

**PERBEDAAN PENYUSUTAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA
PEMBERIAN TOPIKAL SEL PUNCA MESENKIMAL *WHARTON'S*
JELLY TALI PUSAT MANUSIA DENGAN *SILVER SULFADIAZIN* PADA
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

(SKRIPSI)

Oleh
NIKEN RAHMATIA



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2018**

**PERBEDAAN PENYUSUTAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA
PEMBERIAN TOPIKAL SEL PUNCA MESENKIMAL *WHARTON'S*
JELLY TALI PUSAT MANUSIA DENGAN *SILVER SULFADIAZIN* PADA
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

Oleh

NIKEN RAHMATIA

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2018**

ABSTRAK

PERBEDAAN PENYUSUTAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA PEMBERIAN TOPIKAL SEL PUNCA MESENKIMAL WHARTON'S JELLY TALI PUSAT MANUSIA DENGAN SILVER SULFADIAZINE PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*.

Oleh

NIKEN RAHMATIA

Latar Belakang: Luka Bakar adalah trauma jaringan yang dapat menyebabkan respon lokal maupun sistemik. Penyembuhan luka bakar menjadi penting karena kulit memiliki fungsi spesifik bagi tubuh. *Silver sulfadiazine* merupakan salah satu pengobatan luka bakar yang sering digunakan. Salah satu pengobatan luka lain yang saat ini digunakan adalah sel punca mesenkimal tali pusat manusia (WJMSc). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian WJMSc dengan *silver sulfadiazine* yang meliputi besar persentase penyusutan luka dan waktu penyembuhan luka.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 27 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang dikelompokkan menjadi 3 perlakuan berbeda. Perlakuan dibagi atas kelompok K: kontrol (tidak diberi perlakuan), P1: *silver sulfadiazine*, P2: WJMSc. Pengamatan terhadap penyusutan luka bakar derajat II dilakukan 30 hari dengan mengukur persentase penyusutan luka pada hari ke 5,10,15,20,25,30, besar persentase luka duji dengan univariat deskriptif dan kemudian data dianalisis menggunakan uji statistic deskriptik kategorik dan *oneway ANOVA*

Hasil: Penyusutan luka bakar pada hari ke 5,10,15,20,25,30 kelompok perlakuan WMSJc memiliki rerata penyusutan luka tertinggi, dan terdapat perbedaan penyusutan yang signifikan pada setiap kelompok perlakuan ($p < 0,005$)

Simpulan: Luka Bakar yang diberi perlakuan WJMSc memiliki penyusutan luka yang baik dan cepat

Kata Kunci: Sel Punca Mesenkimal tali pusat manusia, luka bakar derajat II, penyembuhan luka, *silver sulfadiazine*

ABSTRACT

THE DIFFERENCE OF SECON DEGREE OF COMBUSTIO CONTRACTION BETWEEN THE TOPICAL ADMINISTRATION OF HUMAN UMBILICAL CORD WHARTON'S JELLY MESENCHYMAL STEM CELLS AND SILVER SULFADIAZINE IN *Sprague dawley* WHITE MALE RATS (*Rattus norvegicus*)

By

NIKEN RAHMATIA

Background: Combustio is a tissue injury that can causing both local responses and systemic responses. The healing of combustio become important because skin has a specific physiological function for body. Silver sulfadiazine is one of a topical drugs that use commonly to treat a combustio. Another combustio therapy that currently used is human umbilical cord mesenchymal stem cell (WJMSc) extract which has ability to differentiate into another cells. This research inten to find out the wound healing difference between WJMSc and silver sulfadiazine which cover the wound contraction percentage and time needed for wound healing.

Method: This was experimental study using 27 Sprague dawley white male rats grouped into three different treatments, group K: negative control, group P1: silver sulfadiazine , and group P2: WJMSc extract. Second degree of burn observed for 30 days , and the mean of wound contraction measured in the 5th day, 10th, 15th, 20th, 25th, and 30th. Data were analyzed using descriptive categoric statistic test and one way ANOVA.

Result: The mean of wound contraction percentage in the 5th day, 10th, 15th, 20th, 25th and 30th in WJMSc group has the highest mean value. And there is a differences in wound contraction between experimental group ($p < 0.05$)

Conclusion: Second degree combustio that treated by WJMSc has a better wound contraction and rapid wound contraction among other experimental groups.

Key words: Human umbilical cord mesenchymal stem cells, second degree of combustio, silver sulfadiazine, combustio healing.

Judul Skripsi

: **PERBEDAAN PENYUSUTAN LUKA BAKAR
DERAJAT II ANTARA PEMBERIAN
TOPIKAL SEL PUNCA MESENKIMAL
WHARTON'S JELLYTALI PUSAT
MANUSIA DENGAN SILVER SULFADIAZIN
PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus
norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

Nama Mahasiswa

: **Niken Rahmatia**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1418011152

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran


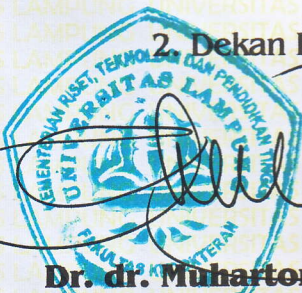


1. Komisi Pembimbing


dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 19760120 200312 2 001


dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked
NIP 19761016 200501 1 003

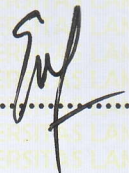
2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

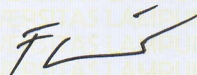
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

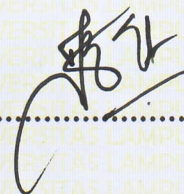
Ketua : dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc



Sekretaris : dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 01 Februari 2018

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “PERBEDAAN PENYUSUTAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA PEMBERIAN TOPIKAL SEL PUNCA MESENKIMAL WHARTON’S JELLY TALI PUSAT MANUSIA DENGAN *SILVER SULFADIAZINE* PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemuka adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Februari 2018

METERAI TEMPEL
EAFD2AEF85361744
6000
ENAM RIBURUPIAH
NIKUS Rahmatia



RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 16 September 1996, merupakan anak pertama dari 2 bersaudara, dari Ayahnda Ariyanto Suparno dan Ibunda Elfina Rusdi.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK Tunas Mekar Indonesia Bandar Lampung pada tahun 2002, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN 2 Teladan Rawa Laut pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 2 Bandar Lampung tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 2 Bandar Lampung pada tahun 2014.

Tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi Mahasiswa penulis pernah aktif pada organisasi Lunar Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2014.

Kupersembahkan karya ini kepada Ayah dan Ibu tercinta sebagai tanda bakti, hormat, dan rasa terima kasih yang tak terhingga.....

Tuhan tidak menjanjikan langit itu selalu biru, bunga selalu mekar, dan mentari selalu bersinar. Tapi ketahuilah, bahwa dia selalu memberi pelangi disetiap badai, tawa disetiap airmata, berkah disetiap cobaan, dan jawaban dari setiap doa.

-ER-

Do not lose hope, nor be sad- Qur'an 3:139

SANWACANA

Puji dan Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang tak henti-hentinya memberika nikmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul “Perbedaan Penyusutan Luka Bakar Derajat II antara pemberian topical sel punca mesenkimal wharton’s jelly tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

- Prof.Dr.Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P. selaku rector Universitas Lampung;
- Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes., Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
- dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Pembimbing Utama atas kesediannya untuk memberikan bimbingan, saran dan kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini;
- dr. Oktafany S.Ked M.Pd Ked. Selaku Pembimbing kedua dan selaku Pembimbing Akademik atas kesediannya untuk memberikan bimbingan,

saran, dan kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini serta pesan dan nasehat yang telah diberikan selama ini;

- dr. Rizki Hanriko S.Ked Sp.PA, selaku Penguji pada ujian Skripsi atas waktu, ilmu, dan saran-saran yang telah diberikan;
- Terkhusus dan paling special ayah dan ibu yang tak pernah letih mendidiku, menyertakan namaku disetiap doanya, membimbing, mendukung dan memberikan yang terbaik untukku. Terima kasih atas semua doa, penyertaan, kesabaran dan segala sesuatu yang telah diberikan kepadaku selama ini. Terima kasih selalu menjadi sandaran dan penguat dalam setiap langkah kehidupan yang ku jalani. Semoga persembahan ini dapat membuat ayah dan ibu bangga;
- Adik saya tercinta, Muhammad Gilang Akbar yang selalu memberikan semangat, doa, motivasi, support selama menyelesaikan skripsi;
- Tante ku tersayang Erika Rusdi beserta keluarga, yang selalu support , memberikan motivasi, doa dan semangat;
- Sepupuku Alma Nazelia Syafni yang selalu memberikan semangat;
- Bu Nuriah dan Mba Yani yang sudah banyak membantu dalam pembuatan ekstrak
- Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
- Seluruh staf dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
- Teman-teman penelitian saya Luh Dina Yulita; Eka Lestri . Tanpa kalian saya tidak dapat menyelesaikan skripsi ini;

- Sahabat dan keluarga terbaikku “Mager squad” Vincha Rahma Luqman, Vonisya Meutia yang selalu memberikan semangat , dukungan saat penulis mengalami masa-masa sulit. Terima kasih atas canda, tawa dan kebersamaan selama menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran Unila. Semoga persahabatan dan persaudaraan ini dapat terus terjalin selamanya sampai kita tua nanti;
- Teman-teman angkatan 2014 yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terimakasih atas kebersamaan selama menjalani kuliah di fakultas Kedokteran Unila semoga kelak kita menjadi sejawat sampai akhir hayat;

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi penulis berharap semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, Februari 2018

Penulis

Niken Rahmatia

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat bagi Penulis.....	6
1.4.2 Manfaat bagi Peneliti Lain.....	6
1.4.3 Manfaat bagi Instansi Terkait.....	6
1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat.....	6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur dan Fungsi Kulit.....	7
2.1.1 Epidermis.....	8
2.1.2 Dermis.....	9
2.1.3 Subkutis.....	10

2.2 Luka Bakar.....	10
2.2.1 Definisi Luka Bakar.....	10
2.2.2 Patofisiologi Luka Bakar.....	10
2.2.3 Kedalaman Luka Bakar.....	12
2.2.4 Penyembuhan Luka Bakar.....	13
2.3 Silver Sulfadiazin.....	14
2.4 Sel Punca.....	16
2.4.1 Definisi Sel Punca.....	16
2.4.2 Klasifikasi Sel Punca.....	16
2.4.2.1 Berdasarkan Basis Potensi.....	16
2.4.2.2 Berdasarkan Asalnya.....	18
2.5 Human Umbilical Derived Cord Stem Cells.....	19
2.6 Terapi Sel Punca Mesenkimal.....	20
2.7 Gambaran Umum Hewan Coba.....	22
2.8 Kerangka Penelitian.....	25
2.8.1 Kerangka Teori.....	25
2.8.2 Kerangka Konsep.....	26
2.9 Hipotesis.....	26

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	27
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.3 Subjek Penelitian.....	28
3.3.1 Populasi Penelitian.....	28
3.3.2 Sampel Penelitian.....	28
3.4 Rancangan Penelitian.....	29
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian.....	30
3.5.1 Variabel Bebas.....	30
3.5.2 Variabel Terikat.....	30

3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	30
3.7 Alat dan Bahan.....	32
3.7.1 Alat Penelitian.....	32
3.7.2 Bahan Penelitian.....	32
3.8 Cara Kerja.....	33
3.8.1 Tahap Persiapan.....	33
3.8.2 Tahap Pengujian.....	36
3.9 Alur Penelitian.....	38
3.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	39
3.11 Kaji Etik.....	42

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Gambaran Umum Hasil Penelitian.....	43
4.1.1 Analisis Univariat.....	46
4.1.2 Analisis Bivariat.....	48
4.2 Pembahasan.....	49
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	55

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan.....	56
5.2 Saran.....	56

DAFTAR PUSTAKA.....	57
----------------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kedalaman Luka Bakar.....	12
2. Definisi Operasional.....	30
3. Gambaran Makroskopis Luka Bakar Derajat II.....	44
4. Hasil Uji Analisis Univariat Persentase Penyusutan Luka.....	47
5. Hasil Uji One Way Annova Perbedaan Penyusutan Luka.....	49
6. Persentase Penyusutan Luka Hari 5	62
7. Persentase Penyusutan Luka Hari 10.....	63
8. Persentase Penyusutan Luka Hari 15.....	64
9. Persentase Penyusutan Luka Hari 20.....	65
10. Persentase Penyusutan Luka Hari 25.....	67
11. Persentase Penyusutan Luka Hari 30.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Zona Cedera Luka Bakar.....	12
2. Anatomi Tali Pusat.....	20
3. Tikus Putih Jantan galur Sprague dawley.....	24
4. Kerangka Teori.....	25
5. Kerangka Konsep.....	26
6. Alur Penelitian.....	39

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Luka Bakar adalah trauma jaringan yang diakibatkan adanya kontak dengan suhu panas tinggi(*thermal*), benda panas (*physical*), bahan-bahan kimia (*chemical*), sumber listrik (*electrical*) dan pancaran radiasi (*radiation*).Trauma Luka bakar dapat bervariasi dari luka kecil yang sifatnya lokal dan dapat ditangani di sebuah klinik rawat jalan, hingga trauma luas yang sifatnya sistemik dan dapat menyebabkan *multi-system organ failure* (MOF) yang membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit.Kedalaman kerusakan jaringan akibat luka bakar tergantung pada derajat panas luka bakar, penyebab luka bakar, dan lamanya kontak dengan tubuh penderita. Luka bakar yang luas, yaitu sekitar 20% dari *total body surface area* (TBSA) atau lebih dapat menyebabkan reaksi akut sistemik atau disebut dengan syok (Rowan et al. 2015).

Luka bakar dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan epidermis, dermis maupun subkutis. Kedalaman luka bakar mempengaruhi proses dari penyembuhan luka. Derajat kedalaman luka bakar dibagi menjadi tiga derajat yaitu luka bakar derajat I,II dan III (Am et al. 2010).

Luka bakar derajat I merupakan luka bakar yang paling ringan, kerusakan lapisan kulit hanya sebatas lapisan epidermis dan luka biasanya akan sembuh dalam waktu lima hari. Pada luka bakar derajat II kerusakan lapisan kulit sudah sampai lapisan dermis dan luka biasanya sembuh dalam waktu dua minggu sampai 4 minggu dengan bekas luka hiperpigmentasi pada kulit. Luka bakar derajat III, kerusakan sudah mengenai ketiga lapisan kulit yaitu epidermis, dermis, dan subkutis biasanya kondisi penderita dengan luka bakar derajat III sudah disertai dengan syok dan penyembuhan luka berlangsung selama delapan minggu dengan bekas luka yang hipertropik (Guo & Dipietro 2010).

Proses penyembuhan luka bakar memiliki fase penyembuhan yang sama dengan jenis luka lainnya meskipun secara derajat inflamasi, luka bakar berbeda. Proses tersebut dibagi ke dalam tiga fase utama yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Namun, pada kenyataannya ketiga fase tersebut masih tumpang tindih satu dengan lainnya. Hal tersebut terjadi bergantung pada beberapa faktor yang berkaitan seperti cepatnya proses inflamasi, ada tidaknya infeksi sekunder, faktor nutrisi, dan lainnya (Guo & Dipietro 2010).

Pada luka bakar derajat I jarang menimbulkan komplikasi seperti infeksi, syok, maupun bekas luka yang disestetik. Permasalahan yang dialami oleh penderita luka bakar derajat II dan III selain syok yaitu proses penutupan luka yang lama, sehingga dapat menimbulkan kerentanan terhadap munculnya

infeksi sekunder, bekas luka yang sifatnya disestetik dan rasa sakit yang berkepanjangan. Proses penutupan luka sangatlah penting mengingat kulit merupakan organ superfisial yang langsung berhubungan dengan dunia luar (Am et al. 2010). Oleh karena itu, diperlukan suatu terapi yang dapat mempercepat proses penyusutan luka bakar (Moenadjat et al. 2013).

Silver sulfadiazine merupakan antibiotik topikal yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka bakar. Campuran antara logam *silver* dan antibiotik golongan *sulfonamide* ini memiliki sifat *broad spectrum* dan menjadi *drug of choice* untuk pengobatan luka bakar (Sevgi et al. 2014).

Saat ini telah dikembangkan dan banyak diteliti mengenai terapi untuk penyembuhan luka bakar selain dengan antiseptik. Penelitian tersebut diantaranya dilakukan oleh (Sakti 2013) tentang pemberian topikal ekstrak gel *aloe verayang* mempercepat proses penyembuhan luka bakar pada mencit. Selain itu telah dikembangkan juga terapi menggunakan sel punca (*stem cell*) yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain. Penelitian yang dilakukan oleh (Nabilah Nur 2017) tentang perbedaan penyembuhan luka sayat secara makroskopis antara pemberian topikal *bioplacenton* dengan ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia, dimana penyembuhan lebih cepat menggunakan ekstrak sel punca mesenkimal.

Sel punca mesenkimal adalah sel punca multipoten yang memiliki morfologi serupa dengan fibroblast. Sel punca mesenkimal ini pertama kali ditemukan di sumsum tulang dan memiliki sifat memperbaharui diri. Pada awalnya diketahui sel punca mesenkimal ini hanya berdiferensiasi menjadi sel adiposit, chondroblas, dan osteoblast namun sekarang sel ini sudah banyak diteliti dan tidak hanya berdiferensiasi menjadi tiga sel diatas namun sel ini dapat berdiferensiasi menjadi sel neuron, sel kulit dan sel lainnya (Ghieh et al. 2015).

Sel punca mesenkimal memiliki beberapa manfaat seperti mempercepat penutupan luka, menstimulasi angiogenesis dan mengurangi respon inflamasi. Selain di sumsum tulang, sel punca mesenkimal ini dapat diperoleh dari tali pusat, dimana hampir semua bagian di tali pusat seperti, darah dari tali pusat, matriks *wharton's jelly*, membran amniotik, memiliki sifat memperbaharui diri (*self renewal*) (Arno, Alexandra H Smith, et al. 2011). Penelitian yang dilakukan oleh (Moenadjat et al. 2013) tentang perbedaan penyembuhan luka bakar derajat III antara pemberian silver sulfadiazine dan ekstrak sel punca mesenkimal darah tali pusat, luka bakar lebih cepat menutup menggunakan ekstrak sel punca. Selain darah dari tali pusat, matrix *wharton's jelly* juga mengandung ekstrak sel punca mesenkimal yang jumlahnya cukup banyak. *Wharton's jelly* merupakan membran gelatinosa yang menyelimuti pembuluh darah pada tali pusat. *Wharton's jelly* ini memiliki densitas yang rendah sehingga sangat mudah untuk diisolasi. Tali pusat merupakan sumber sel punca mesenkimal yang sangat mudah

diperoleh dan efek terapeutik sama dengan sel punca mesenkimal pada sumsum tulang (Ghieh et al. 2015).

Berdasarkan penjelasan diatas, penelitian lebih lanjut untuk mempelajari potensi tali pusat sebagai terapi sel punca adalah sesuatu yang menarik dan dapat memberikan manfaat .Penelitian untuk mengamati dan mempelajari perbedaan antara pemberian topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* akan dilaksanakan melalui penilaian penyusutan luka bakar dengan model hewan coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Mengetahui perbedaan persentase penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi penulis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya tentang perbedaan waktu penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazin*.

1.4.2 Manfaat bagi Peneliti Lain

Penelitian ini diharapkan menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan sel punca mesenkimal tali pusat manusia pada penyembuhan luka bakar.

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat luas mengenai manfaat sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dalam penyembuhan luka bakar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ terluar dari tubuh manusia yang memiliki berat sekitar 3.5–10 kilogram dan memiliki luas permukaan 1.5–2 m². Kulit sebagai organ tubuh terluar memiliki fungsi *barrier* protektif terhadap dunia luar. Agen patogenik akan kontak terlebih dahulu dengan kulit sebelum memasuki tubuh. Fungsi kulit lainnya yaitu, sebagai regulator suhu, pembentukan vitamin D, metabolik, sensasi, *shock absorber*, psikososial (penampilan), dan sebagai alat indra (Pappas 2015).

Kulit tersusun dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan terluar atau yang disebut dengan epidermis, dibawah lapisan epidermis terdapat dermis dan setelah dermis adalah subkutis. Ketiga lapisan ini yang memiliki fungsi yang sinergis dalam melaksanakan fungsinya. Selain tersusun dari tiga lapisan, kulit memiliki kelenjar tambahan yaitu kelenjar keringat, kelenjar minyak dan folikel rambut (Brodell & Rosenthal 2008).

2.1.1 Epidermis

Epidermis tersusun dari lapisan epitel gepeng berkeratin, yang memiliki empat sel utama yaitu keratinosit, melanosit, sel langerhans dan sel merkel. Hampir 90% lapisan epidermis berisi keratinosit yang memproduksi keratin. Keratin merupakan protein fibrosa yang memiliki fungsi melindungi kulit dari paparan luar seperti, mikroba, sinar matahari dan bahan kimia. Sekitar 8% lapisan epidermis berisi sel melanosit. Sel melanosit ini berkembang dari sel tunas ektoderm pada saat embriogenesis dan memproduksi zat utama berupa melanin. Melanin adalah pigmen berwarna kuning kemerahan atau coklat kehitaman yang berkontribusi terhadap warna kulit dan berfungsi untuk menyerap sinar ultraviolet (UV) yang sifatnya merusak jaringan. Sel langerhans atau disebut juga sel dendritik epidermal berasal dari sumsum tulang merah yang bermigrasi ke epidermis. Sel langerhans ini berperan dalam sistem imun yaitu memproteksi kulit dari invasi mikroba dan sel ini sangat gampang rusak oleh sinar ultraviolet. Selain tiga jenis sel diatas, lapisan epidermis tersusun oleh sel merkel. Sel merkel ini jumlahnya sangat sedikit dan letaknya sangat dalam diantara neuron sensori. Epidermis tersusun atas lima lapisan yaitu, stratum basalis, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum dan stratum korneum. Beberapa bagian tubuh memiliki tingkat ketebalan stratum korneum yang berbeda-beda, daerah telapak tangan, telapak kaki dan jari memiliki stratum korneum yang cukup tebal, dibandingkan dengan daerah tubuh lainnya. Pada daerah yang memiliki lapisan

epidermis yang tipis, memiliki kelenjar aksesorius seperti, kelenjar keringat, kelenjar minyak dan folikel rambut. Stratum basalis atau sering juga disebut stratum germinativum merupakan lapisan terdalam atau terbawah dari lapisan epidermis, sel pada lapisan ini memiliki sel punca untuk sel epidermis, dimana proses mitosis cukup tinggi dilapisan ini. Keratinisasi berlangsung ketika sel pada stratum basalis memproduksi keratin, lalu keratin ini akan naik ke lapisan yang lebih superfisial sampai lapisan teratas yaitu stratum korneum, lalu mengalami apoptosis. Siklus ini berlangsung terus-menerus ketika sel mengalami apoptosis, maka sel baru akan di produksi (Wickett & Visscher 2006).

2.1.2 Dermis

Dermis merupakan lapisan jaringan ikat yang menempel dengan epidermis yang dibatasi oleh *basementmembrane*. Lapisan Dermis lebih tebal dibandingkan dengan lapisan epidermis. Lapisan ini tersusun atas jaringan ikat padat yang mengandung kolagen dan serat elastik, sehingga mudah untuk merenggang dan kuat. Lapisan dermis juga mengandung pembuluh darah, saraf, kelenjar dan folikel rambut. Berdasarkan struktur jaringannya dermis dibagi menjadi dua lapisan yaitu, lapisan papiler superfisial dan lapisan retikular dalam (Brodell & Rosenthal 2008).

2.1.3 Subkutis

Subkutis merupakan jaringan lemak yang terletak di bawah lapisan dermis, dengan demikian subkutis sering disebut juga sebagai *hypodermis*. Jaringan subkutis ini mampu mempertahankan suhu tubuh, menyimpan cadangan energi, dan dapat menjadi shock absorber jika terjadi trauma melalui permukaan kulit (Brodell & Rosenthal 2008).

2.2 Luka Bakar

2.2.1 Definisi Luka Bakar

Luka bakar merupakan trauma jaringan yang disebabkan paling sering oleh terpapar suhu tinggi seperti terbakar api langsung, tersiram air panas, dan penyebab lainnya seperti, pajanan suhu tinggi matahari, listrik, maupun bahan kimia. Luka bakar menyebabkan hilangnya integritas kulit dan dapat menyebabkan efek sistemik yang cukup kompleks (Hettiaratchy & Dziwulski 2004).

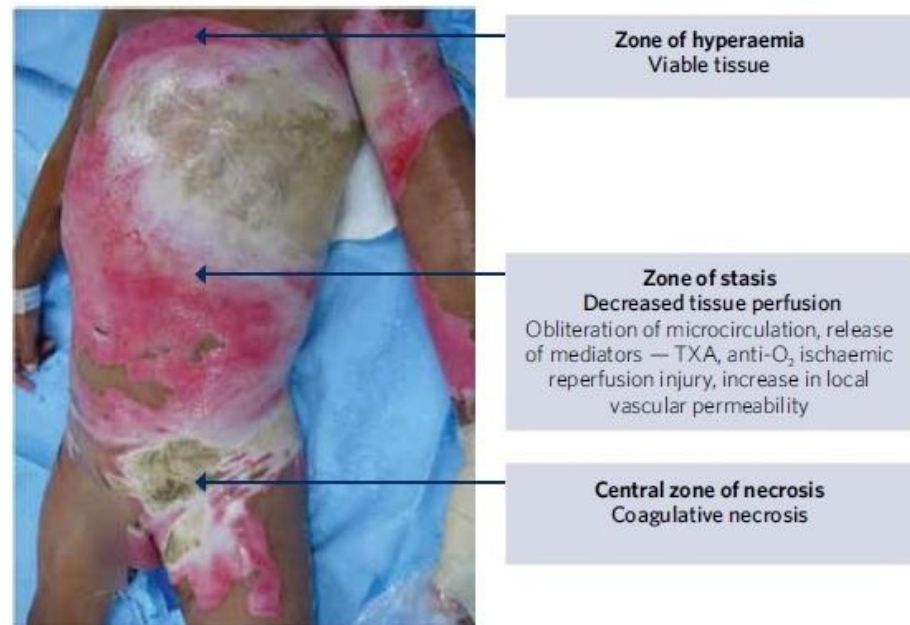
2.2.2 Patofisiologi Luka Bakar

Luka bakar dapat menyebabkan respon inflamasi lokal dan sistemik. Respon inflamasi lokal menyebabkan terbentuknya tiga zona pada kulit yaitu, zona koagulasi atau zona nekrosis, zona stasis, dan zona hiperemia. Zona koagulasi terbentuk di tengah daerah luka, zona ini mengalami kerusakan jaringan yang sifatnya ireversibel akibat adanya koagulasi unsur protein. Zona stasis digambarkan dengan

berkurangnya perfusi jaringan di sekitar area trauma, jaringan pada zona stasis berpotensi untuk diselamatkan dengan resusitasi yang baik akan meningkatkan perfusi jaringan dan mencegah jaringan mengalami kerusakan yang sifatnya ireversibel. Kondisi tertentu seperti, hipotensi, infeksi atau edema dapat merubah zona ini menjadi zona kerusakan jaringan total. Pada zona hiperemia kerusakan jaringan tidak bersifat ireversibel akibat adanya perfusi jaringan yang cukup baik (Hettiaratchy & Dziewulski 2004).

Tersekresinya sitokin dan mediator inflamasi lainnya pada tempat cedera akan memiliki efek sistemik ketika luas luka bakar mencapai 90% dari total luas permukaan tubuh. Perubahan kardiovaskuler berupa peningkatan permeabilitas kapiler yang akan menyebabkan hilangnya protein intravaskuler dan cairan ke dalam kompartemen interstitial. Kontraktilitas miokardial berkurang akibat tersekresinya mediator inflamasi berupa *tumour necrosis factor α* (TNF α), hal ini menyebabkan hipotensi sistemik dan hipoperfusi organ. Selain perubahan sistem kardiovaskuler, perubahan sistem respiratorik berupa bronkokonstriksi dapat menyebabkan *respiratory distress syndrome* akibat tersekresinya mediator inflamasi. Aktivitas metabolik juga mengalami perubahan akibat efek sistemik, berupa peningkatan basal metabolic rate (BMR). Respon sistemik akibat cedera luka bakar merupakan proses yang kompleks dan melibatkan sistem fisiologi tubuh (Nielson et al. 2017)

FIGURE 13: Zones of a burn injury (photo courtesy Professor Heinz Rode)



Gambar 1. Zona cedera luka bakar ((Hettiaratchy & Dziewulski 2004).

2.2.3 Kedalaman Luka Bakar

Kedalaman kerusakan jaringan akibat luka bakar ditentukan oleh jumlah energi panas yang mengenai kulit dan ketebalan dari kulit itu sendiri. Kedalaman luka bakar terbagi menjadi 4 derajat.

Tabel 1. Derajat Kedalaman Luka Bakar (Hettiaratchy & Dziewulski 2004).

Derajat Luka Bakar	Penyebab	Gambaran Luka	Warna	Level Nyeri
Satu (<i>superficial</i>)	Cahaya api, ultraviolet (terbakar sinar matahari)	Kering, tidak melepuh, tidak atau edema minimal	Eritema	Nyeri
Dua (<i>partial thickness</i>)	Kontak dengan cairan panas atau benda padat panas, pakaian terbakar, api langsung, zat	Bleb lembab, melepuh	Burik putih hingga merah muda, merah jambu	Sangat nyeri

	kimia, Ultraviolet			
Tiga A (<i>full thickness</i>)	Kontak dengan cairan panas atau benda padat panas, api, zat kimia, listrik	Kering dengan eskar yang keras hingga debridement, tampak pembuluh darah yang gosong dibawah eskar	Campuran putih, seperti lilin, seperti mutiara, gelap, kepar, mahoni, gosong	Sedikit nyeri atau tidak nyeri, rambut mudah tercabut
Tiga B (termasuk struktur jaringan dibawahnya)	Kontak lama dengan api, listrik	Sama dengan derajat tiga, mungkin tampak tulang, otot, tendon	Sama dengan derajat tiga	Sama dengan derajat tiga

2.2.4 Proses Penyembuhan Luka Bakar

Penyembuhan luka bakar memiliki proses yang sama dengan jenis luka lainnya, meskipun secara derajat inflamasinya berbeda. Fase pada penyembuhan luka bakar terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling (Monstrey et al. 2008).

Fase inflamasi dimulai segera setelah cedera sampai hari ke-5 pasca cedera. Pada Fase ini neutrofil dan monosit bermigrasi ke lokasi cedera akibat adanya vasodilatasi dan ekstravasasi cairan, sehingga pada fase ini akan dimulai respon imun dengan pemanggilan makrofag oleh kemokin. Fase inflamasi berfungsi bukan hanya mencegah infeksi saat penyembuhan luka, tetapi juga untuk mendegradasi jaringan nekrotik dan mengaktifkan sinyal yang dibutuhkan untuk perbaikan luka. Saling

tumpang tindih dengan fase inflamasi, fase proliferasi dicirikan dengan aktivasi keratinosit dan fibroblast oleh sitokin dan *growth factors*. Pada fase proliferasi, keratinosit akan bermigrasi ke daerah luka untuk membantu penutupan dan pengembalian jaringan vaskuler, dimana proses ini merupakan tahap yang penting dalam penyembuhan luka. Fase terakhir penyembuhan luka adalah fase remodeling. Pada fase remodeling ini, jaringan baru yang terbentuk akan disusun kembali sesuai dengan bentuk jaringan asalnya. Fase ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun. Pada fase ini bekas luka akan mengalami maturasi. Perubahan yang terjadi adalah penurunan kepadatan sel dan vaskularisasi, pembuangan matriks temporer yang berlebihan dan pentaan serat kolagen sepanjang garis luka untuk meningkatkan jaringan baru. Fase akhir penyembuhan luka ini dapat berlangsung selama bertahun-tahun (Guo & Dipietro 2010).

2.3 Silver Sulfadiazine

Luka bakar rentan sekali terinfeksi oleh mikroorganisme salahsatunya adalah bakteri. Bakteri gram-positif seperti *Staphylococcus aureus* dan termasuk juga *S. aureus methicilin-resistant*, *Enterococcus sp*, bakteri gram-negatif seperti *Eschericia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Kliebsella sp*, *Enterobacter sp*, dan *Proteus sp*. Infeksi pada permukaan daerah luka bakar akan memperlambat dan memperhambat penyembuhan luka bakar yang dapat menyebabkan peningkatan mortalitas. Infeksi bertanggung jawab atas 75% kematian pada pasien yang mengalami luka bakar, dengan luas luka bakar

lebih dari 40% total luas permukaan tubuh. Terapi antibiotik yang tepat harus segera diberikan untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Antibiotik yang diberikan secara oral dan parenteral tidak efektif untuk menyembuhkan infeksi microbial. Topikal antibiotik merupakan pengobatan yang penting untuk penyembuhan luka bakar (Saeidinia et al. 2017).

Silver sulfadiazine merupakan antibiotik topikal yang digunakan untuk penyembuhan luka bakar. Obat topikal ini menjadi standar baku emas untuk pengobatan luka bakar. *Silver Sulfadiazine* (SSD) merupakan kombinasi antara *silver* dan *sulfadiazine*. SSD merupakan polimer dimana setiap ion *silver* mengalami tetrakoordinasi dan dikelilingi oleh tiga molekul deprotonasi *sulfa*, dimana setiap molekul *sulfa* akan berikatan dengan tiga ion *silver* yang berbeda. Mekanisme obat ini yaitu ion *silver* akan terdisosiasi dari *silver sulfadiazine* dan akan berikatan dengan bakteri, semenit kemudian molekul *sulfadiazine* akan aktif. Ketika bakteri terpapar oleh SSD, terjadi perubahan struktural dan perlemahan dinding sel bakteri, yang menyebabkan distorsi dan pembesaran dari sel bakteri (Venkataraman & Nagarsenker 2013).

Silver sulfadiazine menjadi obat topikal pilihan utama untuk penyembuhan luka bakar karena sifat antibakterinya yang cukup baik untuk mencegah infeksi pada luka. Penggunaan *silver sulfadiazine* ini baiknya digabung dengan agen topikal yang mengandung *epidermal growth factor* (EGF) untuk membantu mempercepat regenerasi jaringan, akibat efek toksiknya penggunaan silver

sulfadiazine tunggal dapat memperlambat penyembuhan luka (Sevgi et al. 2014).

2.4 Sel punca

2.4.1 Definisi Sel Punca

Stem cell atau sel punca merupakan sel induk yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri sendiri dan dapat berdiferensiasi secara multilinear. *Stem cell* berasal dari kata *stem* yang berarti batang dan *cell* yang berarti sel, merupakan awal mula dari pembentukan berbagai sel penyusun keseluruhan tubuh manusia. Komisi Bioetika Nasional dan Pusat Bahasa telah menyetujui *stem cell* dalam bahasa Indonesia diartikan menjadi sel punca, yaitu sel yang menjadi awal mula (Kalra & Tomar 2014).

2.4.2 Klasifikasi Sel Punca

2.4.2.1 Berdasarkan Basis Potensi

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel, sebagai berikut (Kalra & Tomar 2014):

a. Sel punca totipoten

Sel punca totipoten merupakan sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel. Contoh sel ini adalah zigot yang dibentuk pada saat fertilisasi sel telur dan

beberapa sel awal yang terbentuk dari zygote (Kalra & Tomar 2014).

b. Sel punca pluripoten

Sel punca ini memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi hampir ke semua jenis sel. Contohnya termasuk sel punca embrional yang berasal dari tiga lapisan germinal yaitu mesoderm, endoderm, dan ektoderm yang terbentuk pada tahap awal diferensiasi sel punca embrional (Kalra & Tomar 2014).

c. Sel punca multipoten

Sel punca multipoten ini memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel yang memiliki kesamaan fungsi dan tempatnya. Contohnya adalah sel punca hematopoietik yang dapat menjadi eritrosit dan leukosit ataupun trombosit (Kalra & Tomar 2014).

d. Sel punca oligopoten

Kemampuan berdiferensiasi sel ini hanya dapat ke beberapa sel saja, seperti sel punca limfoid atau sel punca *myeloid* (Kalra & Tomar 2014).

e. Sel punca unipoten

Sel punca unipoten ini hanya dapat berdiferensiasi menjadi satu jenis sel saja, dan memiliki sifat *self-renewal* hanya untuk satu jenis sel saja. Contoh sel punca ini adalah sel punca epidermal (Kalra & Tomar 2014).

2.4.2.2 Berdasarkan Asalnya

Berdasarkan asalnya sel punca dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis sel yaitu (Bongso & Lee 2010):

a. Sel Punca Embrional

Sel punca embrional merupakan sel punca pluripoten yang berasal dari blastosit pada saat embriogenesis. *Human Embryonic Stem Cells* (hESCs) berasal dari perkembangan pre-implantasi embrio (embrio yang berumur 5 hari, morula yang berumur 48 hari atau *inner cell mass* dari blastosit). Derivasi sel punca embrional ini bersifat kontroversial karena membutuhkan perusakan embrio, dapat berkembang menjadi *teratocarcinoma*, imunogenik dan memiliki instabilitas genetik secara *in vitro*. Selain telah digunakan untuk pengobatan regeneratif, sel punca embrional juga digunakan untuk melihat perkembangan genetik dan penelitian farmakologis (Bongso & Lee 2010).

b. Sel Punca Dewasa

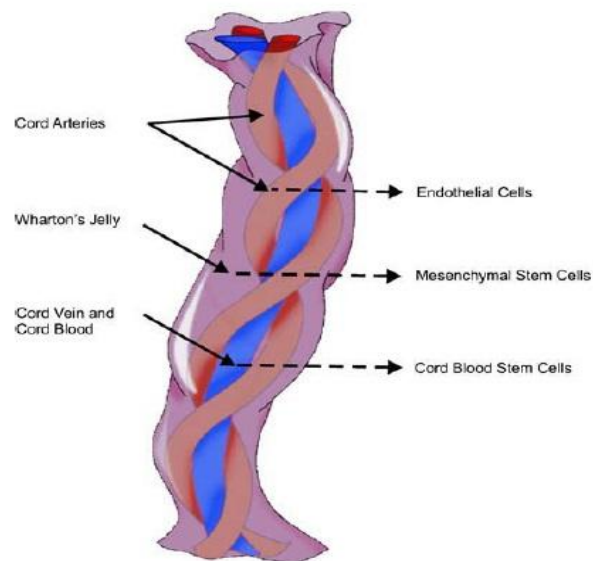
Sel punca dewasa ditemukan pada jaringan tubuh dewasa yang spesifik, tali pusat dan plasenta setelah melahirkan. Sel punca dewasa ini memiliki sifat totipoten dan multipoten, ditemukan di seluruh tubuh setelah perkembangan embrional, yang mengalami multiplikasi untuk mengisi kembali sel yang mati dan regenerasi jaringan yang rusak. Peran utama sel punca dewasa ini

pada makhluk hidup adalah untuk mempertahankan dan memperbaiki jaringan dimana sel ini ditemukan. Tidak seperti sel punca embrional, yang ditentukan berdasarkan asalnya (seliner mass dari blastosit) (Bongso & Lee 2010).

2.5 Human Umbilical Derived Cord Stem Cells

Tali pusat manusia berisi dua arteri dan satu vena yang tertanam pada jaringan ikat mukus atau gelatinosa atau yang sering disebut sebagai *Wharton's jelly* (WJ), yang ditutupi oleh membrane amniotik (Li et al. 2012). *Wharton's jelly* ini tersusun atas proteoglikan dan beberapa jenis kolagen, membentuk jaringan seperti rongga, didalamnya dimana sel stromal tertanam. Sel stromal ini disebut juga *umbilical cord matrix* (UMC) (Qiao et al. 2008)

Wharton's jelly memiliki densitas sel yang cukup rendah, hal tersebut membuat proses isolasi menjadi lebih mudah, *wharton's jelly* dengan ukuran sekitar 5-10 mm³ berpotensi menghasilkan satu miliar sel punca mesenkimal. Sel punca mesenkimal *wharton's jelly* memiliki karakteristik dapat berdiferensiasi menjadi jaringan tulang, kulit, hepatosit, syaraf dan lainnya. Sel stromal pada tali pusat manusia memiliki sifat pluripoten yang lebih luas dibandingkan dengan sel mesenkimal pada sumsum tulang (Batsali et al. 2013).



Gambar 2.Anatomi Tali Pusat(Arno, Alexandra H. Smith, et al. 2011).

2.6 Terapi Sel Punca Mesenkimal

Sel punca mesenkimal diketahui merupakan sel punca yang baik untuk memperbaiki kerusakan jaringan. Sel punca mesenkimal memiliki sifat (1) memperbaharui diri (*self-renewal*) (2) memiliki efek parakrin yang menghasilkan faktor-faktor kimia yang berperan dalam penyembuhan jaringan yang cedera (3) dapat berdiferensiasi secara multilinear (*asymmetric replication*) (Nakamura et al. 2013). Efek parakrin sangat berperan dalam proses penyembuhan jaringan, efek ini membuat tersekresinya zat-zat seperti sitokin, *growth factor* dan mediator kimia lainnya. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), merupakan *growth factor* yang dapat mempercepat proses reepitelisasi dan penyembuhan luka. Mediator kimia lainnya yang tersekresi akibat sinyal parakrin adalah *IL-1 Receptor Antagonist* (IL-1 RA) yang dapat memodulasi proses inflamasi dan respon imun. Sel punca mesenkimal juga dapat berdiferensiasi secara

multilinear yaitu sel punca tersebut dapat berdiferensiasi menjadi jaringan target yang spesifik (Lee et al. 2016).

Pada luka bakar kulit kehilangan integrasinya. Penutupan luka bakar yang lambat dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, rasa sakit yang berkepanjangan, bekas luka yang hipertropik dan lainnya. Luka bakar derajat satu dapat sembuh dengan cepat dan jarang menimbulkan bekas luka. Pada luka bakar derajat dua, tiga dan empat, penutupan luka berlangsung lebih lama dan meninggalkan bekas luka dikarenakan lapisan dermis terkena dan kelenjar-kelenjar tambahan pada kulit tidak intak lagi (Arno, Alexandra H. Smith, et al. 2011). Re-epitelisasi secara alami terjadi ketika luka terbentuk, keratinosit bermigrasi ke daerah luka untuk membentuk keratin dan berdiferensiasi menjadi neoepitelium. Proses tersebut berlangsung lambat, sedangkan diperlukan re-epitelisasi yang cepat untuk mengurangi infeksi dan komplikasi lainnya. Terapi menggunakan sel punca dapat mempercepat re-epitelisasi pada luka di kulit dan meregenerasi kelenjar-kelenjar tambahan pada kulit selain itu juga dapat mempercepat penyembuhan luka bakar dengan mekanisme mengurangi infiltrasi netrofil dan makrofag begitu juga sitokin dan media inflamator lainnya (Parekkadan & Milwid 2010). Suplai darah merupakan hal penting dalam penyembuhan luka, sel punca mesenkimal ini mempercepat proses angiogenesis dengan mensekresi *vascular epithel growth factor* (VEGF), sehingga proses penutupan luka berlangsung lebih cepat (Wei et al. 2013).

Salah satu cara dalam menggunakan sel punca sebagai terapi untuk perbaikan dan regenerasi kulit adalah dengan terapi gen. Terapi gen adalah penyisipan gen kepada sel resipien. Gen tersebut dapat disalurkan melalui dua cara yaitu *in vivo* dan *ex vivo*. Teknik *in vivo* yaitu gen disalurkan langsung kepada jaringan target, biasanya menggunakan cara *naked DNA application*, DNA diisolasi dan langsung dapat diaplikasikan ke jaringan target, bisa secara topikal ataupun injeksi. Teknik *ex vivo*, gen tersebut diisolasi dan ditanam di sel tertentu, setelah itu gen disalurkan ke sel resipien. Teknik *in vivo* lebih sering digunakan, karena prosenya yang lebih mudah (Gene et al. 2014).

2.7 Gambaran Umum Hewan Coba

Animal model atau hewan model merupakan objek hewan sebagai imitasi (peniruan) manusi (atau spesies lain), yang digunakan untuk menyelidiki fenomena biologis atau patobiologis. Tikus Norway (*Rattus norvegicus*) adalah tikus yang digunakan untuk percobaan laboratorium untuk mempelajari pengaruh obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi, maupun tingkah laku karena tikus merupakan hewan mamalia, sehingga dampak terhadap suatu perlakuan tidak jauh berbeda dengan mamalia lainnya (Sharp & Villano 2012)

Tikus Norway (*Rattus norvegicus*) galur albino merupakan tikus yang paling sering digunakan dalam penelitian sebagai hewan coba di laboratorium. Terdapat tiga macam galur tikus putih yang dikenal untuk dijadikan hewan coba, yaitu galur *Sprague dawley*, Long Evans, dan Wistar.

Tikus Norway putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* diciptakan oleh R.W Dawley pada tahun 1925, yang merupakan hasil persilangan dari tikus Wistar betina dengan tikus jantan yang tidak diketahui klasifikasinya. Tikus Norway putih galur *Sprague dawley* dapat digunakan untuk aplikasi penelitian dalam aspek eksperimen pembedahan, metabolisme dan nutrisi, studi umum, onkologi, neurologi, farmakologi, fisiologi dan penuaan serta toksikologi. Perbedaannya dengan tikus galur Wistar adalah galur *Sprague dawley* lebih jinak dan mudah ditangani (Sharp & Villano 2012).

Berikut adalah taksonominya (Sharp & Villano 2012).

Kingdom : Animalia
Filum : Cordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Familia : Muridae
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Siklus hidup tikus laboratorium dipengaruhi oleh galur, diet, jenis kelamin, kondisi lingkungan dan variabel lain. Maksimum siklus hidup dari tikus laboratorium adalah 2 sampai 3.5 tahun, sedangkan *Sprague dawley* memiliki siklus hidup yang lebih singkat, yaitu hanya berkisar sampai 2 tahun. Tikus dapat mengalami dehidrasi dan kehilangan berat badannya, oleh karena itu

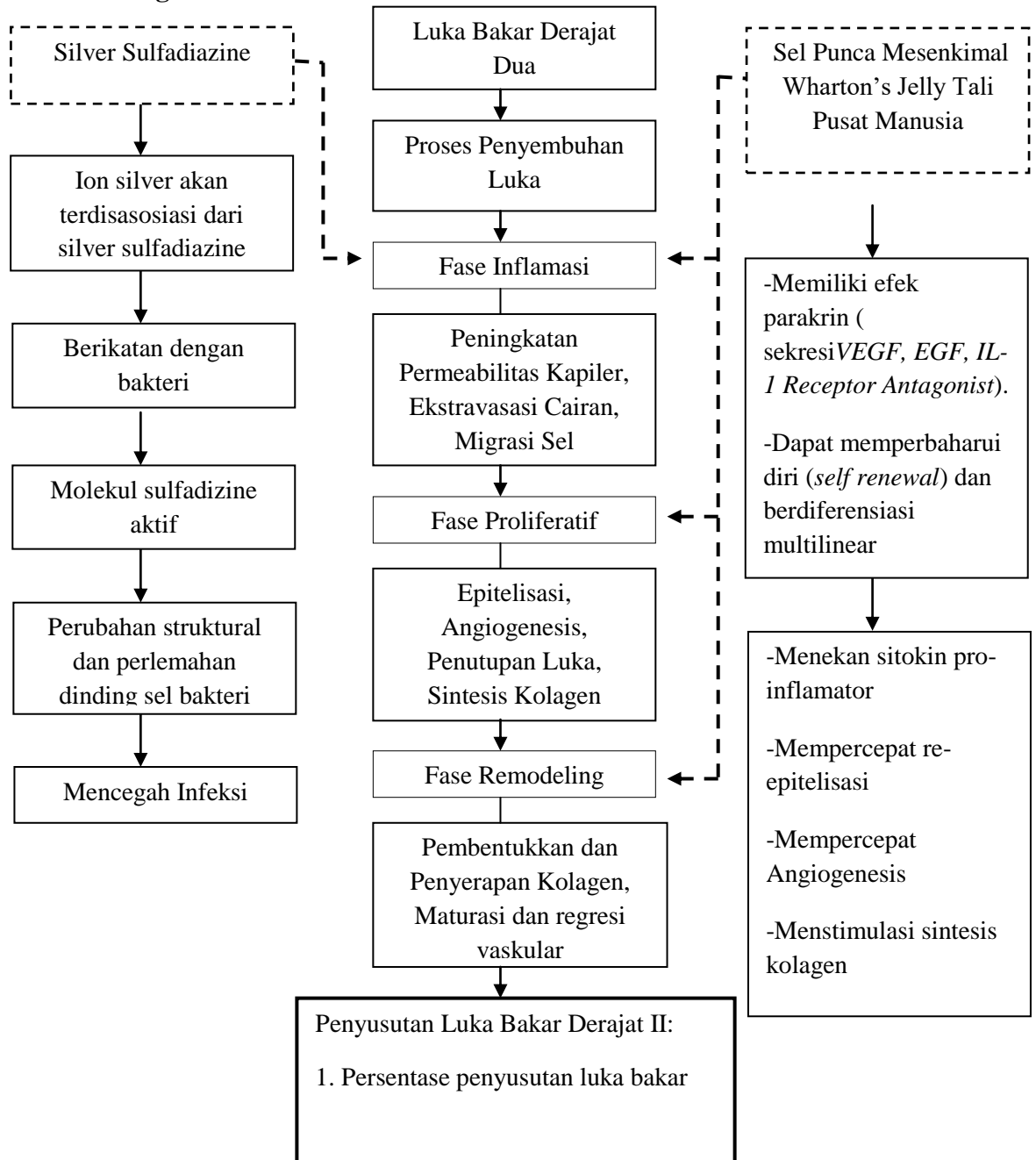
diperlukan waktu ekulibrium (periode pemulihan) setelah tikus diterima dari peternak komersial selama minimal 1 minggu, sebanding dengan lama waktu yang dihabiskan untuk transit. Mobilisasi tikus harus diperhatikan, pergerakan tikus dengan jarak jauh sebaiknya dihindari karena member dampak stress yang berkepanjangan sehingga berpengaruh pada fisiologi dan perilaku tikus. Pemeliharaan tikus harus sesuai, mulai dari fasilitas tempat tinggal, makanan dan kebutuhan tikus lainnya untuk menghindari kerusakan fisiologis yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.. Temperatur yang baik untuk lingkungan hidup tikus laboratorium adalah 20-25⁰c dengan tingkat kebisingan kurang dari 85dB. Kebutuhan pangan tikus laboratorium rata-rata adalah 12-30 gram perhari da membutuhkan cairan sekitar 140 ml/kgBB perhari (Sharp & Villano 2012).



Gambar 3. Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*(Sharp & Villano 2012)

2.8 Kerangka penelitian

2.8.1 Kerangka Teori

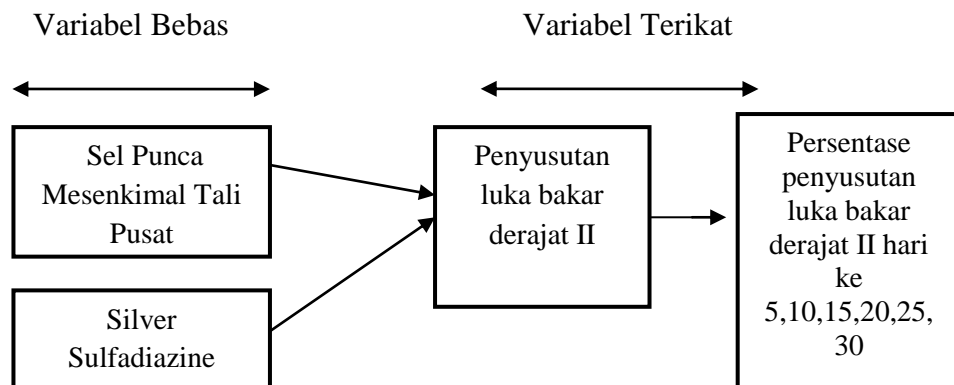


Keterangan:

--- = Variabel Bebas □ = Variabel Terikat - -> = Mempercepat Proses

Gambar 4. Kerangka Teori (Rowan et al. 2015; Sevgi et al. 2014; Gibran et al. 2013)

2.8.2 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka diatas maka hipotesis dari penelitian ini adalah:

H0: Tidak terdapat perbedaan penyusutan luka bakar derajat II secara makroskopis antara pemberian topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

H1: Terdapat perbedaan penyusutan luka bakar derajat II secara makroskopis antara pemberian sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan krim *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan September 2017. Pembuatan sediaan topikal sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dilakukan selama 1 hari, perlakuan dan pengamatan penyusutan luka bakar dilakukan selama 30 hari di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Sampel yang digunakan adalah tikus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

3.3.1.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang memiliki berat badan normal (250-300 gram).
- b. Berusia 2-3 bulan sebelum dilakukan adaptasi.
- c. Tampak sehat dan bergerak aktif, serta tidak terdapat kelainan anatomis pada pengamatan secara visual.

3.3.1.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang memiliki kelainan pada kulit.
- b. Terdapat penurunan berat badan secara drastis lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.
- c. Mati selama masa perlakuan.
- d. Pada saat pembuatan luka bakar derajat II, terbentuk luka bakar derajat I atau III

3.3.2 Sampel Penelitian

Pada penelitian ini, sampel dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, dimana satu kelompok adalah grup kontrol dan dua kelompok lainnya adalah grup perlakuan.

3.3.2.1 Besar Sampel

Penentuan besar sampel minimal subjek penelitian dihitung dengan menggunakan rumus Federer (Sastroasmoro & Ismail 2014) :

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

t = banyaknya kelompok perlakuan

n = jumlah sampel tiap kelompok

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

$$(n-1) (3-1) \geq 15$$

$$2 (n-1) \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$n \geq 9$$

Berdasarkan rumus tersebut, jumlah minimal sampel yang dibutuhkan untuk masing-masing kelompok perlakuan adalah 9 ekor tikus dan jumlah minimal sampel untuk 3 kelompok perlakuan adalah 27 ekor tikus. Pembagian sampel ke dalam tiga kelompok perlakuan dilakukan dengan pemilihan secara acak.

3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *posttest only control group design* dengan mengamati perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *krimsilver sulfadiazine*.

3.5 Identifikasi Variabel penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah sediaan topikal sel punca mesenkimal *Wharton's jelly* tali pusat manusia, krim *silver sulfadiazin* dan kontrol .

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah persentase penyusutan luka bakar derajat II hari ke 5,10,15,20,25 pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*

3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel Penelitian

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Bebas						
1	Sel Punca Mesenkimal <i>Wharton's jelly</i> Tali Pusat Manusia	<i>Wharton's jelly Mesenchymal Stem Cells (WJMSCs)</i> yang di isolasi dari tali pusat manusia yang dibuat di Laboratorium Biologi Molekuler FK UNILA dioleskan sebanyak 0,02ml topikal 1 kali sehari.	Lembar Observasi	Hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi	Diberi / Tidak diberi	Nominal

2	<i>Silver Sulfadiazine</i>	<i>Silver sulfadiazine</i> diambil dari sediaan krim burnazin, tiap gram krim burnazin mengandung silver sulfadiazine 10 mg. Pemakaian dengan cara dioleskan sebanyak 0,5 gr1 kali sehari.	Lembar Observasi	Hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi.	Diberi / Tidak diberi	Nominal
3	Kontrol	Tikus yang mengalami luka bakar tidak diberikan perlakuan .	Lembar Observasi	Hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi	Tidak diberi perlakuan	Nominal
Variabel Terikat						
4	Persentase penyusutan luka bakar	Persentase Penyusutan luka bakar diukur untuk mengetahui besarnya nilai penyusutan luka bakar	Rumus persentase penyusutan luka bakar: $\frac{(D_0 - D_x)}{D_0} \times 100$ Keterangan Do= diameter luka bakar awal (cm) Dx= diameter luka bakar hari ke-x (cm)	Persentase penyusutan luka diukur pada hari ke 5,10,15,20,25,30(Padeta et al. 2017).	Hari	Numerik

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat Penelitian

- a. Kandang hewan coba
- b. Pisau cukur
- c. Timbangan
- d. Bar besi (berbentuk lingkaran) atau koin
- e. Gelas Beker
- f. Mikropipet beserta tipnya
- g. Quick DNA Miniprep Plus Kit (Zymo-Spin IIC-XL Column)
- h. Inkubator
- i. Kassa Steril
- j. Tabung mikrosentrifugasi
- k. Alat mikrosentrifugasi
- l. Spuit 0,05ml dan jarum
- m. Panci Rebusan
- n. Capitan besi
- o. Pisau scalpel steril
- p. Penggaris ukur
- q. Vortexer

3.7.2 Bahan Penelitian

- a. Alkohol 70%
- b. NaCl fisiologis
- c. Pakan dan minum tikus
- d. Larutan buffer garam fosfat

- e. Tali pusat manusia
- f. Quick-DNA Miniprep Plus Kit (*Solid Tissue Buffer, Proteinase K, Genomic Binding Buffer, DNA-pre Wash Buffer, g-DNA Wash Buffer, dan DNA Elution Buffer*)
- g. Ketamin HCL dan xylazin
- h. Akuades
- i. Krim Burnazin

3.8 Cara Kerja

3.8.1 Tahap persiapan

3.8.1.1 Aklimatisasi Hewan Uji

Aklimatisasi adalah penyesuaian (diri) dengan lingkungan, iklim, kondisi atau suasana baru. Sebelum dilakukan perlakuan, terlebih dahulu dilakukan pengadaptasian semua tikus di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama minimal satu minggu. Tikus diadaptasikan dengan tempat tinggal baru, lingkungan baru serta makanan dan minumannya. Pemberian makan tikus dilakukan dengan standar sesuai dengan kebutuhannya (*ad libitum*).

3.8.1.2 Pembuatan Sel Punca Mesenkimal

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan *ethical clearance* dari Komisi etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Tali pusat didapatkan dari donor sukarela yang menandatangani lembar *informed consent*.

Donor sukarela adalah ibu yang tidak memiliki riwayat hepatitis B, hepatitis C, HIV, infeksi *Cytomegalo virus*, infeksi *Treponema pallidum*, serta riwayat infeksi lain yang ditularkan melalui darah, sawar plasenta, dan genital. Setelah bayi lahir, tali pusat dipotong sekitar 5-7 cm menggunakan pisau steril dan disimpan dalam wadah berisi larutan salin normal 0.9% kemudian disimpan pada suhu 4⁰C sampai proses pengolahan dilakukan. Tali pusat ditangani secara aseptik dan diproses dalam *biological safety cabinet*. Permukaan tali pusat dibilas dengan larutan buffer garam fosfat untuk membersihkannya dari darah yang menempel di permukaan.

sel punca mesenkimal tali pusat manusia dibuat menggunakan *Quick-DNA Miniprep Plus Kit*, produksi *Zymo Research*. Sampel disiapkan dengan memotong jaringan tali pusat, memisahkan bagian pembuluh darah dan lapisan yang menyelimutinya. Sampel diambil dari membran gelatinosa yang menyelimuti pembuluh darah pada tali pusat. Sampel yang telah ditimbang sebesar 25 mg menggunakan timbangan digital dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi kemudian di tambah dengan 95 μ L air, 95 μ L *Solid Tissue Buffer*, dan 10 μ L Proteinase K lalu putar menggunakan *vortexer* selama 10-15 detik. Setelah itu, tabung di inkubasi selama 1-3 jam pada suhu 55⁰C (Zymo 2017).

Setelah inkubasi selesai, masukkan tabung ke dalam mikrosentrifugasi, lalu putar dengan kecepatan 1200 xg selama satu menit, lalu ambil *supernatant* dan pindahkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi baru. *Supernatant* yang telah dipisahkan kemudian ditambahkan dengan *Genomic Binding Buffer* sebanyak dua kali volume *supernatant* tersebut (contoh: tambahkan 400 μ L *Genomic Binding Buffer* untuk 200 μ L *supernatant*), *vortex* selama 10-15 detik. Pindahkan campuran tersebut ke tabung *Zymo-Spin IIC-XL* dalam tabung pengumpul lalu sentrifugasi dengan kecepatan 1200 xg selama 1 menit, kemudian kosongkan tabung pengumpul dan ganti dengan tabung pengumpul baru (Zymo 2017).

Pada tabung *Zymo-Spin IIC-XL* dalam tabung pengumpul baru tambahkan 400 μ L *DNA Pre-Wash Buffer* lalu sentrifugasi dengan kecepatan 1200 xg, kosongkan tabung pengumpul. Kemudian tambahkan 700 μ L *g-DNA Wash Buffer* pada tabung *Zymo-Spin IIC-XL* dalam tabung pengumpul yang telah dikosongkan lalu sentrifugasi kembali dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit, lalu kosongkan tabung pengumpul. Setelah itu, tambahkan kembali 200 μ L *g-DNA Wash Buffer* pada tabung *Zymo-Spin IIC-XL* dalam tabung pengumpul yang telah dikosongkan lalu sentrifugasi dengan kecepatan dan waktu yang sama dengan proses sebelumnya, lalu kosongkan tabung

pengumpul. Terakhir, pindahkan tabung *Zymo-Spin* yang telah ditambahkan 50µL *DNA elution* ke dalam tabung mikrosentrifugasi baru, lalu inkubasi pada suhu ruang selama 5 menit, kemudian di sentrifugasi dengan kecepatan 12.000 xg selama 1 menit. Terbentuklah 50 µL sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia. Simpan pada suhu -20⁰C sampai sediaan WJMSc akan digunakan (Zymo 2017).

3.8.2 Tahap Pengujian

3.8.2.1 Pembuatan Luka Bakar

Sebelum pembuatan luka bakar dilakukan, bulu di sekitar area perlukaan dicukur terlebih dahulu. Sebelum pencukuran, tikus dianestesi menggunakan ketamin (50mg/kg) dan xylazin (5mg/kg) intramuskuler. Setelah prosedur pencukuran selesai, tikus dikembalikan ke kandang selama 24 jam untuk membiarkan reaksi edema menghilang akibat proses pencukuran. Setelah 24 jam dilakukan pembiusan kembali menggunakan ketamin (50mg/kg) dan xylazin (5mg/kg) intramuskuler per ekor tikus agar tikus tidak terlalu merasakan sakit saat pembuatan luka bakar derajat II. Luka bakar ini didapatkan dari uang logam dengan berat 5.34 gram, tebal 1.83 mm, dan diameter 24 mm. Logam tersebut dibalut dengan kassa dan direndam pada air mendidih dengan suhu 98⁰C selama 3 menit selanjutnya bahan tersebut ditempelkan pada kulit tikus

Sprague dawley yang telah dicukur selama 10 detik (Paula et al. 2011).

3.8.2.2 Pemberian terapi

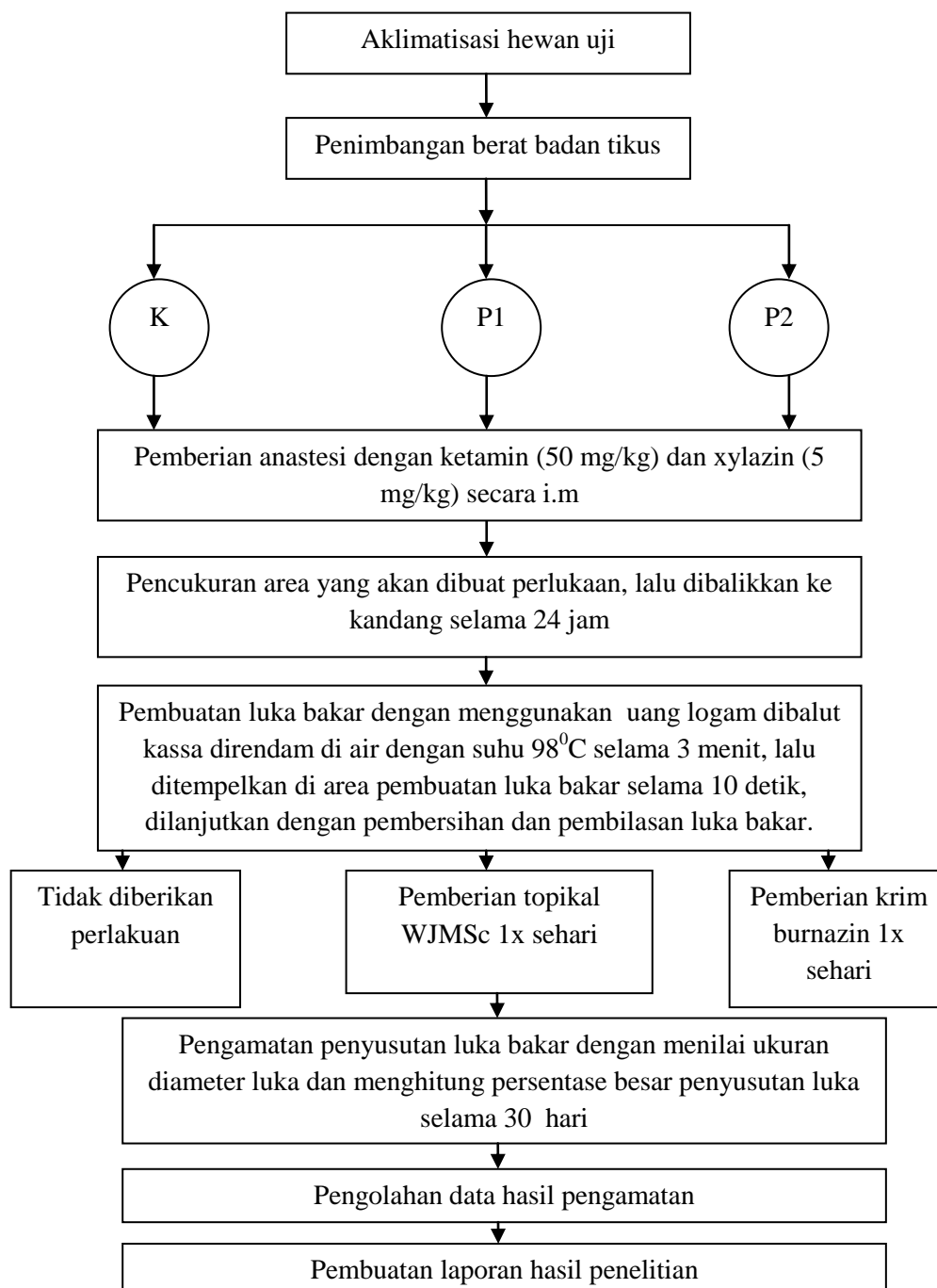
Setelah luka bakar di buat, penanganan diberikan berdasarkan protokol perawatan luka bakar (World Health organization 2003). Setelah luka bakar terbentuk, jika terdapat jaringan nekrosis kita lakukan *debridement* lalu bilas luka dengan menggunakan akuades dan dilanjutkan sesuai dengan kelompok perlakuan yang sudah ditentukan. Luka bakar pada kelompok kontrol negative (K) tidak diberi perlakuan. Pada kelompok perlakuan 1 (P1), luka diolesi dengan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (*WJMSCs*) 0.02 ml sampai menutupi seluruh permukaan luka (Nabilah Nur 2017) begitupun dengan kelompok perlakuan 2 (P2) diolesi dengan krim Burnazin 0.5 gram sampai menutupi seluruh permukaan luka (Fuadi & Elfiah 2015). Setelah itu tutup luka dengan kasa untuk mencegah rembesan ke daerah luar luka. Perawatan luka bakar tersebut dilakukan sebanyak satu kali sehari selama 30 hari sesuai dengan lama proses penyembuhan luka bakar derajat II.

3.8.2.3 Penilaian Persentase Penyusutan Luka Bakar Derajat II

Penilaian penyusutan luka bakar derajat II dilakukan selama 30 hari masa perlakuan. Penilaian waktu penyusutan luka bakar ini meliputi pengukuran diameter dari awal luka terbentuk dan menghitung

persentase penyusutan luka pada hari ke5,10,15,20,25,30 (Padeta et al. 2017).

3.9 Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.10 Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1 Pengolahan Data

Data hasil observasi yang diperoleh diubah kedalam bentuk tabel, dikelompokkan, kemudian diolah menggunakan software komputer. Proses pengolahan data tersebut terdiri dari:

a. *Editing*

Pada tahap ini, penulis mengkaji dan meneliti kembali data yang diperoleh kemudian memastikan apakah terdapat kekeliruan atau tidak dalam pengisian lembar observasi.

b. *Coding*

Coding merupakan pemberian kode yang berupa angka-angka terhadap data yang masuk berdasarkan variabelnya masing-masing. Coding juga untuk menterjemahkan data yang dikumpulkan selama penelitian ke dalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.

c. *Tabulating*

Tabulating adalah mengelompokkan data ke dalam suatu tabel tertentu menurut sifat-sifat yang dimilikinya. Tujuan pembuatan tabel-tabel ini adalah menyederhanakan data agar mudah melakukan analisis sehingga dapat ditarik kesimpulan.

d. *Entry Data*

Proses memasukkan data ke dalam program komputer untuk dapat dianalisis.

3.10.2 Analisis Data

Sebelum menentukan uji hipotesis yang tepat diperlukan langkah-langkah yang harus dipertimbangkan. Langkah-langkah dalam menentukan uji hipotesis tersebut adalah:

a. Menentukan variabel yang dihubungkan

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah data dengan skala pengukuran kategorik. Sedangkan skala pengukuran variabel terikat pada penelitian ini adalah skala pengukuran numerik.

b. Menentukan jenis hipotesis

Jenis hipotesis dibagi menjadi dua, yaitu hipotesis komparatif dan korelatif. Untuk menunjukkan bahwa metode yang dipakai dalam mencari perbedaan antarvariabel adalah metode komparatif, maka digunakan kata perbedaan. Sedangkan untuk menunjukkan bahwa metode yang digunakan untuk mencari hubungan antarvariabel adalah metode korelatif, maka digunakan kata korelasi. Pada penelitian ini terdapat kata “perbedaan”, sehingga jenis hipotesis yang digunakan adalah hipotesis komparatif.

c. Menentukan berpasangan/tidak berpasangan

Dua atau lebih kelompok data dikatakan berpasangan apabila data tersebut dari individu yang sama baik

karena pengukuran berulang, proses matching, atau karena desain crossover. Sedangkan dikatakan data tidak berpasangan apabila data berasal dari subjek yang berbeda tanpa prosedur matching. Oleh karena itu, penelitian ini merupakan penelitian lebih dari dua kelompok tidak berpasangan.

d. Menentukan jumlah kelompok atau menentukan jenis tabel

Tabel BxK digunakan untuk hipotesis komparatif komparatif kategorik tidak berpasangan sedangkan tabel BxK digunakan untuk hipotesis kategorik berpasangan. B adalah singkatan dari baris, K adalah kolom. Pada baris umumnya diletakkan variabel bebas, sedangkan pada kolom diletakkan variabel terikat.

Berdasarkan pemaparan diatas, hasil pengamatan tentang perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *silver sulfadiazine* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dari segi besar persentase penyusutan luka bakar dianalisis secara univariat dan analisis bivariat untuk uji hipotesis komparatif skala pengukuran numerik dan kategorik tidak berpasangan.

Data dianalisis menggunakan *software* statistik. Jenis statistic yang digunakan adalah uji *One Way ANOVA* dengan catatan sebagai berikut:

- a. Bila sebaran normal dan varian sama, gunakan uji *One Way ANOVA* dengan *post hoc* Bonferonni atau LSD
- b. Bila sebaran normal dan varian berbeda, gunakan uji *One Way ANOVA* dengan *post hoc* Tamhane's
- c. Bila sebaran tidak normal, lakukan transformasi. Analisis yang dilakukan berganung pada sebaran dan varian hasil transformasi.
- d. Bila sebaran tidak normal, gunakan uji Kruskal-Wallis dengan *post hoc* Mann-Whitney

Sedangkan hasil pengamatan tentang perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dari segi waktu penyusutan luka bakar di analisis menggunakan statistik deskriptif numerik.

3.11 Kaji Etik

Penelitian ini telah disetujui Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No.4051/UN26.8/DL/2017..

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan:

Terdapat perbedaan penyusutan luka bakar derajat II antara pemberian WJMSc dengan silver sulfadiazine.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang dapat diberikan peneliti adalah:

1. Diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan sel punca mesenkimal tali pusat manusia pada penyembuhan luka bakar dan terapi medis lainnya.
2. Untuk penelitian lanjutan dapat melakukan kultur *stem cell* pada *Wharton Jelly Human Umbilical cord*.

DAFTAR PUSTAKA

- Am. C. et al. 2010. Burn wound management : a surgical perspective.18(1):1-2.
- Arno. A. Smith. A.H. et al. 2011. Stem cell therapy: A new treatment for burns? *Pharmaceuticals*. 4(10):1355–80.
- Atiyeh. B.S. et al. 2007. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. *Burns*. 33(2):139–48.
- Batsali. A.K. et al. 2013. Mesenchymal stem cells derived from Wharton’s Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Current stem cell research & therapy*. 8(2):144–55.
- Bongso A. dan Lee. E.H. 2010. Stem Cells : Their Definition.*Stem Cells: From Bench To Bedside*.1–13.
- Brodell. L. dan Rosenthal. K. 2008. Skin Structure and Function: The Body’s Primary Defense Against Infection. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 16(2):113–17.
- Fuadi. M.I. dan Elfiah. U. 2015. Jumlah Fibroblas pada Luka Bakar Derajat II pada Tikus dengan Pemberian Gel Ekstrak Etanol Biji Kakao dan Silver Sulfadiazine (The Total Fibroblast on the Second Degree Burns of Rats after Treatment using Ethanolic Extract of Cocoa Beans).(2):244–48.
- Gene. A.R.O.F. et al. 2014. a Review of Gene and Stem Cell Therapy in.35(2):171–180.
- Ghieh. F. et al. 2015. The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing : A Review.2015.
- Gibran. N.S. et al. 2013. American Burn Association Consensus Statements The ABA ’ s Pursuit of Excellence : A Long and Winding Road to Your Door.361–385.
- Guo. S. dan Dipietro. L. 2010. Factors Affecting Wound Healing.219–229.
- Hettiaratchy. S. dan Dziewulski. P. 2004. Pathophysiology and types of burns. *British Medical Journal*, 328(June):1427–29.
- Jayaraman. P. et al. 2013. Stem cells conditioned medium : a new approach to skin wound healing management.(37):1122–28.

- Kalra. K. dan Tomar. P.C.2014. Stem Cell: Basics , Classification and Applications.919–30.
- Krasnodembskaya. A. et al. 2012. Antibacterial Effect of Human Mesenchymal Stem Cells Is Mediated in Part from Secretion of the Antimicrobial Peptide LL-37. *Stem Cells*. 28(12):2229–38.
- Lee. D.E. Ayoub. N. dan Agrawal. D.K. 2016. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Research & Therapy*.1–8.
- Li. J. et al. 2012. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats. *Journal of Inflammation*. 9(1):1
- Moenadjat. Y. et al. 2013. The application of human umbilical cord blood mononuclear cells in the management of deep partial thickness burn. 92–99.
- Monstrey. S. et al. 2008. Assessment of burn depth and burn wound healing potential. *Burns*. 34(6):761–9.
- Nabilah Nur. N. 2017. Perbedaan Penyembuhan Luka Sayat Secara Makroskopis Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dengan Gel Bioplacenton Pada Tikus Putih Jantan galur Sprague dawley.
- Nakamura. Y. et al. 2013. Enhanced wound healing by topical administration of mesenchymal stem cells transfected with stromal cell-derived factor-1. *Biomaterials*. 34(37):9393–400.
- Nielson C.B. et al. 2017. Burns. *Journal of Burn Care & Research*. 38(1):469–481.
- Ojeh. N. et al. 2015. Stem Cells in Skin Regeneration , Wound Healing , and Their Clinical Applications.25476–501.
- Padeta. I. et al. 2017. Mesenchymal Stem Cell-conditioned Medium Promote the Recovery of Skin Burn Wound. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 12(3):132–41.
- Pappas. A. 2015. Lipids and skin health. *Lipids and Skin Health*.1–359.
- Parekkadan. B. dan Milwid, J.J. 2010. Mesenchymal Stem Cells as Therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng*. (12):87–117.
- Paula. A. et al. 2011. An optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies. *Acta Cir Bras*. 26((Suppl. 1)):8–42.

- Qiao. C. et al. 2008. Human mesenchymal stem cells isolated from the umbilical cord. *Cell Biology International*. 32(1):8–15.
- Revilla. G. Darwin, E. dan Rantam. F.A. 2015. The therapy of burn wound healing in Rat (Wistar) by using the combination of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and bone marrow BM-derived mesenchymal stem cell . *African Journal of Internal Medicine*. 3(5):2326–7283.
- Rowan. M.P. et al. 2015. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical Care*.1–12.
- Saeidinia. A. et al. 2017. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment. *Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment*, 9(January):9.
- Sakti. H. 2013. Peran Topikal Ekstrak Gel Aloe Vera Pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dalam Pada Tikus.
- Sastroasmoro. S. dan Ismail, S. 2014. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* 5th ed. Jakarta.
- Sevgi. M. et al. 2014. Topical Antimicrobials for Burn Infections – An Update. 8(3):161–97.
- Sharp. P. & Villano.J. 2012. *The Laboratory Rat* 2nd ed. CRC press.
- Smita. I. & Maurico. R. 2012. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells novel concept for future therapies. *Stem Cell Research & Therapy*.12(5):569–581.
- Venkataraman. M. dan Nagarsenker. M. 2013. Silver sulfadiazine nanosystems for burn therapy. *AAPS PharmSciTech*. 14(1):254–64.
- Wei. X. et al. 2013. Mesenchymal stem cells : a new trend for cell therapy. *Nature Publishing Group*, 34(6).747–54.
- Wickett. R.R. dan Visscher. M.O. 2006. Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control*, 34(10 SUPPL.):98–110.
- Word Health organization. 2003. Surgical Care at District Hospital. *Surgical care at Distric Hospital*.359.
- Yaman. I. et al. 2010. Effects of Nigella sativa and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *International Journal for Veterinary and Biomedical Science*. 55(12):619-624.
- Young. A. Mcnaught. C. & Young. A. 2016. The physiology of wound healing The physiology of wound healing. 9(OCTOBER 2011):11–12.

Zymo. R. 2017. Quick DNA Miniprep Plus Kit. 2017. Dapat diakses: <http://www.zymoresearch.com/dna/genomic-dna/cell-soft-tissue-dna/quick-dna-miniprep-plus-kit> [Diakses tanggal September 9, 2017].