbuhan jaringan adneksa kulit pada kelompok kontrol dan perlakuan

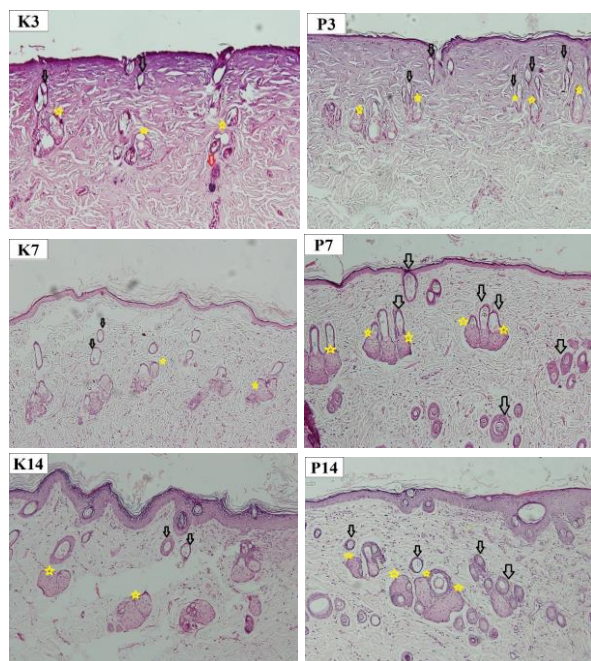
Perawatan	Stratifikasi Hari (Jumlah Total)			Stratifikasi Hari (Rata-rata Diameter) µm		
	Ke-3	Ke-7	Ke-14	Ke-3	Ke-7	Ke-14
NaCl (Kontrol)	1068	1199	832	206,4	203,4	191,8
hBM-MSC (Perlakuan)	1505	1749	989	191,5	238,3	220,2
<i>Two-Way ANOVA</i>	$p = 0.621$			$p = 0.427$		

Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil pengujian ini didapatkan tidak adanya perbedaan jumlah total dan rata-rata diameter pertumbuhan jaringan adneksa kulit dengan nilai $p = 0,621$ ($p > 0,05$) untuk jumlah total dan $p = 0,427$ ($p > 0,05$) untuk rata-rata diameter pertumbuhan jaringan adneksa kulit setelah pemberian hBM-MSC 2×10^6 sel/ml.

Selain analisis diatas, peneliti juga mencoba menganalisis masing-masing hari untuk memastikan kebenaran dari hasil analisis di atas. Hasil uji *Two-Way ANOVA* disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2 Hasil Uji *Two-Way ANOVA* perhitungan jumlah total pertumbuhan jaringan adneksa kulit pada kelompok kontrol dan perlakuan berdasarkan stratifikasi hari

Hari	Perlakuan	Nilai p
3	NaCl * hBM-MSC	0.376
7	NaCl * hBM-MSC	0.906
14	NaCl * hBM-MSC	0.650



Gambar 1. Gambaran mikroskopis jaringan adneksa kulit tipis perbesaran 100X. Pewarnaan H&E.

Berdasarkan gambar 1 terlihat gambaran pertumbuhan jaringan adneksa 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 folikel rambut (tanda panah hitam), kelenjar sebacea (bintang kuning), dan kelenjar keringat (panah merah).

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan pertumbuhan jaringan adneksa kulit setelah diberikan hBM-MSC. Hal ini mengasumsikan bahwa hBM-MSC memberikan pengaruh baik terhadap gambaran mikroskopis pertumbuhan jaringan adneksa. Sesuai dengan teori bahwa hBM-MSC memiliki potensi regeneratif yang luas dalam regenerasi jaringan.¹⁹ Hal ini dikarenakan hBM-MSC terbukti memiliki tingkat proliferasi dan diferensiasi yang tinggi, sehingga menjadi salah satu jenis terapi *stem cell* yang direkomendasikan untuk penyembuhan luka bakar.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Li-Hua Peng, dkk. membuktikan bahwa rekonstruksi kulit yang diobati dengan hBM-MSC menunjukkan karakteristik histologis jaringan adneksa hampir sama dengan kulit tikus normal, hal ini dikaitkan dengan efek proangiogenesis hBM-MSC melalui mekanisme diferensiasi dan/atau sekresi *growth factor* yang dimiliki oleh hBM-MSC.²⁰

Human Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cell memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel yang akan mengeluarkan faktor-faktor yang berguna untuk mempercepat proses penyembuhan. Faktor-faktor tersebut berupa *pro-regenerative cytokines* dan *growth factors* (VEGF, TGF- β dan PDGF) yang dikeluarkan karena efek dari pensinyalan parakrin.²¹ Pensinyalan parakrin hBM-MSC kemungkinan merupakan mekanisme utama untuk mengurangi peradangan, mempromosikan angiogenesis, dan menginduksi migrasi dan proliferasi. Selain dengan pensinyalan parakrin, hBM-MSC juga dapat berdiferensiasi menjadi keratinosit, sel epitel, dan sel endotel kulit.²² Bukti lain menunjukkan bahwa pemberian hBM-MSC pada luka bakar dengan ketebalan penuh dapat menginduksi penebalan epidermis, meningkatkan jumlah serabut saraf dermal, mempercepat serta meningkatkan kualitas penyembuhan luka.²³

Pada luka bakar dengan ketebalan penuh, proses proliferasi diawali dengan pembentukan jaringan, sedangkan pada kondisi hewan model diabetes melitus ditemukan adanya peningkatan sel inflamasi di semua lokasi jaringan kulit yang cedera hingga 36 jam sehingga menghambat memasuki fase proliferasi.²⁴ Studi eksperimental lain juga menunjukkan adanya penurunan jaringan granulasi berupa penurunan kolagen

pada hewan model diabetes melitus sehingga memperpanjang waktu proses penyembuhan luka.²⁵ Namun, Aryan A, dkk. membuktikan bahwa pemberian hBM-MSC pada tikus luka bakar dapat meningkatkan pembentukan jaringan granulasi dengan akumulasi serat kolagen sehingga dapat mempercepat re-epitelisasi.²⁶ Hasil penelitian lain juga mendukung hewan percobaan yang diberikan hBM-MSC eksogen dengan cara topikal dan/atau injeksi subkutan ke dalam luka dengan ketebalan penuh pada hewan normal atau diabetes dapat mempercepat penyembuhan luka terkait dengan peningkatan angiogenesis dan re-epitelisasi, dan menurunkan peradangan pada luka.²⁷ Jadi, kondisi diabetes melitus diasumsikan tidak mengganggu kerja hBM-MSC dalam penyembuhan luka.

Penelitian ini menunjukkan pertumbuhan jaringan adneksa sudah mulai terlihat hari ke-3 dan meningkat hingga hari ke-7. Pada kondisi luka dengan ketebalan penuh, jaringan kulit yang rusak hingga jauh kedalam tonjolan folikel rambut di dermis sehingga hilangnya jaringan adneksa, hal ini menyebabkan re-epitelisasi tidak dapat meregenerasi jaringan adneksa tanpa perawatan eksternal.²⁸ Perawatan eksternal berupa hBM-MSC yang dapat meningkatkan pertumbuhan folikel rambut dengan mengaktifkan pensinyalan Wnt/ β -catenin melalui efek parakrin.²⁹ Pensinyalan Wnt/ β -catenin dapat menginduksi folikel rambut memasuki fase anagen.³⁰ Wnt/ β -catenin juga bekerja dengan cara mempengaruhi proliferasi epidermis *stem cell*, migrasi sel epitel, dan diferensiasi menjadi keratinosit.¹⁴ Sel-sel progenitor keratinosit yang terdapat pada tonjolan folikel rambut akan berdiferensiasi menjadi kelenjar sebacea dan kelenjar keringat.³¹ Pertumbuhan jaringan adneksa merupakan salah satu target yang efektif sebagai metode untuk menilai penyembuhan kulit. Jaringan yang kaya pertumbuhan folikel rambut sembuh lebih cepat dibandingkan jaringan tanpa folikel rambut.³²

Proses penyembuhan normal tidak dapat terjadi pada luka yang dalam dimana area yang terkena terlalu besar untuk re-epitelisasi berlangsung cukup cepat. Ini bahkan lebih bermasalah jika lapisan epidermis dan dermis telah hancur seperti pada kondisi penelitian ini.³³ Pada kondisi luka dengan ketebalan penuh, proses re-epitelisasi terjadi setelah pembentukan

jaringan granulasi yang bertujuan untuk memberikan oksigen dan nutrisi selama proses penyembuhan, berbeda dengan luka ketebalan parsial yang dapat sembuh dengan proses re-epitelisasi dari sisa jaringan adneksa yang masih tertinggal dan keratinosit.³⁴ Hal ini dikarenakan Pada luka ketebalan penuh keratinosit berada jauh dibawah lapisan dermis yang rusak dan jaringan adneksa sudah tidak ada yang tertinggal.^{35,36} Oleh karena itu, hBM-MSC berinteraksi dengan keratinosit yang terdapat di dasar luka, melalui efek parakrin akan berdiferensiasi menjadi keratinosit yang berguna untuk mempercepat re-epitelisasi.²⁰ Oleh karena itu, lapisan epidermis pada penelitian ini semakin menebal dari hari ke-7 hingga ke-14, namun hari ke-3 terlihat masih berupa keropeng. Hal itu dikarenakan komponen utama pembentuk epidermis berupa adanya keratinosit dari pertumbuhan jaringan adneksa yang bermigrasi di bidang antara jaringan yang rusak dan jaringan yang utuh.³⁷ Jadi, kemungkinan hari ke-3 keratinosit belum bermigrasi ke lapisan atas.

Hasil perhitungan rata-rata diameter pertumbuhan jaringan adneksa terlihat semakin berkurang dari hari ke-3 sampai hari ke-14 pada kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan, rata-rata diameter pertumbuhan jaringan adneksa terbesar terjadi pada hari ke-7, kemudian kembali menurun pada hari ke-14. Sama halnya dengan penelitian terhadap efek plasma pada diameter folikel rambut, pada hari ke-15 terjadi peningkatan diameter folikel rambut dibandingkan sebelum diberikan perawatan dan diameter kembali menurun pada hari ke-42. Hal ini dikaitkan dengan adanya efek potensial ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) atau mungkin yang lain, namun hal ini tidak diketahui pasti bagaimana mekanisme molekuler dan seluler yang terjadi terjadi pada sel punca tonjolan folikel rambut atau pada sel papilla dermal (DP).³⁸

Dari hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pertumbuhan jaringan adneksa antara kelompok yang diberikan hBM-MSC dan tidak diberikan hBM-MSC. Hal ini dikarenakan regenerasi jaringan adneksa membutuhkan beberapa faktor, yaitu *stem cell*, matriks ekstraselular, faktor bioaktif, dan *growth factor*.¹⁵ Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ying Xia, dkk. menemukan bahwa meskipun hBM-MSC

telah disetujui sebagai terapi untuk penyembuhan luka, namun hBM-MSC memiliki sedikit efek untuk regenerasi folikel rambut.³² Penelitian lain juga menunjukkan bahwa hBM-MSC memiliki prospek aplikasi yang bagus dalam perbaikan kulit, namun kinerja hBM-MSC saja dalam regenerasi folikel rambut tidak memuaskan.³⁹ Oleh karena itu Ying Xia dkk. juga melakukan penelitian lain dengan menggabungkan perancah kolagen-kitosan, *epidermal growth factor*, dan hBM-MSC yang menunjukkan hasil bahwa tidak hanya mempercepat penyembuhan luka kulit tetapi juga mempercepat regenerasi folikel rambut.²³

Regenerasi folikel rambut membutuhkan berbagai jenis sel yang berbeda dan lingkungan eksternal yang sesuai untuk diferensiasi hBM-MSC. Ketika kulit terluka, lingkungan fisiologis dibawah kulit menjadi terganggu sehingga menyebabkan terhambatnya migrasi hBM-MSC ke lokasi cedera. Ini mungkin bisa menjadi alasan mengapa transplantasi hBM-MSC gagal meregenerasi folikel rambut atau kelenjar sebacea karena hBM-MSC harus bermigrasi ke lokasi cedera terlebih dahulu, setelah itu mengeluarkan zat aktif biologis seperti sitokin dan *growth factor* yang berperan penting dalam penyembuhan luka.²³ Oleh karena itu, dibutuhkan juga matriks ekstraselular atau *scaffold biomaterial* yang berfungsi untuk menyediakan lingkungan yang sesuai untuk diferensiasi hBM-MSC.¹⁵

Keterbatasan pada penelitian ini adalah ada beberapa metode yang digunakan untuk menilai pertumbuhan jaringan adneksa, metode penelitian kali ini merupakan hanya salah satu dari metode tersebut.

Simpulan

Terdapat pengaruh pemberian *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap pertumbuhan jaringan adneksa kulit (folikel rambut, kelenjar sebacea, dan kelenjar keringat) pada kulit tikus luka bakar diabetes melitus, tetapi tidak signifikan secara statistik.

Ucapan Terima Kasih

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

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana luka bakar. Jakarta: Depkes RI. 2019. p. 5–24
2. Sminkey L. World report on child injury prevention. *Inj Prev*. 2008;14(1):69. doi: 10.1136/ip.2007.018143
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan nasional riset kesehatan dasar. Kementerian Kesehatan RI. 2018. p. 249–64.
4. Jong W. Luka bakar. Buku ajar bedah. Edisi 2. Jakarta: EGC; Vol. 2. 2005. 113–120 p.
5. Setiawan R, Rohmani A, Kurniati ID, Ratnaningrum K, Basuki R, Prasetyo B. Luka bakar. Sistem muskuloskeletal. Semarang: Unimus Press; Buku ajar ilmu bedah. 2015. 25–29 p.
6. Jong W de, Sjamsuhidajat R. Buku ajar ilmu bedah sjamsuhidajat-de Jong. Edisi 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2017.
7. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49(1):35–43. doi: 10.1159/000339613.
8. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jan 5;5(1):a023267. doi: 10.1101/cshperspect.a023267.
9. Anggraeni D, Airin CM, Raharjo S. The effectiveness of ethanol extract of binahong leaves on diabetic wound healing. *J Kedokt Hewan - Indones J Vet Sci*. 2017;11(4):146–52.
10. Singh M, Nuutila K, Collins KC, Huang A. Evolution of skin grafting for treatment of burns: Reverdin pinch grafting to Tanner mesh grafting and beyond. *Burns*. 2017;43(6):1149–54. doi: 10.1016/j.burns.2017.01.015.
11. Fedik Abdul Rantam P. Stem cell 2: Mesenchymal, hematopoietik, dan model aplikasi. Surabaya: Airlangga University Press (AUP); 2014. 1–28 p.
12. Sierra-Sánchez Á, Montero-Vilchez T, Quiñones-Vico MI, Sanchez-Diaz M, Arias-Santiago S. Current advanced therapies based on human mesenchymal stem cells for skin diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9: 643125. doi: 10.3389/fcell.2021.643125.
13. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2009;106(6):984–91. doi: 10.1002/jcb.22091.
14. Kareem NA, Aijaz A, Jeschke MG. Stem cell therapy for burns: Story so far. *Biol Targets Ther*. 2021;15:379–97. doi: 10.2147/BTT.S259124
15. Weng T, Wu P, Zhang W, Zheng Y, Li Q, Jin R, et al. Regeneration of skin appendages and nerves: Current status and further challenges. *J Transl Med*. 2020;18(1):1–17. doi: 10.1186/s12967-020-02248-5.
16. Stone R, Natesan S, Kowalczewski CJ, Mangum LH, Clay NE, Clohessy RM, et al. Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. *Front Pharmacol*. 2018;9:672. doi: 10.3389/fphar.2018.00672
17. Wu XJ, Zhu JW, Jing J, Xue D, Liu H, Zheng M, et al. VEGF165 modulates proliferation, adhesion, migration and differentiation of cultured human outer root sheath cells from central hair follicle epithelium through VEGFR-2 activation in vitro. *J Dermatol Sci*. 2014;73(2):152–60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.10.002.

18. Revilla G. Pengaruh bone marrow mesenchymal stem cells terhadap sekresi VEGF pada penyembuhan luka bakar tikus. *J Kesehat Andalas*. 2017;6(3):702. doi: 10.25077/jka.v6i3.761
19. Huang S, Lu G, Wu Y, Jirigala E, Xu Y, Ma K, et al. Mesenchymal stem cells delivered in a microsphere-based engineered skin contribute to cutaneous wound healing and sweat gland repair. *J Dermatol Sci*. 2012;66(1):29–36. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.02.002.
20. Peng LH, Mao ZY, Qi XT, Chen X, Li N, Tabata Y, et al. Transplantation of bone-marrow-derived mesenchymal and epidermal stem cells contribute to wound healing with different regenerative features. *Cell Tissue Res*. 2013;352(3):573–83. doi: 10.1007/s00441-013-1609-7.
21. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):1–8. doi: 10.1186/s13287-016-0303-6
22. Wan J, Xia L, Liang W, Liu Y, Cai Q. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes delayed wound healing in diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/647107
23. Xia Y, You XE, Chen H, Yan YJ, He YC, Ding SZ. Epidermal growth factor promotes mesenchymal stem cell-mediated wound healing and hair follicle regeneration. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(7):7390–400.
24. Tian M, Qing C, Niu Y, Dong J, Cao X, Song F, et al. The relationship between Inflammation and impaired wound healing in a diabetic rat burn model. *J Burn Care Res*. 2016;37(2):115–24. doi: 10.1097/BCR.0000000000000171.
25. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 SUPPL.):1–32. doi: 10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9.
26. Aryan A, Bayat M, Bonakdar S, Taheri S, Haghparast N, Bagheri M, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell conditioned medium promotes wound healing in deep second-degree burns in male Rats. *Cells Tissues Organs*. 2019;206(6):317–29. doi: 10.1159/000501651.
27. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H. Mesenchymal Stem Cells Are Recruited into Wounded Skin and Contribute to Wound Repair by Transdifferentiation into Multiple Skin Cell Type. *J Immunol*. 2008;180(4):2581–7. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2581.
28. Martin P. Wound healing - Aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997;276(5309):75–81.
29. Zuo R, Liu M, Wang Y, Li J, Wang W, Wu J, et al. BM-MSC-derived exosomes alleviate radiation-induced bone loss by restoring the function of recipient BM-MSCs and activating Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):30. doi: 10.1186/s13287-018-1121-9.
30. Ji S, Zhu Z, Sun X, Fu X. Functional hair follicle regeneration: an updated review. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):66. doi: 10.1038/s41392-020-00441-y.
31. Panteleyev AA, Rosenbach T, Paus R, Christiano AM. The bulge is the source of cellular renewal in the sebaceous gland of mouse skin. *Arch Dermatol Res*. 2000; 292(11): 573–6. doi: 10.1007/s004030000182.
32. Xia Y, Chen J, Ding J, Zhang J, Chen H. IGF1- And BM-MSC-incorporating collagen-chitosan scaffolds promote wound healing and hair follicle regeneration. *Am J Transl Res*. 2020;12(10):6264–76.
33. Auger FA, Lacroix D, Germain L. Skin substitutes and wound healing. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(2):94–102. doi: 10.1159/000178868.
34. Eggleston RB. Equine wound management: Bandages, casts, and external support. *Vet Clin North Am - Equine Pract*. 2018;34(3):557–74. doi: 10.1016/j.cveq.2018.07.010.
35. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J Cell Commun Signal*. 2016;10(2):103–20. doi: 10.1007/s12079-016-0330-1.
36. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdakovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):1–16. doi: 10.1186/s13287-019-1203-3
37. Rittié L, Farr EA, Orringer JS, Voorhees JJ, Fisher GJ. Reduced cell cohesiveness of outgrowths from eccrine sweat glands delays wound closure in elderly skin. *Aging Cell*. 2016;15(5):842–52. doi: 10.1111/acer.12493.
38. Babossalam S, Abdollahimajd F, Aghighi M, Mahdikia H, Dilmaghanian A, Toossi P, et al. The effect of nitrogen plasma on the skin and hair follicles: a possible promising future for the treatment of alopecia. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(5):361–71. doi: 10.1007/s00403-019-02020-w.
39. Motegi S, Ichiro, Ishikawa O. Mesenchymal stem cells: The roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth. *J Dermatol Sci*. 2017;86(2):83–9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.005.