



Artikel Penelitian

Efek *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* Terhadap Deposisi Kolagen Pada Kulit Tikus Luka Bakar *Full Thickness* Diabetes Melitus

Resti Karunia Aljassri¹, Gusti Revilla², Muhammad Zulfadli Syahrul³, Eti Yerizel⁴, Deddy Saputra⁵, Tofrizal⁶

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

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

³ Departemen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

⁴ Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

⁵ Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

⁶ Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Kulit berfungsi sebagai pelindung tubuh manusia dan rentan mengalami kerusakan, salah satunya luka bakar. Luka bakar disebabkan oleh trauma panas atau dingin yang memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Diabetes melitus dapat menghambat penyembuhan luka bakar dengan memperpanjang inflamasi, mengganggu proses re-epitelisasi, sintesis, dan proliferasi fibroblas. *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (hBM-MSCs)* dapat mempercepat penyembuhan luka bakar pada kulit.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek *hBM-MSCs* terhadap deposisi kolagen pada penyembuhan luka bakar dengan diabetes melitus.

Metode: Penelitian ini dilakukan secara *post-test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 30 blok parafin yang berisikan jaringan kulit luka bakar *full thickness* tikus diabetes melitus yang diterminasi pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14. Terdiri dari kelompok kontrol dan perlakuan. Jaringan kulit dibuatkan preparat histologis dengan pewarnaan *Picro Sirius Red* untuk menilai deposisi kolagen. Data dianalisis menggunakan uji *T-Independent*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terjadi peningkatan deposisi kolagen pada kulit tikus luka bakar *full thickness* diabetes melitus setelah diberikan *hBM-MSCs*. Analisis statistik deposisi kolagen pada hari ke-3 dan ke-7 tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan, sedangkan hari ke-14 terlihat peningkatan yang signifikan.

Kesimpulan: *hBM-MSCs* berpotensi meningkatkan deposisi kolagen pada kulit luka bakar tikus diabetes melitus.

Kata kunci: Kolagen, diabetes melitus, fibroblas, *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*, luka bakar.

Abstract

Background: The skin protects the human body and is susceptible to damage, such as burns. Burns are caused by heat or cold trauma and have a high risk of morbidity and mortality. Diabetes mellitus inhibit burn wound healing with prolongs inflammation and interferes with the re-epithelialization synthesis, and proliferation of fibroblasts. *Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (hBM-MSCs)* can accelerate burns healing of the skin.

Objective: This study aims to determine the effect of *hBM-MSCs* on collagen deposition in burn wound healing with diabetes mellitus.

Methods: This research was conducted using a *post-test only control group design*. This research uses 30 paraffin blocks containing full thickness burn skin tissue of diabetes mellitus rats and consisting of control and treatment groups. The skin tissue was terminated on the 3rd, 7th, and 14th day, then histological preparations were made with *Picro Sirius Red* staining to assess collagen deposition. Data were analyzed using the *T-Independent* test.

Results: The results showed an increase of collagen deposition in the burned skin of rats with diabetes mellitus after being given *hBM-MSCs*. Statistical analysis of collagen deposition on days 3 and 7 did not show a significant increase, while day 14 showed a significant increase.

Conclusion: This study concludes that *hBM-MSC* have the potential to improve collagen deposition in the burned skin of diabetes mellitus rats.

Keywords: Burns, collagen, diabetes mellitus, fibroblast, *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells berpotensi sebagai terapi regeneratif dalam penyembuhan luka bakar.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Penelitian dilakukan pada tikus luka bakar full thickness diabetes melitus yang jaringan kulitnya diterminasi pada hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-14.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285274757185

E-mail: restialjassri31@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: February 20th, 2024

Revised: December 9th, 2024

Available online: March 29th, 2025

Pendahuluan

Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia, biasanya sekitar 15-20% dari berat tubuh.¹ Kulit berkontak secara langsung dengan lingkungan luar sehingga lebih rentan mengalami kerusakan, salah satunya luka bakar.² Luka bakar adalah kerusakan pada kulit akibat trauma panas atau dingin. Penyebabnya air panas, api, listrik, bahan kimia, radiasi, dan trauma dingin. Luka bakar merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang mempunyai risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi.³

Menurut *World Health Organization (WHO)* angka kejadian luka bakar tertinggi terjadi pada wanita di Asia Tenggara, 27% dari angka keseluruhan global yang meninggal dunia dan hampir 70% diantaranya wanita.³ WHO memperkirakan 11 juta luka bakar terjadi setiap tahun di dunia, terhitung sekitar 180.000 kematian setiap tahunnya.⁴ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, prevalensi kasus cedera akibat luka bakar sebesar 1,3% dan Sumatera Barat merupakan provinsi ketiga tertinggi prevalensi luka bakar.⁵ Pada tahun 2016-2017 terdapat sebanyak 150 kasus luka bakar di Departemen Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang.⁶

Proses penyembuhan luka bakar yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling.⁷ Segera setelah cedera, terjadi vasokonstriksi dan diikuti vasodilatasi. Pada fase inflamasi, terjadi pelepasan sitokin dan *growth factor*. Pada fase proliferasi terjadi fibroplasia, angiogenesis, sintesis matriks ekstraseluler, dan re-epitelisasi. Fibroblas mulai menyimpan kolagen dan *Extracellular Matrix (ECM)* lain untuk memperkuat dasar luka.⁷ Pada fase remodeling terjadi penggantian jaringan granulasi.⁸

fibroblas adalah sel sangat penting dalam penyembuhan luka bakar karena perannya dalam memproduksi komponen matriks ekstraseluler, salah satunya kolagen.² Kolagen memberikan kekuatan dan fleksibilitas pada kulit. Kolagen menyumbang 70-80% dari berat kering dermis. Pada lapisan dermis kolagen utama yaitu kolagen

tipe I sebanyak 77-85% dan tipe III sebanyak 15-22%.⁹

Diabetes melitus (DM) dapat menghambat penyembuhan luka bakar. DM adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang berkepanjangan. Hiperglikemia mengganggu proses penyembuhan luka yaitu sintesis protein, migrasi, dan proliferasi keratinosit dan fibroblas.¹⁰ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa tikus yang dikondisikan hiperglikemia memiliki rerata jumlah fibroblas yang sedikit. Hal ini disebabkan karena hiperglikemia meningkatkan *reactive oxygen species (ROS)* sehingga menurunkan faktor pertumbuhan yang menyebabkan penurunan produksi sel fibroblas.¹¹

Tatalaksana awal luka bakar menerapkan prinsip *primary survey (airway, breathing, circulation, disability, dan exposure)*, *first aid (fluids, analgesia, test, tube)*, dan *secondary survey*.¹² Selanjutnya tatalaksana kebutuhan cairan, nutrisi, perawatan luka, kontrol infeksi, dan rehabilitasi.³ Luka bakar memerlukan penanganan yang tepat untuk mempercepat penyembuhan luka.⁸ Selama beberapa dekade terakhir, pengobatan luka bakar telah berkembang secara signifikan melalui berbagai penelitian. Diantaranya *dressings, skin grafting, dan cell therapy*.¹³ Salah satu uji klinis yang berlangsung dalam pengobatan luka bakar adalah penggunaan *stem cells* karena potensi yang menjanjikan untuk mengatasi berbagai penyakit.¹⁴ Beberapa tahun terakhir, penggunaan *stem cells* telah menarik banyak minat untuk pengobatan potensial luka bakar, spesifik untuk angiogenesis, proliferasi sel, dan mempercepat sintesis ECM.¹⁵

Mesenchymal stem cells (MSCs) adalah sel multipoten yang memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. *MSCs* berperan pada angiogenesis, migrasi, dan proliferasi yang mempercepat proses penyembuhan luka.⁸ Pada fase proliferasi, *MSCs* akan menstimulasi fibroblas untuk meningkatkan sekresi protein *ECM*, salah satunya kolagen.¹⁶ Melalui mekanisme parakrin, pemberian *stem cells* akan mensekresikan sitokin dan *growth factor*

yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan meningkatkan angiogenesis, stimulasi migrasi fibroblas, dan produksi kolagen.¹⁷

Penelitian Doaa dkk. menyatakan bahwa pemberian *allogenic Bone Marrow Mesenchymal Cells (BM-MSCs)* dapat meningkatkan respons penyembuhan luka bakar yang melibatkan angiogenesis dan dan respons inflamasi.¹⁷ Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian *allogenic BM-MSCs* pada luka bakar tikus dapat meningkatkan ketebalan serat kolagen. Hasil penelitian tersebut menunjukkan rerata ketebalan kolagen kelompok perlakuan sebesar 0,977 μm , dua kali lipat dibandingkan kelompok kontrol sebesar 0,475 μm .¹⁸ Penelitian sebelumnya meneliti tentang pengaruh *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (hBM-MSCs)* terhadap jaringan granulasi pada penyembuhan kulit luka bakar tikus diabetes melitus. Penelitian menyatakan bahwa terdapat pengaruh signifikan pemberian *hBM-MSCs* terhadap pembentukan fibroblas. Terlihat dengan adanya peningkatan fibroblas pada kelompok perlakuan.¹⁹

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efek pemberian *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (hBM-MSCs)* terhadap deposisi kolagen pada kulit tikus luka bakar *full thickness* diabetes melitus.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, menggunakan desain *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Populasi yang digunakan adalah blok parafin berisikan jaringan kulit tikus luka bakar *full thickness* diabetes melitus. Blok parafin terdiri dari kelompok kontrol yang diberikan injeksi NaCl dan perlakuan yang diberikan injeksi *hBM-MSCs* dengan dosis 2×10^6 sel. Jaringan kulit tikus diterminasi pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14. Blok parafin didapatkan dari penelitian sebelumnya oleh Revilla dkk mengenai *human Mesenchymal Stem Cell Promotes burn wound healing by inducing FGF and VEGF in Diabetic Rat*.²⁰ Sampel yang digunakan yaitu blok parafin dengan kondisi yang baik. Besar sampel berdasarkan kriteria WHO dengan jumlah sampel tiap kelompok 5 tikus, sehingga total sampel sebanyak 30 blok parafin.²¹

Jaringan kulit tikus dibuatkan sediaan histopatologis dilanjutkan dengan pewarnaan

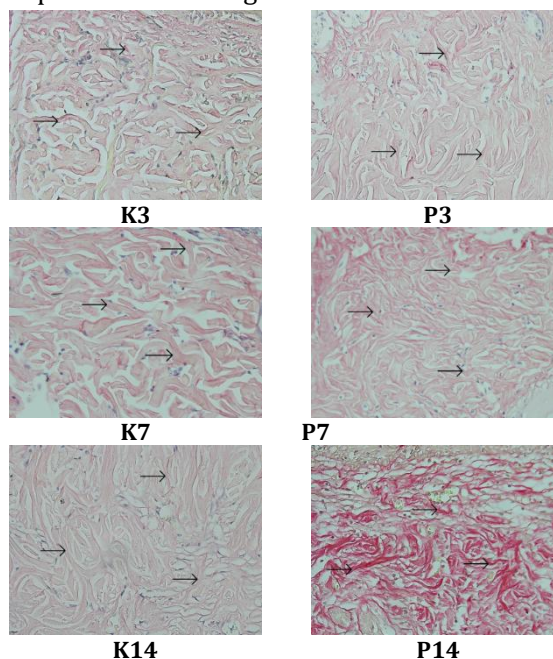
picro sirius Red. Sediaan diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x pada tiga pandang setiap preparat.⁹

Hasil pengamatan berupa gambaran mikroskopis deposisi kolagen pada daerah jaringan granulasi dengan menghitung deposisi kolagen berdasarkan *persentase area* menggunakan metode analisis cepat digital. Dari hasil pengamatan didapatkan data berupa rerata deposisi kolagen pada kulit tikus (dalam %). Data dianalisis secara statistik menggunakan perangkat aplikasi komputer analisis data. Data dilakukan uji normalitas *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas *Levenne test*. Data hasil penelitian dianalisis uji bivariat menggunakan uji statistik *T-independent test* dengan taraf signifikan 0,05 ($p = 0,05$) untuk melihat efek pemberian *hBM-MSCs* terhadap deposisi kolagen.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor etik 527/UN.16.2/KEP-FK/2023.

Hasil

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai efek *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terhadap deposisi kolagen pada kulit tikus luka bakar *full thickness* diabetes melitus, didapatkan hasil sebagai berikut:



Gambar 1 Gambaran mikroskopis deposisi kolagen pada kulit tikus luka bakar DM kelompok kontrol hari ke-3 (K3), hari ke-7 (K7), dan hari ke-14 (K14). Kelompok perlakuan hari ke-3 (P3), hari ke-7 (P7), dan hari ke-14 (P14). Perbesaran 400x. Pewarnaan Picro Sirius Red. Kolagen (panah hitam).

Pada gambar 1 terlihat peningkatan deposisi kolagen kulit tikus luka bakar pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14, baik kelompok kontrol maupun perlakuan. Deposisi kolagen meningkat pada kelompok yang diberikan *hBM-MSCs* dibandingkan kelompok yang tidak diberikan *hBM-MSCs* pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14. Deposisi kolagen paling besar terlihat pada hari ke-14 kelompok yang diberikan *hBM-MSCs*, terlihat densitas kolagen yang meningkat. Pada hari ke-3 dan hari ke-7 terlihat masih ditemukan sel-sel radang.

Tabel 1 Rata- Rata Deposisi Kolagen pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan (dalam %) serta Hasil Uji T-independent

Hari	Rata-rata deposisi kolagen		p
	Kontrol (NaCl)	Perlakuan (hBM-MSc)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Hari ke-3	22,88 ± 4,36	27,47 ± 3,53	0,105
Hari ke-7	24,43 ± 8,09	30,97 ± 8,33	0,244
Hari ke-14	27,68 ± 7,62	40,53 ± 9,72	0,048

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rerata deposisi kolagen pada kelompok yang diberikan perlakuan mulai hari ke-3 hingga hari ke-14. Data dilakukan uji normalitas *Shapiro-wilk* didapatkan $p > 0,05$ data terdistribusi normal. Uji homogenitas *Levenne test* didapatkan $p > 0,05$ menunjukkan data memiliki varians yang sama (homogen). Selanjutnya dilakukan uji *T-Independent*.

Hasil rerata deposisi kolagen hari ke-3 pada kelompok kontrol memiliki rata-rata 22,88 dan kelompok perlakuan 27,47 secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,105$). Pengamatan hari ke-7 menunjukkan rata-rata deposisi kolagen pada kelompok kontrol 24,43 dan kelompok perlakuan 30,97 secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,244$). Sedangkan pada pengamatan hari ke-14 menunjukkan rata-rata deposisi kolagen pada kelompok kontrol 27,68 dan kelompok perlakuan 40,53 secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,048$).

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan deposisi kolagen pada kulit tikus luka bakar diabetes melitus setelah diberikan *hBM-MSCs*. Peningkatan deposisi kolagen tersebut ditunjukkan dalam tabel hasil penelitian bahwa terjadi peningkatan rata-rata deposisi kolagen

pada kelompok tikus yang diberikan *hBM-MSCs* dibandingkan kelompok tikus yang tidak diberikan *hBM-MSCs*. Peningkatan deposisi kolagen tersebut menunjukkan bahwa *hBM-MSCs* memberikan pengaruh yang baik terhadap gambaran mikroskopis kolagen.

Pada hari ke-3 dan hari ke-7 deposisi kolagen pada kulit tikus luka bakar yang diberikan *hBM-MSCs* secara angka mengalami peningkatan, namun perbedaan tidak signifikan. Peningkatan deposisi kolagen yang tidak signifikan terjadi karena proses inflamasi yang masih berlangsung. Proses inflamasi yang masih berlangsung dapat menghambat pembentukan jaringan granulasi, salah satunya kolagen. Pada penelitian ditemukan bahwa hari ke-3 dan hari ke-7 terdapat adanya sel radang yang menunjukkan inflamasi masih berlangsung. Inflamasi yang masih berlangsung kemungkinan disebabkan oleh kondisi tikus diabetes melitus. Durasi fase inflamasi pada diabetes melitus berlangsung lama saat penyembuhan luka bakar. Pada diabetes, makrofag menghasilkan sitokin proinflamasi yang berlebihan.²² Penelitian Tian, dkk menunjukkan bahwa terjadi peningkatan faktor inflamasi dalam 36 jam pertama pada kelompok tikus luka bakar dengan diabetes dibandingkan yang tidak diabetes.²³

Penelitian sebelumnya mengenai pengaruh pemberian *hBM-MSCs* terhadap jaringan granulasi pada kulit luka bakar tikus diabetes melitus, menunjukkan bahwa terdapat peningkatan signifikan jumlah fibroblas pada kelompok yang diberikan *hBM-MSCs* dibandingkan kelompok kontrol. Diabetes melitus juga mengganggu pembentukan jaringan granulasi karena berkurangnya proliferasi fibroblas yang berdampak pada penurunan deposisi kolagen. Penelitian yang dilakukan *Maharlooei, dkk* menunjukkan bahwa pemberian *MSCs* meningkatkan deposisi kolagen, tetapi tidak signifikan terhadap penyembuhan luka pada tikus diabetes.²⁴ Penelitian yang dilakukan *Fridoni, dkk* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan fibroblas dan angiogenesis setelah pemberian *hBM-MSc* pada luka *full-thickness* tikus diabetes. Pemberian *MSCs* menekan respons inflamasi dengan meningkatkan regulasi sitokin anti-inflamasi dan mengurangi sitokin pro-inflamasi.²⁵

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *hBM-MSCs* terjadi peningkatan deposisi kolagen yang signifikan hari ke-14 pada kelompok tikus

luka bakar dengan diabetes melitus. *hBM-MSCs* memiliki kemampuan berdiferensiasi dan mengeluarkan faktor berupa *pro-regenerative cytokines* dan *growth factor* seperti *PDGF*, *TGF- β* dan *VEGF* yang meregulasi respons inflamasi, mendorong proliferasi sel, angiogenesis, dan pembentukan kolagen melalui mekanisme parakrin.^{19,26} *TGF- β* dan *PDGF* menstimulasi fibroblas untuk sintesis kolagen.²⁷ Fibroblas bermigrasi ke dasar luka, mulai sintesis dan mendepositkan kolagen serta beberapa ECM lainnya yang diperlukan untuk membentuk jaringan granulasi.²⁸

Pemberian *hBM-MSCs* meningkatkan proses proliferasi dan migrasi fibroblas pada fase proliferasi. Fibroblas memproduksi matriks ekstraseluler yang mengisi kavitas luka dan menyiapkan landasan untuk migrasi keratinosit dalam proses re-epitelisasi.²⁹ *Mesenchymal Stem Cells* mendorong fibroblas untuk sintesis matriks ekstraseluler, salah satunya kolagen sehingga mempercepat terjadinya penyembuhan luka bakar.³⁰

Penelitian Aryan, dkk. menunjukkan bahwa pemberian *hBM-MSCs* meningkatkan sintesis kolagen pada luka bakar tikus. Stem sel meningkatkan proliferasi fibroblas dan meningkatkan akumulasi serat kolagen sehingga mempercepat penyembuhan luka bakar.³¹ Penelitian Imbarak dkk, menunjukkan bahwa pemberian *BM-MSCs* secara signifikan meningkatkan deposisi kolagen kulit luka bakar tikus pada hari ke-14 dan hari ke-21.³² Sintesis kolagen dan deposisinya penting dalam penyembuhan luka.³³ Penelitian yang dilakukan Clover, dkk menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kolagen pada kulit luka bakar yang diberikan *MSCs* pada hari ke-14.³⁴ Penelitian yang dilakukan Kusindarta, dkk. menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kolagen dengan pemberian *hMSCs* pada luka. Peningkatan deposisi kolagen ini menunjukkan bahwa pemberian *hBM-MSCs* mendorong proliferasi fibroblas mengakibatkan akumulasi kolagen yang lebih besar. *MSCs* meningkatkan ekspresi *bFGF* sehingga terjadi peningkatan proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen.³⁵

Peningkatan deposisi kolagen juga mungkin disebabkan karena kemampuan diferensiasi *MSCs* menjadi fibroblas dermal dan berperan langsung dalam penyembuhan luka.^{25,36} *MSCs* dapat berdiferensiasi menjadi *mesodermal cell lineage*

seperti fibroblas.³⁷ Stem sel berakumulasi di sekitar luka dan lingkungan mikro (termasuk sitokin dan *growth factor*) mempengaruhi *MSCs* sehingga terjadi diferensiasi.^{38,39} *hBM-MSCs* potensial digunakan sebagai terapi regeneratif dalam penatalaksanaan luka bakar.⁴⁰ Keterbatasan pada penelitian berupa kurangnya waktu pengamatan dikarenakan sintesis kolagen pada penyembuhan luka bakar masih berlangsung setelah 14 hari sehingga tidak dapat menilai perbandingan secara menyeluruh.

Simpulan

Terdapat efek *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terhadap peningkatan deposisi kolagen hari ke-3 dan hari ke-7 pada kulit tikus luka bakar diabetes melitus. Terdapat efek *human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* terhadap peningkatan deposisi kolagen yang bermakna pada hari ke-14 pada kulit tikus luka bakar diabetes melitus. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai dasar atau acuan bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek *hBM-MSCs* terhadap deposisi kolagen pada penyembuhan luka bakar diabetes melitus.

Ucapan Terima Kasih

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

Daftar Pustaka

1. Mescher AL. Skin. In: Junqueira's basic Histology : Text & Atlas (15th ed). 15th ed. Bloomington: McGraw-Hill Education; 2019. p. 371-80.
2. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):1-16.
3. Depkes RI. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana luka bakar. Jakarta; 2019.
4. WHO. Burns [Internet]. World Health Organization. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
5. Kemenkes RI. Laporan nasional riset kesehatan dasar. Kementerian Kesehatan RI. 2018. p. 256.
6. Tisya MR. Gambaran kasus luka bakar di bagian bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2016-2017. Skripsi. Universitas Andalas; 2019.
7. Leon-Villalpos J. Handbook of burns volume 1. 2nd ed. Jeschke MG, Kamolz LP, Sjoberg F, Wolf SE, editors. Vol. 1, Springer. Switzerland; 2020. P 1415-1425. doi: 10.1007/978-3-030-18940-2
8. Elloso M, Gauglitz GG. Wound healing and wound care. In: Burn Care and Treatment. 2nd ed. Switzerland: Springer; 2021. p. 67-79.
9. Sangkota R. Pengaruh pemberian ekstrak kulit

- delima secara oral terhadap kadar IL-6, VEGF, dan jumlah kolagen. Skripsi. Universitas Islam Sultan Agung; 2022.
10. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 8;57(10):1072. doi: 10.3390/medicina57101072.
 11. Sudayu AM. Pengaruh pemberian ekstrak rumput laut coklat (*Sargassum duplicatum*) terhadap jumlah fibroblas dalam proses penyembuhan luka pada tikus kondisi hiperglikemia. Universitas Brawijaya; 2016.
 12. The Education Committe of Australia and New Zealand Burn Association LTD. Emergency examination and treatment. In: *Emergency Management for Severe Burns Injury (EMSB)*. 17th ed. Kolegium Ilmu Bedah Indonesia; 2013. p. 15–23.
 13. Khosroshahi AF, Rad JS, Kheirjou R, Ranjesh MR, Rosangar L. Skin burn: review of molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Wounds*. 2019. p. 1–8.
 14. Subowo. *Sel punca*. In: *Biologi Sel*. 6th ed. Jakarta: CV Sagung Seto; 2011. p. 443–68.
 15. Li Y, Xia WD, Van Der Merwe L, Dai WT, Lin C. Efficacy of stem cell therapy for burn wounds: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):1–12. doi: 10.1186/s13287-020-01839-9.
 16. Surowiecka A, Chrapusta A, Klimeczek-Chrapusta M, Korzeniowski T, Drukała J, Strużyna J. Mesenchymal stem cells in burn wound management. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):1–17. doi: 10.3390/ijms232315339.
 17. Abdel-Gawad DRI, Moselhy WA, Ahmed RR, Al-Muzafar HM, Amin KA, Amin MM, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells on histopathological, immunohistochemical, and molecular analysis in second-grade burn model. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):1–16. doi: 10.1186/s13287-021-02365-y.
 18. Revilla G, Darwin E, Yanwirasti, Rantam FA. Effect of allogeneic bone marrow-mesenchymal stem cells (BM-MSCs) to accelerate burn healing of rat on the expression of collagen type I and integrin $\alpha 2\beta 1$. *Pakistan J Biol Sci*. 2016;19(8–9):345–51. doi: 10.3923/pjbs.2016.345.351.
 19. Nurhasanah D. Pengaruh human bone marrow mesenchymal stem cell terhadap penyembuhan luka bakar pada pembentukan jaringan granulasi tikus DM. Skripsi. Universitas Andalas; 2022.
 20. Revilla G, Mulyani H, Yerizel E, Tofrizal. Human Mesenchymal Stem Cell Promotes Burn Wound Healing by Inducing FGF and VEGF in Diabetic Rat. *Pakistan J Biol Sci PJBS*. 2024 Sep;27(10):506–11. doi: 10.3923/pjbs.2024.506.511.
 21. World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine world health organization. Geneva World Health Organization; 2000. 1–74 p.
 22. Dasari N, Jiang A, Skochdopole A, Chung J, Reece EM, Vorstenbosch J, et al. Updates in diabetic wound healing, inflammation, and scarring. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):153–8. doi: 10.1055/s-0041-1731460.
 23. 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):e115–24. doi: 10.1097/BCR.000000000000171.
 24. Maharlooei MK, Bagheri M, Solhjoui Z, Jahromi BM, Akrami M, Rohani L, et al. Adipose tissue derived mesenchymal stem cell (AD-MSC) promotes skin wound healing in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):228–34. doi: 10.1016/j.diabres.2011.04.018.
 25. Kareem NA, Aijaz A, Jeschke MG. Stem cell therapy for burns: Story so far. *Biologics*. 2021;15:379–397. doi: 10.2147/BTT.S259124.
 26. Markiewicz-Gospodarek A, Kozioł M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn wound healing: clinical complications, medical care, treatment, and dressing types: the current state of knowledge for clinical practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3). doi: 10.3390/ijerph19031338.
 27. Ross MH, Pawlina W. Integumentary system. In: *Histology A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology*. 7th ed. China: Wolters Kluwer Health; 2016. p. 488–525.
 28. Moenadajat Y. Fase proliferasi. In: *Penyembuhan Luka Aspek Seluler dan Biomolekuler*. Bagian ket. Departemen Klinik Ilmu Bedah FKUI; 2023. p. 34–56.
 29. Savitri NMA, Kurniawaty E, Warganegara E. Perbedaan epitel dan kolagen pada luka bakar derajat II antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur sprague-dawley. *J Major*. 2019;8(2):181–6.
 30. Wang M, Xu X, Lei X, Tan J, Xie H. Mesenchymal stem cell-based therapy for burn wound healing. *Burn Trauma*. 2021;9.
 31. 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.
 32. Imbarak N, Abdel-Aziz HI, Farghaly LM, Hosny S. Effect of mesenchymal stem cells versus aloe vera on healing of deep second-degree burn. *Stem Cell Investig*. 2021;8:0–3. doi: 10.21037/sci-2020-030.
 33. Babakhani A, Nobakht M, Torodi HP, Dahmardehei M, Hashemi P, Ansari JM, et al. Effects of hair follicle stem cells on partial-thickness burn wound healing and tensile strength. *Iran Biomed J*. 2020;24(2):99–109. doi: 10.29252/ibj.24.2.99.
 34. Clover AJ, Kumar AH, Isakson M, Whelan D, Stocca A, Gleeson BM, Caplice NM. Allogeneic mesenchymal stem cells, but not culture modified monocytes, improve burn wound healing. *Burns*. 2015;41(3):548–57. doi: 10.1016/j.burns.2014.08.009.
 35. Kusindarta DL, Wihadmadyatami H, Fibrianto YH, Sri Nugroho W, Susetya H, Musana DK, et al. Human umbilical mesenchymal stem cells conditioned medium promote primary wound healing regeneration. *Vet World*. 2016;9(6):605–10. doi: 10.14202/vetworld.2016.605-610.
 36. Revilla G. Sel punca mesenkimal dan penyembuhan luka. In: *Buku Monograf Sel Punca Mesenkimal untuk Luka Bakar*. Padang: Andalas University Press; 2019. p. 12–41.
 37. 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.
38. Revilla G. Pengaruh bone marrow mesenchymal stem cells terhadap sekresi VEGF pada penyembuhan luka bakar tikus. *J Kesehat Andalas*. 2018;6(3):702. doi: 10.25077/jka.v6i3.761
 39. 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
 40. Santoso ZA. Peran terapi mesenchymal stem cell (MSC) dalam penatalaksanaan luka bakar: sebuah tinjauan sistematis. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(3):927-33. doi: 10.15562/ism.v12i3.1167