



Review Article: Mekanisme Sel Punca Mesenkimal dalam Manajemen Luka Bakar

Skolastika Faustina Ivana Arief¹, Nur Ayu Virginia Irawati², Putu Ristyaning Ayu Sangging³, Soraya Rahmanisa⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Biokimia, Biomedik, dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Soraya Rahmanisa, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1, Kota Bandar Lampung, Lampung, hp 081328573130, e-mail: sorayarahmanisa1204@gmail.com

Received : 23 October 2024 Accepted : 25 November 2024 Published : 20 December 2024

Abstrak: Kasus luka bakar tetap menjadi tantangan besar dan beban dalam dunia kesehatan karena tingginya angka kesakitan (morbiditas) dan kematian (mortalitas) yang diakibatkannya. Proses penyembuhan luka bakar merupakan rangkaian mekanisme yang kompleks dan menjadi fokus penelitian mendalam untuk meningkatkan hasil, terutama dalam mempercepat waktu pemulihan dan memperbaiki kualitas jaringan parut yang dihasilkan. Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat kemajuan dalam pengobatan regeneratif untuk penyembuhan luka bakar, termasuk penggunaan sel punca dan produk turunan sel punca yang menunjukkan hasil menjanjikan dibandingkan pendekatan pengobatan konvensional. Sel punca telah terbukti tidak hanya mempercepat dan memperbaiki proses penyembuhan luka bakar, tetapi juga mengurangi tingkat peradangan, dengan risiko lebih rendah terhadap pembentukan bekas luka dan fibrosis. Salah satu jenis sel punca yang kini menjadi fokus utama dalam pengembangan adalah *mesenchymal stem cell* (MSC). Berbagai penelitian telah menunjukkan efek terapeutik MSC dalam mengobati berbagai penyakit, termasuk luka bakar. Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran tentang mekanisme MSC pada manajemen luka bakar. Artikel review ini disusun dengan menggunakan metode studi pustaka, yang melibatkan pencarian berbagai literatur seperti artikel dan jurnal, baik dari sumber nasional maupun internasional.

Kata kunci: sel punca mesenkimal, mekanisme penyembuhan luka, luka bakar

Abstract: Burn cases remain a significant challenge and burden in the healthcare field due to the high rates of morbidity and mortality they cause. The healing process for burns involves a complex series of mechanisms and has become a focus of extensive research aimed at improving outcomes, particularly by accelerating recovery time and enhancing the quality of scar tissue formed. In recent years, advances in regenerative medicine for burn healing have emerged, including the use of stem cells and stem cell-derived products, which have shown promising results compared to conventional treatment approaches. Stem cells have been proven not only to accelerate and enhance the healing process but also to reduce inflammation, with lower risks of scar formation and fibrosis. One type of stem cell currently at the forefront of development is *mesenchymal stem cells* (MSC). Numerous studies have highlighted the therapeutic potential of MSCs in treating various conditions, including burn injuries. This article aims to provide an overview of the mechanisms of MSCs in burn management. The review was prepared using a

literature study method, involving the collection of various articles and journals from national and international sources.

Key words: *mesenchymal stem cells, wound healing management, burn wound*

DOI : <https://doi.org/10.23960/jka.v11i2.pp40-46>

Pendahuluan

Masalah luka bakar yang disebabkan oleh cedera yang disengaja sangatlah signifikan, dan masih sulit untuk menemukan pengobatan yang efektif. Tingkat keparahan luka bakar dapat bervariasi dan disebabkan oleh beberapa sumber seperti suhu panas, paparan bahan kimia, aliran listrik, paparan radiasi, serta gesekan.¹ Kasus luka bakar tetap menjadi tantangan besar dan beban dalam dunia kesehatan karena tingginya angka kesakitan (morbiditas) dan kematian (mortalitas) yang diakibatkannya. Dampak morbiditas akibat luka bakar sangat berpengaruh terhadap kemampuan individu dalam menjalani aktivitas sehari-hari. Hal ini sering mengakibatkan ketergantungan pada bantuan orang lain, hilangnya pekerjaan, serta ketidakpastian dalam perencanaan kehidupan di masa depan.^{2,3}

Menurut *World Health Organization* (WHO), jumlah kematian yang disebabkan oleh luka bakar diperkirakan mencapai sekitar 265.000 setiap tahun.³ Meskipun cedera akibat luka bakar menurun di negara-negara berpendapatan tinggi, angkanya masih tinggi di daerah berpendapatan rendah dan menengah dengan 90% luka bakar terjadi di daerah-daerah ini.⁴

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat kemajuan dalam pengobatan regeneratif untuk penyembuhan luka bakar, termasuk penggunaan sel punca dan produk turunan sel punca yang menunjukkan hasil menjanjikan dibandingkan pendekatan pengobatan konvensional.⁴ Sel punca adalah sel yang belum berkembang menjadi sel khusus dan memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel yang diperlukan

sesuai dengan kebutuhan tubuh.⁵ Sel punca dapat berasal dari embrio atau dewasa, tergantung pada jenis jaringan tempat sel punca tersebut berasal. Sel punca embrio berasal dari jaringan embrio atau sel germinal pada orang dewasa. Di sisi lain, sel punca dewasa berasal dari jaringan dewasa dari berbagai organ, terutama yang memiliki tingkat pergantian yang tinggi seperti usus dan sumsum tulang.⁶

Sumber sel punca yang digunakan untuk pengobatan bervariasi mulai dari sel punca folikel rambut, sel punca embrionik, sel punca tali pusat, hingga sel punca mesenkimal, seperti sel punca mesenkimal yang berasal jaringan adiposa, sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang, dan bahkan sel punca yang dipanen dari jaringan luka bakar yang dibuang. Sel punca menggunakan berbagai jalur untuk penyembuhan luka, seperti jalur PI3/AKT, jalur catenin WNT- β , jalur TGF- β , jalur pensinyalan Notch dan Hedgehog.⁴

Salah satu jenis sel punca yang kini menjadi fokus utama dalam pengembangan adalah *mesenchymal stem cell* (MSC). Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa *mesenchymal stem cell* (MSC) memiliki efek terapeutik yang signifikan dalam pengobatan berbagai kondisi medis, termasuk penyembuhan luka bakar. MSC memiliki potensi untuk berkembang menjadi sel-sel epidermis serta struktur kulit lainnya. Sel-sel ini dapat diambil dan diperbanyak dari berbagai bagian tubuh, seperti tali pusat, sumsum tulang, dan jaringan lemak.⁵

Artikel ini mengulas secara rinci mengenai mekanisme MSC pada luka bakar yang dilakukan dengan metode studi pustaka, yang melibatkan pencarian berbagai literatur seperti artikel dan jurnal,

baik dari sumber nasional maupun internasional, melalui platform daring seperti *Google Scholar*, PubMed, dan NCBI.

Isi

Luka bakar disebabkan oleh berbagai sumber, seperti radiasi, dingin, panas, luka bakar kimia, dan listrik.⁴ Tingkat keparahan luka bakar dikategorikan berdasarkan persentase luas total permukaan tubuh yang terbakar, kedalaman luka, lokasi luka, serta usia pasien.⁷ Luka bakar umumnya diklasifikasikan sebagai luka bakar derajat pertama dan luka bakar derajat kedua superfisial ketika kerusakan hanya terjadi pada lapisan epidermis dan sebagian dermis. Luka jenis ini biasanya sembuh dengan cepat dalam waktu 1 hingga 2 minggu, dan jarang meninggalkan jaringan parut.^{8,9,10} Sebaliknya, luka bakar yang lebih berat, seperti luka bakar derajat kedua dalam dan derajat ketiga, membutuhkan waktu lebih lama untuk pulih dan cenderung meningkatkan risiko infeksi, gangguan fungsi organ, serta pembentukan jaringan parut hipertrofik.⁷

Penyembuhan luka bakar merupakan proses biologis yang kompleks, yang melibatkan serangkaian mekanisme molekuler dan biologis. Proses ini mencakup migrasi dan pembelahan sel, pembentukan matriks ekstraseluler, angiogenesis, serta perombakan jaringan yang memungkinkan pemulihan dan regenerasi area yang terluka.^{2,4} Tujuan dari penyembuhan luka bakar adalah mengembalikan kulit yang rusak ke bentuk anatomi dan fungsi fisiologis aslinya.⁴

Berbagai jenis sel punca telah dipelajari dan dikembangkan untuk terapi regeneratif, khususnya dalam penyembuhan luka, termasuk untuk mengobati luka bakar. Beberapa jenis sel punca yang digunakan antara lain *embryonic stem cells* (ESC), *umbilical cord stem cells* (USC), dan *mesenchymal stem cells* (MSC).^{3,4,11} Salah satu jenis sel punca yang kini menjadi fokus utama dalam

pengembangan adalah *mesenchymal stem cell* (MSC).⁵

Mesenchymal stem cell (MSC) mempercepat penyembuhan luka bakar melalui berbagai mekanisme, seperti mengurangi apoptosis, mengurangi proses inflamasi dan stres oksidatif, berperan penting dalam proses angiogenesis, mempercepat proses re-epitelisasi, serta mempercepat proses *remodelling* jaringan.^{12,13}

1. Mengurangi Apoptosis

Hasil analisis imunohistokimia yang dilakukan oleh Abbas *et al.* menunjukkan bahwa transplantasi sel punca dapat mengurangi apoptosis sel pada zona stasis dengan memperbaiki keseimbangan antara protein yang bersifat anti-apoptosis dan pro-apoptosis. Evaluasi genetik juga menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal dapat menurunkan ekspresi gen Bax yang memiliki sifat pro-apoptosis, sementara di sisi lain meningkatkan ekspresi gen Bcl2 yang berfungsi sebagai gen anti-apoptosis.¹²

2. Mengurangi Proses Inflamasi

Transplantasi sel punca mesenkimal dapat mengurangi infiltrasi neutrofil ke dalam zona stasis, yang terlihat dari penurunan jumlah neutrofil absolut dan aktivitas myeloperoksidase. Penghambatan respons inflamasi oleh sel punca mesenkimal berkontribusi dalam memberikan perlindungan terhadap luka bakar dengan cara mengurangi sitotoksitas, mengatasi stres oksidatif, serta mempertahankan kelancaran aliran darah vaskuler.¹²

Pada luka bakar termal, terjadi peningkatan signifikan dalam ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 di zona stasis, bersamaan dengan peningkatan IL-10 yang berperan sebagai sitokin anti-inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa transplantasi sel punca mesenkimal dapat menurunkan

ekspresi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta meningkatkan ekspresi IL-10. Terapi sel punca mesenkimal membantu mengurangi perkembangan luka bakar melalui efek imunomodulator, yang mencakup pengurangan infiltrasi neutrofil, penurunan ekspresi sitokin pro-inflamasi, dan peningkatan ekspresi sitokin anti-inflamasi pada jaringan yang terpapar.¹²

3. Mengurangi Stres Oksidatif

Pada luka bakar akut, stres oksidatif menyebabkan kerusakan pada jaringan dengan merusak membran lipid, menghancurkan protein, dan merusak asam nukleat dalam sel. Transplantasi sel punca mesenkimal terbukti mampu secara signifikan mengurangi stres oksidatif, yang berkaitan dengan penurunan respons inflamasi. Selain itu, luka bakar meningkatkan pembentukan radikal bebas yang mengganggu sistem pertahanan antioksidan, sehingga jaringan yang rusak menjadi lebih rentan terhadap kerusakan akibat oksidasi. Setelah terapi sel punca, terjadi penurunan yang signifikan pada ekspresi dan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), yang menunjukkan efektivitas terapi dalam mengurangi stres oksidatif.¹²

4. Membantu Angiogenesis

Salah satu faktor utama yang memperburuk kondisi luka bakar adalah gangguan aliran darah di zona stasis. Penelitian oleh Abbas *et al.* mengungkapkan bahwa terapi menggunakan *mesenchymal stem cells* (MSCs) dapat meningkatkan densitas vaskular. Hal ini dibuktikan melalui analisis skintigrafi yang menunjukkan adanya perbaikan dan pemulihan aliran darah. Selain itu, MSCs berperan dalam mendorong pembentukan pembuluh darah baru (neovaskulogenesis) serta melindungi sel endotel dari apoptosis. Dalam kelompok pasien yang menerima

terapi MSC, ditemukan peningkatan ekspresi faktor-faktor pro-angiogenik seperti VEGF, PDGF, FGF, dan TGF, yang berkontribusi pada efek vaskulotropik MSCs.¹²

Temuan tersebut didukung oleh hasil penelitian Oh *et al.* terdapat peningkatan kadar TGF- β 1 dan VEGF setelah pemberian *mesenchymal stem cells* (MSCs). TGF- β 1 berperan dalam meningkatkan pembentukan pembuluh darah melalui aktivasi berbagai reseptor dan jalur sinyal intraseluler. Sementara itu, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) mempercepat penyembuhan luka dengan mendorong pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi), mempercepat penyusunan kolagen, serta memperbaiki proses re-epitelisasi.¹⁴ Penelitian lain oleh Saad Eldien *et al.* juga menemukan peningkatan indikator angiogenik seperti Ang-2 dan VEGF. Konsentrasi Ang-2 yang lebih tinggi membantu mempertahankan kelangsungan hidup sel endotel, mempercepat migrasi sel dari aliran darah ke jaringan ikat, serta mendorong pembentukan pembuluh darah kapiler baru.¹⁵ Pembuluh-pembuluh kapiler ini kemudian bersatu membentuk jaringan vaskuler yang dapat meningkatkan aliran darah ke area luka.¹⁴

5. Mempercepat Proses Re-Epitelisasi

Sebuah uji klinis acak yang dilakukan oleh Alapure *et al.* menggunakan *mesenchymal stem cells* (MSC) yang dikemas dalam kapsul ACgel menunjukkan peningkatan signifikan dalam proses re-epitelisasi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil ini dibuktikan melalui analisis pewarnaan *Hematoxylin & Eosin* (H&E). Area luka yang diberi terapi MSC menunjukkan pembentukan jaringan granulasi yang

lebih luas dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan terapi tersebut, menandakan perbaikan yang lebih efektif dalam proses penyembuhan luka.¹³

Temuan tersebut didukung oleh hasil penelitian Mahmood *et al.* menemukan bahwa kelompok yang menerima transplantasi *mesenchymal stem cells* (MSC) menunjukkan proses re-epitelisasi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol tanpa MSC. Proses penyembuhan luka pada kelompok intervensi mencapai 78% pada hari ke-10, sedangkan kelompok kontrol hanya mencapai 31,8%. Selain itu, penyembuhan total pada kelompok intervensi terjadi lebih cepat, yaitu pada hari ke-20, dibandingkan kelompok kontrol yang baru sembuh total pada hari ke-27.¹⁶

6. Mempercepat Proses Remodelling Jaringan

Penelitian yang dilakukan oleh Hosni-Ahmed *et al.* menunjukkan bahwa terapi menggunakan *mesenchymal stem cells* (MSC) efektif dalam mengurangi ukuran luka bakar, sebagaimana ditunjukkan melalui analisis histologis menggunakan pewarnaan *Hematoxylin & Eosin* (H&E). Pada kulit yang terkena luka bakar, ditemukan adanya kerusakan patologis, termasuk hilangnya jaringan pada lapisan epidermis, nekrosis koagulasi pada dermis, akumulasi sel inflamasi, dan kolagen yang mengalami koagulasi. Setelah terapi MSC yang diambil dari sumsum tulang belakang, terjadi epitelisasi sempurna, peningkatan jumlah kapiler di lapisan dermis, dan penurunan jumlah sel inflamasi dalam 20 hari setelah luka bakar.¹⁶

Studi tersebut juga mengungkapkan bahwa kombinasi terapi MSC dengan *platelet rich plasma* (PRP) memberikan

hasil terbaik dalam mempercepat penyembuhan. Pada hari ke-20, luka menunjukkan regenerasi sempurna pada lapisan epidermis, dermis, hipodermis, serat otot, pembentukan pembuluh darah baru, dan regenerasi folikel rambut. Temuan ini mengindikasikan potensi terapi MSC, terutama jika dikombinasikan dengan PRP, untuk mempercepat regenerasi jaringan pada luka bakar.¹⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Imbarak *et al.* mendukung hasil sebelumnya, dengan kelompok yang diberikan injeksi *mesenchymal stem cells* (MSC) menunjukkan peningkatan regenerasi epidermis dan densitas serat kolagen secara signifikan pada hari ke-14 setelah intervensi dibandingkan kelompok kontrol. Mekanisme penyembuhan ini dikaitkan dengan aktivitas sinyal parakrin yang merangsang produksi berbagai faktor pertumbuhan, seperti *epidermal growth factor* (EGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), dan *fibroblast growth factor* (FGF).¹⁷

Hasil serupa juga diperoleh dalam penelitian Sharifi *et al.* yang menemukan peningkatan signifikan pada ekspresi VEGF, kolagen tipe 1, dan kolagen tipe 3 di kelompok yang menerima intervensi MSC. Temuan ini memperkuat bukti bahwa MSC dapat mempercepat penyembuhan luka melalui mekanisme molekuler yang kompleks, terutama dengan memicu regenerasi jaringan dan meningkatkan produksi kolagen.¹⁸

Seluruh penelitian yang dianalisis dalam telaah pustaka sistematis ini mengungkapkan bahwa terapi menggunakan *mesenchymal stem cells* (MSC) berkontribusi signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka bakar sekaligus menurunkan risiko pembentukan

jaringan parut. Selain itu, tidak ada laporan mengenai efek samping yang signifikan dari keseluruhan studi, termasuk potensi aktivitas neoplastik atau respons imun berlebihan.^{13,15,19} Hasil-hasil ini menjadikan terapi MSC sebagai terapi regeneratif yang potensial untuk dikembangkan serta diimplementasikan dalam pengelolaan luka bakar

Simpulan

Salah satu jenis sel punca yang kini menjadi fokus utama dalam pengembangan manajemen luka bakar adalah *mesenchymal stem cell* (MSC). *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) mempercepat penyembuhan luka bakar melalui berbagai mekanisme, seperti mengurangi apoptosis, mengurangi proses inflamasi dan stres oksidatif, berperan penting dalam proses angiogenesis, mempercepat proses re-epitelisasi, serta mempercepat proses *remodelling* jaringan. MSC merupakan terapi regeneratif yang potensial untuk dikembangkan serta diimplementasikan dalam manajemen luka bakar.

Daftar Pustaka

1. El-Sayed ME, Atwa A, Sofy AR, Helmy YA, Amer K, Seadawy MG, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in burn wound healing: uncovering the mechanisms of local regeneration and tissue repair. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2024;161(2):165–81. tersedia dari <https://doi.org/10.1007/s00418-023-02244-y>
2. Ja G-E, Vb A-A, Eh O-V, Ra G-M, Ba A, Aron J, et al. Burns: Definition, Classification, Pathophysiology and Initial Approach. 2020;(Juni).
3. Yi H, Wang Y, Yang Z, Xie Z. Efficacy assessment of mesenchymal stem cell transplantation for burn wounds in animals: A systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):1–13.
4. Kareem NA, Aijaz A, Jeschke MG. Stem cell therapy for burns: Story so far. *Biol Targets Ther*. 2021;15:379–97.
5. Santi. Peranan Sel Punca dalam Penyembuhan Luka. *Cermin Dunia Kedokt*. 2018;45(5):374–9.
6. Ghieh F, Jurjus R, Ibrahim A, Geagea AG, Daouk H, El Baba B, et al. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: A Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
7. Wang M, Xu X, Lei X, Tan J, Xie H. Mesenchymal stem cell-based therapy for burn wound healing. *Burn Trauma*. 2021;9.
8. Magne B, Lataillade JJ, Trouillas M. Mesenchymal Stromal Cell Preconditioning: The Next Step Toward a Customized Treatment for Severe Burn. *Stem Cells Dev*. 2018;27(20):1385–405.
9. Ghieh F, Jurjus R, Ibrahim A, Geagea AG, Daouk H, El Baba B, et al. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: A Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
10. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Burn wound healing: Present concepts, treatment strategies and future directions. *J Wound Care*. 2017;26(1):5–19.
11. Mahmoudian-Sani MR, Rafeei F, Amini R, Saidijam M. The effect of mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma on skin wound healing. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):650–9.
12. Abbas OL, Özatik O, Gönen ZB, Ögüt S, Entok E, Özatik FY, et al. Prevention of Burn Wound Progression by Mesenchymal Stem Cell Transplantation: Deeper Insights into Underlying Mechanisms. *Ann Plast Surg*. 2018;81(6):715–24.
13. Alapure B V, Lu Y, He M, Chu C, Peng H, Muhale F, et al. Accelerate Healing of Severe Burn Wounds by Mouse Bone. 2018;27(23):1605–20.
14. Oh EJ, Lee HW, Kalimuthu S, Kim TJ, Kim HM, Baek SH, et al. In vivo

migration of mesenchymal stem cells to burn injury sites and their therapeutic effects in a living mouse model. *J Control Release* [Internet]. 2018;279:79–88. tersedia dari <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.020>

15. Eldien HMS, Mostafa NAM, ElTawab OA, Hussein HSS, Elhamid THA, Elhaliem NGA, et al. Effect of hematopoietic stem cells and platelet-rich plasma on the healing of experimental skin burned tissues: A comparative study in adult male mice. *Egypt J Histol*. 2019;42(3):740–54.
16. Mahmood R, Mehmood A, Choudhery MS, Awan SJ, Khan SN, Riazuddin S. Human neonatal stem cell-derived skin substitute improves healing of severe burn wounds in a rat model. *Cell Biol Int*. 2019;43(2):147–57.
17. 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.
18. Sharifi E, Chehelgerdi M, Fatahian-Kelishadrokh A, Yazdani-Nafchi F, Ashrafi-Dehkordi K. Comparison of therapeutic effects of encapsulated Mesenchymal stem cells in Aloe vera gel and Chitosan-based gel in healing of grade-II burn injuries. *Regen Ther*. 2021;18:30–7.
19. 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 SecondDegree Burns in Male Rats. *Cells Tissues Organs*. 2019;206(6):317–29.