

Sel Punca Mesenkimal sebagai Terobosan Terapi pada Luka Bakar Derajat II

Titik Herdawati¹, Evi Kurniawaty²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung ²Bagian Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung ³Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan akibat kontak dengan sumber panas dan suhu sangat rendah. Gambaran klinis pada luka bakar berupa ditemukan warna kemerahan, bulla, edema, nyeri atau perubahan sensasi sedangkan efek sistemik yang ditemukan pada luka bakar berat berupa syok hipovolemik, hipotermi, perubahan uji metabolik dan darah. sel punca mesenkimal dilaporkan memiliki sifat imunomodulator yang unik sehingga dapat digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit inflamasi dan memperbaiki kerusakan jaringan. Sel punca dapat mempercepat penyembuhan luka bakar. Efikasi dan mekanisme kerjanya telah terbukti secara preklinis dan klinik. Pada uji preklinis yang dilakukan pada hewan coba, sel punca mesenkimal memiliki efek parakrin dengan mengeluarkan pro-regenerative cytokines dan growth factors seperti VEGF, stromal cell-derived factor-1, epidermal growth factor, KGF, insulin-like factor and matrix metalloproteinase-9 yang mengaktifkan sel-sel dalam tubuh yang berperan dalam pembentukan jaringan kulit baru, memiliki efek anti-apoptosis, meningkatkan kadar Bcl-2 dan menekan kerja enzim caspase. Pada percobaan klinik pada penderita luka bakar dengan pemberian topikal, terjadi penutupan dan perbaikan (*remodelling*) pada luka tersebut. Pada percobaan preklinis maupun klinik tidak terdapat efek samping yang berarti.

Kata kunci: Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia, Luka Bakar, Imunomodulator.

Mesenchymal Stem Cells as Breakthrough Therapy in Second Degree Burn

Abstract

Burns are a form of tissue damage or loss due to contact with heat sources and very low temperatures. Clinical features in burns include redness, bulls, edema, pain or sensational changes while systemic effects are found in severe burns in the form of hypovolemic shock, hypothermia, changes in metabolic tests and blood. Mesenchymal stem cells are reported to have unique immunomodulatory properties that can be used for the treatment of various inflammatory diseases and repair damaged tissue damage. Stem cells can accelerate the healing of burns. Its efficacy and mechanism of action have been proven preclinically and clinically. In preclinical tests conducted on experimental animals, mesenchymal stem cells have paracrine effects by releasing pro-regenerative cytokines and growth factors such as VEGF, stromal cell-derived factor-1, epidermal growth factor, KGF, insulin-like factor and matrix metalloproteinase-9 which activates cells in the body that play a role in the formation of new skin tissue, has an anti-apoptotic effect, increases Bcl-2 levels and suppresses the action of the enzyme caspase. In clinical trials on burn patients with topical administration, closure and remodeling of the wound occurs. In preclinical and clinical trials there are no significant side effects.

Keywords: Human Punca Mesenchymal Umbilical Cord Cells Extract, Burns, Immunomodulatory.

Korespondensi: Titik Herdawati, alamat Jln. Mangkubumi, Kec. Tanjung Karang Barat, Bandarlampung, HP 085363926080, e-mail titikherdawati1@gmail.com

Pendahuluan

Luka bakar merupakan suatu bentuk kerusakan atau kehilangan jaringan akibat kontak dengan sumber panas dan suhu sangat rendah.¹ Prevalensi kejadian luka bakar di dunia pada tahun 2007-2009 tercatat per 100.000 orang yaitu negara dengan prevalensi terendah adalah Singapura (0,05%) dan prevalensi tertinggi adalah Finlandia (1,98%).²

Menurut Riset Kesehatan Dasar Depkes RI 2007, prevalensi luka bakar di Indonesia tertinggi terdapat di provinsi Nangroe Aceh Darussalam dan Kepulauan Riau sebesar 3,8%. Data dari Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, dalam jangka waktu 5 tahun 2006-2009 jumlah penderita luka bakar yang dirawat

di perawatan luka bakar adalah 102 kasus, dengan angka kematian sebanyak 9,2%, dan selama tahun 2010 jumlah kasus yang dirawat sebanyak 88 kasus dengan angka kematian 17,2%. Derajat luka bakar yang paling banyak ditemukan yaitu derajat II a-b dengan 36 kasus atau 46,7% dari seluruh kasus luka bakar yang didapatkan.¹

Semua luka bakar membutuhkan penanganan medis yang segera karena beresiko terhadap infeksi, dehidrasi dan komplikasi serius lainnya. Tindakan perawatan luka merupakan salah satu tindakan yang harus dilakukan pada pasien dengan luka bakar karena pasien akan mengalami gangguan integritas kulit yang

memungkinkan terjadi masalah kesehatan yang lebih serius. Tujuan utama dari perawatan luka tersebut adalah mengembalikan integritas kulit dan mencegah terjadinya komplikasi infeksi.³

Kemajuan ilmu biologi molekuler juga memberikan manfaat dalam bidang kedokteran untuk mengembangkan terapi gen. Terapi gen yaitu suatu teknik mengganti gen yang rusak atau mengganti gen yang abnormal dengan gen yang normal. Terapi gen pada dasarnya memperbaiki kerusakan gen tersebut melalui insersi atau memasukkan gen yang normal di lokasi gen dalam genom yang nonspesifik untuk mengganti gen yang nonfungsional.⁴

Pengembangan obat atau gen alternatif untuk mengobati luka dilakukan selama bertahun-tahun. Salah satu terapi yang digunakan saat ini adalah dengan memanfaatkan sel punca. Sel punca merupakan sel yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain.⁵ Sel punca embrionik terbentuk dari massa sel bagian dalam dari blastocyst pre-implantasi. Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel (multipoten).⁶

Secara umum, sel punca mesenkimal dilaporkan memiliki sifat imunomodulator yang unik sehingga dapat digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit inflamasi dan memperbaiki kerusakan jaringan dengan cara mendukung proses regenerasi pada jaringan yang telah mengalami kerusakan. Studi klinis telah menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal dapat berhasil digunakan untuk pengobatan dermatitis atopik. *Stem Cells* memiliki kemampuan pembaharuan diri dan bersifat multipotensi. *Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells* dapat dibedakan menjadi beberapa jenis sel kulit, seperti keratinosit dan fibroblas yang berkontribusi terhadap perbaikan kulit dan perbaikan luka termasuk penyembuhan luka bakar.^{7,8}

Isi

Luka bakar merupakan cedera atau injuri sebagai akibat kontak langsung atau terpapar dengan sumber-sumber panas (*thermal*), listrik (*electric*), zat kimia (*chemical*), atau radiasi (*radiation*). Luka bakar dengan ketebalan parsial merupakan luka bakar yang tidak merusak epitel kulit atau hanya merusak sebagian dari epitel. Luka bakar dengan ketebalan penuh merusak semua sumber-sumber pertumbuhan kembali

epitel kulit dan bisa membutuhkan eksisi dan cangkok kulit jika luas.⁹

Berdasarkan dalamnya kerusakan jaringan, luka bakar dibedakan menjadi:¹⁰

1. Luka bakar derajat I

Derajat I (*superficial*) hanya terjadi di permukaan kulit (epidermis). Manifestasinya berupa kulit tampak kemerahan, nyeri, dan mungkin dapat ditemukan bulla. Luka bakar derajat I biasanya sembuh dalam 3 hingga 6 hari dan tidak menimbulkan jaringan parut saat *remodeling*.

2. Luka bakar derajat II

Derajat II (*partial thickness*) melibatkan semua lapisan epidermis dan sebagian dermis. Kulit akan ditemukan bulla, warna kemerahan, sedikit edem dan nyeri berat. Bila ditangani dengan baik, luka bakar derajat II dapat sembuh dalam 7 hingga 20 hari dan akan meninggalkan jaringan parut.

3. Luka bakar derajat III

Derajat III (*full thickness*) melibatkan kerusakan semua lapisan kulit, termasuk tulang, tendon, saraf dan jaringan otot. Kulit akan tampak kering dan mungkin ditemukan bulla berdinding tipis, dengan tampilan luka yang beragam dari warna putih, merah terang hingga tampak seperti arang. Nyeri yang dirasakan biasanya terbatas akibat hancurnya ujung saraf pada dermis. Penyembuhan luka yang terjadi sangat lambat dan biasanya membutuhkan donor kulit.

Luka bakar dikelompokkan menjadi tiga zona berdasarkan derajat kerusakan jaringan dan perubahan pada aliran darah. Pada bagian pusat atau tengah luka disebut sebagai zona koagulasi, yaitu zona yang paling banyak terpapar panas dan mengalami kerusakan terberat. Protein akan mengalami denaturasi pada suhu di atas 41°C, sehingga panas yang berlebih pada tempat luka akan mengakibatkan denaturasi protein, degradasi, dan koagulasi yang mampu menyebabkan nekrosis jaringan. Diluar zona koagulasi terdapat zona stasis atau zona iskemik yang ditandai dengan menurunnya perfusi jaringan. Zona stasis merupakan zona yang berpotensi untuk dilakukan penyelamatan jaringan.¹¹

Pada zona stasis, hipoksia dan iskemik dapat menyebabkan nekrosis jaringan dalam 48 jam bila tidak dilakukan pertolongan. Penjelasan

mengenai terjadinya mekanisme apoptosis dan nekrosis yang terjadi belum dapat dijelaskan secara detail, tetapi proses autofagosis akan terjadi dalam 24 jam pertama luka dan apoptosis onset lambat pada 24 hingga 48 jam pasca trauma luka bakar. Pada daerah paling luar luka yaitu zona hiperemis, merupakan zona yang menerima peningkatan aliran darah melalui vasodilatasi inflamasi.¹²

Gambaran klinis luka bakar dapat dikelompokkan menjadi trauma primer dan sekunder, dengan adanya kerusakan langsung yang disebabkan oleh luka bakar dan morbiditas yang akan muncul mengikuti trauma awal. Pada daerah sekitar luka, akan ditemukan warna kemerahan, bulla, edema, nyeri atau perubahan sensasi. Nyeri akibat luka bakar dapat berasal dari berbagai sumber yaitu antara lain, sumber luka itu sendiri, jaringan sekitar, penggantian pembalut luka ataupun donor kulit. Setelah terjadinya luka, respon inflamasi akan memicu dikeluarkannya berbagai mediator seperti bradikinin dan histamin yang mampu memberi sinyal rasa nyeri. Efek sistemik yang ditemukan pada luka bakar berat seperti syok hipovolemik, hipotermi, perubahan uji metabolik dan darah.¹³

Syok hipovolemik dapat terlihat pada pasien dengan luas luka bakar lebih dari 25% LPTT. Hal tersebut disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas pembuluh darah yang berlangsung secara kontinyu setidaknya dalam 36 jam pertama setelah trauma luka bakar. Berbagai protein termasuk albumin keluar menuju ruang interstitial dengan menarik cairan, sehingga menyebabkan edema dan dehidrasi. Selain itu, tubuh juga telah kehilangan cairan melalui area luka, sehingga untuk mengkompensasinya, pembuluh darah perifer dan visera berkonstriksi yang pada akhirnya akan menyebabkan hipoperfusi. Pada fase awal, curah jantung menurun akibat melemahnya kontraktilitas miokardium, meningkatnya *afterload* dan berkurangnya volume plasma. *Tumour necrosis factor- α* yang dilepaskan sebagai respon inflamasi juga berperan dalam penurunan kontraktilitas miokardium.¹³

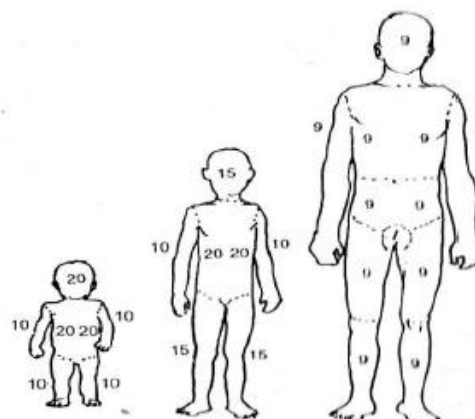
Wallace membagi tubuh atas bagian-bagian 9% atau kelipatan dari 9, terkenal dengan nama *Rule of Nine* atau *Rule of Wallace*.¹⁴

1. Kepala dan leher : 9 %
2. Lengan : 18 %
3. Badan Depan : 18 %
4. Badan Belakang : 18 %

5. Tungkai : 36 %

6. Genitalia/perineum : 1 %

Jadi, total nilai untuk keseluruhan bagian tubuh bila dijumlahkan menjadi 100%.



Gambar 1. Luasnya luka bakar¹⁴

Sel Punca mesenkimal mempunyai pengaruh yang sangat menguntungkan dalam penyembuhan luka dan regenerasi kulit yaitu dengan mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan re-epitelisasi, meningkatkan angiogenesis, mempromosikan pembentukan jaringan granulasi, modulasi peradangan, mengatur perbaikan matriks ekstraseluler, dan berkontribusi dalam perbaikan fibroblas.¹⁵ Proses tersebut di mediasi oleh berbagai macam mekanisme seperti sinyal parakrin, pelepasan angiogenesis, imunomodulasi, perekrutan jaringan endogen sel punca, dan dengan diferensiasi.¹⁶ Selain itu sel punca mesenkimal juga secara signifikan dapat meningkatkan produksi kolagen, fibronectin dan elastin oleh fibroblast sehingga dapat meningkatkan perbaikan matriks ekstraseluler.¹⁵ Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan yang baik dalam memodulasi respon inflamasi, mempercepat remodeling dari matriks ekstraseluler dengan merangsang peningkatan produksi dari kolagen, meningkatkan ketebalan dari epidermis melalui percepatan epitelisasi dan meningkatkan migrasi dari fibroblas dan keratinosit sehingga mempercepat penutupan dari luka.¹⁵

Berdasarkan karakteristiknya, sel punca diklasifikasikan menjadi 4 karakteristik yaitu:

1. Sel punca totipoten yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi semua jeni sel termasuk sel punca totipoten yaitu morula dan zigot.¹⁷

2. Sel punca pluripoten yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi semua sel yang berasal dari endoderm,ektoderm, mesoderm. Sel tersebut dapat bersifat oligopoten, bipoten, unipoten tergantung kemampuan mereka untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel lain.¹⁸
3. Sel punca multipoten Memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel seperti sel punca hemopoetik yang berasal dari sumsum tulang yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadiberbagai jenis sel darah seperti eritrosit, leukosit dan trombosit.¹⁷

Sel punca unipoten yang hanya memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi 1 jenis sel. misalnya sel punca epidermal.¹⁷Sel Punca mesenkimal yang didapat dari *wharton's jelly* dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang berasal dari ektoderm, mesoderm dan endoderm. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa stem sel mesenkimal yang didapat dari *wharton's jelly* dapat menjadi lebih primitif dalam tahap awal sel induk dan lebih unggul dari stem sel yang di dapat dari sumsum tulang atau sel induk mesenkimal dewasa dan lebih mudah didapatkan tanpa batasan.¹⁵

Saat ini para ahli telah mengembangkan berbagai penelitian dalam hal penyembuhan luka.Pengembangan obat atau gen alternatif untuk mengobati luka termasuk luka bakar telah dilakukan selama bertahun-tahun. Salah satu terapi yang digunakan saat ini adalah dengan memanfaatkan sel punca. Sel punca merupakan sel yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain. Sel tersebut memiliki sifat imunomodulator sehingga dapat digunakan dalam berbagai pengobatan penyakit inflamasi dan memperbaiki kerusakan jaringan dengan cara mendukung proses regenerasi jaringan.Salah satu jenis sel punca yang dapat digunakan dalam terapi penyembuhan kulit adalah sel punca mesenkimal.

Pada beberapa penelitian, dijelaskan bahwa sel punca mesenkimal berperan penyembuhan pada luka bakar:

1. Trans-differentiation menjadi sehat untuk menggantikan sel yang telah rusak, seperti keratinosit, pericytes dan sel endotel.¹⁹
2. Efek parakrin dengan mengeluarkan pro-regenerative cytokines dan growth factors seperti VEGF, stromal cell-derived factor-1, epidermal growth factor, KGF, insulin-like factor dan matrix metalloproteinase-9 yang mengaktifkan sel-sel dalam tubuh yang

berperan dalam pembentukan jaringan kulit baru.²⁰

3. Immune modulation dengan mengeluarkan cytokines seperti interferon-gamma, TNF- α , IL-1 dan nitric oxide untuk mengatur respon sistem imun dalam mencegah adanya infeksi pada saat terjadi luka.²¹

Penelitian menunjukkan bahwa sel punca memiliki 2 kerja utama yaitu memperlambat respons inflamasi sistemik dan berperan dalam penyembuhan luka. *Mesenchymal Stem Cell* meningkatkan sitokin inflamasi, seperti IL-10 dan IL-12, menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi, seperti interferon gamma, IL-1, IL-6, dan protein inflamasi makrofag-1 α . Pada tikus, *Mesenchymal Stem Cell* terbukti memiliki efek anti-apoptosis, meningkatkan kadar Bcl-2 dan menekan kerja enzim caspase.¹⁵

Sel punca mesenkimal memiliki kemampuan yang sangat baik dengan bekerja melalui 5 jalur utama yaitu kemampuan imunomodulator dengan menekan migrasi sel inflamasi, menekan produksi IL-1, TNF- α , ICAM1 dan meningkatkan produksi SOD, GPx, IL-10, meningkatkan remodeling ekstra seluler matriks melalui peningkatan kolagen, serat elastis, fibroblas dan menurunkan produksi MMP-1, meningkatkan regenerasi kulit dengan meningkatkan ketebalan epidermis yang diregenerasi dan melengkapi struktur kulit yang hilang, meningkatkan proses angiogenesis dengan meningkatkan produksi VEGF, HGF serta meningkatkan kepadatan dari pembuluh darah, dan meningkatkan migrasi dari fibroblas dan keratinosit sehingga mempercepat penutupan luka.¹⁵

Mesenchymal Stem Cells menyediakan sel-sel anak untuk mengisi kembali jaringan yang hilang diferensiasi atau dengan melepaskan sinyal parakrin untuk merangsang interaksi antara keratinosit dan fibroblas. Keratinosit akan melepaskan IL-1, yang menginduksi fibroblas untuk mensekresikan sitokin dan faktor pertumbuhan yang penting dalam perbaikan kulit seperti keratinosit faktor pertumbuhan, TGF- β 1, FGF, IL-6, G-CSF dan HGF. Faktor-faktor ini akan mendukung proses proliferasi keratinosit dan remodeling fibroblas.⁷

Ringkasan

Luka bakar merupakan cedera atau injuri sebagai akibat kontak langsung atau terpapar dengan sumber-sumber panas (*thermal*), listrik (*electric*),

zat kimia (*chemycal*), atau radiasi (*radiation*). Luka bakar dengan ketebalan parsial merupakan luka bakar yang tidak merusak epitel kulit atau hanya merusak sebagian dari epitel. Luka bakar dengan ketebalan penuh merusak semua sumber-sumber pertumbuhan kembali epitel kulit dan bisa membutuhkan eksisi dan cangkok kulit jika luas. Berdasarkan dalamnya kerusakan jaringan, luka bakar terbagi menjadi derajat I (*superficial*), derajat II (*partial thickness*), derajat III (*full thickness*). Gambaran klinis luka bakar dapat dikelompokkan menjadi trauma primer dan sekunder, dengan adanya kerusakan langsung yang disebabkan oleh luka bakar dan morbiditas yang akan muncul mengikuti trauma awal. Pada daerah sekitar luka, akan ditemukan warna kemerahan, bulla, edema, nyeri atau perubahan sensasi. Efek sistemik yang ditemukan pada luka bakar berat seperti syok hipovolemik, hipotermi, perubahan uji metabolik dan darah. Hal tersebut disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas pembuluh darah yang berlangsung secara kontinyu setidaknya dalam 36 jam pertama setelah trauma luka bakar. Berbagai protein termasuk albumin keluar menuju ruang interstitial dengan menarik cairan, sehingga menyebabkan edema dan dehidrasi.

Saat ini banyak terapi untuk pengobatan luka bakar namun terapi yang ada tidak terlalu efektif sehingga dikembangkan regenerative medicine menggunakan sel punca. Sel punca dapat mempercepat penyembuhan luka bakar. Sel punca mesenkimal memiliki efek parakrin dengan mengeluarkan pro-regenerative cytokines dan growth factors seperti VEGF, stromal cell-derived factor-1, epidermal growth factor, KGF, insulin-like factor dan matrix metalloproteinase-9 yang mengaktifkan sel-sel dalam tubuh yang berperan dalam pembentukan jaringan kulit baru, merangsang peningkatan produksi dari kolagen, meningkatkan ketebalan dari epidermis melalui percepatan epitelisasi sehingga dapat meregenerasi kulit dengan cepat.

Simpulan

Luka bakar merupakan masalah kesehatan yang serius karena tidak hanya menyebabkan kerusakan secara lokal namun juga menyebabkan efek sistemik seperti syok. Saat ini telah dikembangkan terapi menggunakan sel punca mesenkimal dalam penanganan luka bakar. Sel tersebut mempunyai pengaruh yang

sangat menguntungkan dalam penyembuhan luka dan regenerasi kulit seperti meningkatkan re-epitelisasi, meningkatkan angiogenesis, mempromosikan pembentukan jaringan granulasi, modulasi peradangan, mengatur perbaikan matriks ekstraseluler, dan berkontribusi dalam perbaikan fibroblast.

Daftar Pustaka

1. Awan SA, Nurpudji A, Agussalim B, Meta M, Abu BT. Manfaat suplementasi ekstrak ikan gabus terhadap kadar albumin, MDA pada luka bakar derajat II. *JST Kesehatan*. 2014;4(4):385-93.
2. Isrofah. Efektifitas salep ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (ten) steenis) terhadap proses penyembuhan luka bakar derajat 2 termal pada tikus putih (*Rattus novvergicus*). *Muhammadiyah Journal of Nursing*. 2012;1(1):27-9.
3. Smeltzer B. Buku Ajar Keperawatan medikal bedah brunner dan suddart. Jakarta: EGC. 2002.
4. Hardiany NS. Metode transfer asam nukleat sebagai dasar terapi gen. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2016; 4(3):204-10.
5. Suryadi, Iwan A, Asmarajaya AAGN, Sri M. Proses penyembuhan dan Penanganan luka. *e-Jurnal Medika Udayana*. 2010;2(2):254-72.
6. Rosellini I. Peranan sel punca dalam penanganan luka kronis. *CDK*. 2015;42(7):538-40.
7. Ibrahim ZA. Autologous bone marrow stem cells in atrophic acne scars: a pilot study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2014;26(3):1-5.
8. Shin TH, Kim HS, Choi S, Kang KS. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory skin disease: clinical potential and mode of action. *Int J Mol Sci*. 2014;18(2):244-50.
9. Rahayuningsih T. Penatalaksanaan Luka Bakar (Combustio). *Ejournal stikespku*. 2012;8(1):1-13.
10. Barbara AB, Glen G, Marjorie S. Williard and Spackman's Occupational Therpay (12th Ed). 2013.
11. Nisanci M, Eski M, Sahin I, Ilgan S, Isik S. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. *Burns*. 2010;36:397-402.
12. Tan JQ, Zhang HH, Lei ZJ, Ren P, Deng C, Li XY, *et al*. The roles of autophagy and

- apoptosis in burn wound progression in
13. Rudall N & Green A. Burns clinical features and prognosis. *Clinical Pharmacist*. 2010;2: 245-8.
 14. Sjamsuhidajat R. Buku ajar ilmu bedah. Jakarta; EGC. 2004.
 15. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):37.
 16. Arno AI, Amini NS, Blit PH, Al SM, Belo C, Harer E, et al. Human wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem Cell Research & Therapy*, 2014;5(1):28-41.
 17. Jusuf AA. Aspek dasar sel punca embrionik (embryonic stem cell) dan potensi pengembangannya. 2008.
 - rats. *Burns*. 2013;39:1551-6.
 18. Djauhari NS, T. Sel Punca. *Jurnal Saintika Medika*. 2010;16(2):92-4.
 19. Ahmadi, *et al*. Stem cells in burn wound healing: a systematic review of the literature. *Burns*. 2018.
 20. Li & Maitz. Cell therapy for severe burn wound healing. *Burns & Trauma*. 2018; 6(13): 1-10.
 21. Cheng, *et al*. Therapeutic use of stem cells in treatment of burn injuries. *Burn Care & Research*. 2017.
 22. Koller J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(6):183-90.