

**PERBEDAAN PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA  
PERBERIAN TOPIKAL EKSTRAK SEL PUNCA MESENKIMAL  
*WHARTON'S JELLY* TALI PUSAT MANUSIA DAN  
*MOIST EXPOSED BURN OITMENT (MEBO)* PADA  
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)  
GALUR *Sparague dawley***

(Skripsi)

Oleh:

**Eka lestari**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

**PERBEDAAN PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA  
PERBERIAN TOPIKAL EKSTRAK SEL PUNCA MESENKIMAL  
*WHARTON'S JELLY* TALI PUSAT MANUSIA DAN  
*MOIST EXPOSED BURN OITMENT (MEBO)* PADA  
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)  
*GALUR Sparague dawley***

**Oleh  
Eka Lestari**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

## ABSTRACT

### THE DIFFERENCE OF SECOND DEGREE BURN TREATMENT BETWEEN TOPICAL ADMINISTRATION OF *WHARTON'S JELLY* MESENCHYMAL STEM CELLS EXTRACTS IN HUMAN'S UMBILICAL CORD AND *MOIST EXPOSED BURN OINTMENT (MEBO)* IN *Sparague dawleystrain*, MALE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*)

By

EKA LESTARI

**Background:** Burns are damages in the tissues due to a contact with heat sources. *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* is an ointment which can accelerate burn healing. *Wharton's jelly* mesenchymal stem cell (*WJMSc*) extract in human umbilical cord has the ability to potentially assist the burns healing process. The aim of this research was to determine the difference of second degree burn treatment between *WJMSc* and *MEBO*, which includes the speed of burn healing and the diameter of burn.

**Method:** This research was a laboratory experimental study with the use of 27 white rat induced with second degree burns and was divided into a control group (K1), *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* group (P1) and *WJMSc* (P2) group. Observation of burn healing rate used healing time and burn diameter used calipers was conducted for 28 days. Data were analyzed using *One way ANOVA* and *Kruskal wallis* statistic test with 5% of  $\alpha$  value.

**Result:** Average burn healing rate of K1 group: 26,78 days, P1: 24,56 days, P2: 19,67 days with the result of burn healing rate data analyzed test is  $p:0,005$ . Differences in burn diameter occurred on day 8, 12, 16, 20 and 24 on the proliferation and remodeling stage with the result of burn diameter data analyzed test is  $p<0,05$ .

**Conclusion:** There was a significant difference on the speed of burn healing and burn diameter between treatment group with  $p: 0,001$ . *WJMSc* is the fastest therapy and the largest diameter cutback.

**Keywords:** *wharton's jelly* mesenchymal stem cells extracts in human's umbilical cord, *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*, burn healing process.

## ABSTRAK

### PERBEDAAN PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA PERBERIAN TOPIKAL EKSTRAK SEL PUNCA MESENKIMAL *WHARTON'S JELLY* TALI PUSAT MANUSIA DAN *MOIST EXPOSED BURN OINTMENT (MEBO)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) *GALUR Sparague dawley*

Oleh

EKA LESTARI

**Latar Belakang:** Luka bakar merupakan kerusakan jaringan akibat kontak dengan sumber panas. *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* adalah salep ideal untuk perawatan luka bakar. Ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (*WJMSc*) memiliki kemampuan dalam membantu proses penyembuhan luka bakar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal *WJMSc* dan *MEBO* meliputi kecepatan penyembuhan luka bakar dan diameter luka bakar.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan 27 ekor tikus putih yang diinduksi luka bakar derajat 2 dan dibagi menjadi kelompok kontrol (K1), kelompok *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P1) dan kelompok *WJMSc* (P2). Pengamatan terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar menggunakan waktu penyembuhan dan diameter luka bakar menggunakan jangka sorong yang dilakukan selama 28 hari. Data dianalisis menggunakan uji statistik *One way ANOVA* dan *Kruskal wallis* dengan nilai  $\alpha : 5\%$ .

**Hasil:** *WJMSc* dalam penyembuhan luka bakar lebih unggul dibanding dengan *MEBO*. Terbukti dari hasil penelitian ini yaitu rata-rata kecepatan penyembuhan luka bakar kelompok K1: 26,78 hari, P1: 24,56 hari, P2: 19,67 hari dengan hasil uji analisis data kecepatan penyembuhan luka bakar adalah  $p: 0,001$  dan perbedaan diameter luka bakar menunjukkan hasil uji analisis data sebesar  $p < 0,05$  yaitu terjadi pada hari ke-8,12,16,20 dan 24.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar dan diameter luka bakar antar kelompok perlakuan secara bernakna dengan  $p: 0,001$ . *WJMSc* merupakan terapi tercepat dan penyusutan diameter terbesar dalam penyembuhan luka bakar.

**Kata kunci:** Ekstrak sel punca mesenkimal *Wharton's jelly* tali pusat manusia (*WJMSc*), *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*, proses penyembuhan luka bakar.

Judul Skripsi : **PERBEDAAN PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA PEMBERIAN TOPIKAL EKSTRAK SEL PUNCA MESENKIMAL *WHARTON'S JELLY* TALI PUSAT MANUSIA DAN *MOIST EXPOSED BURN OINTMENT (MEBO)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sparague dawley***

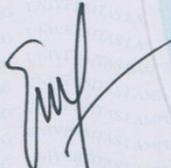
Nama Mahasiswa : Eka Lestari

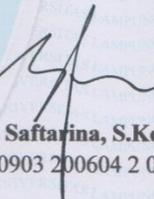
Nomor Pokok Mahasiswa : 1418011068

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



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

  
**dr. Fitria Saftarina, S.Ked., M.Sc**  
NIP.19780903 200604 2 001

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**

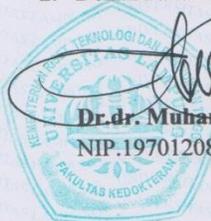
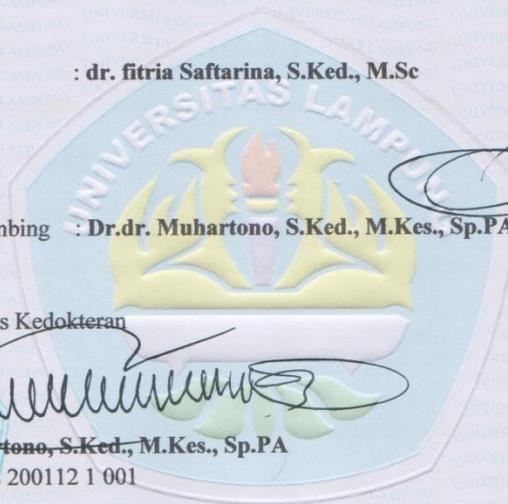
**Sekretaris : dr. fitria Saftarina, S.Ked., M.Sc**

**Penguji  
Bukan Pembimbing : Dr.dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

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

**Tanggal lulus ujian skripsi: 28 Maret 2018**



*(Handwritten signatures of the examiners and dean)*

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “PERBEDAAN PENYEMBUHAN LUKA BAKAR DERAJAT II ANTARA PEMBERIAN TOPIKAL EKSTRAK SEL PUNCA *WHARTON'S JELLY* TALI PUSAT MANUSIA DAN *MOIST EXPOSED BURN OINTMENT (MEBO)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sparague dawley*” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai 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 dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Februari 2018

Pembuat Pernyataan



Eka Lestari

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Kabupaten Tulang Bawang pada tanggal 26 Desember 1996. Penulis merupakan putri pertama sekaligus putri tunggal dari pasangan Bapak Mujiono dan Ibu Sutami.

Penulis menempuh pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri 02 Balam Jaya pada tahun 2002, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Way Kenanga pada tahun 2008, Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 5 Metro pada tahun 2011. Tahun 2014, penulis diterima sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa penulis aktif pada organisasi FSI Ibnu Sina pada tahun 2014 sebagai anggota divisi Dana dan Usaha (Danus), Kemudian Pada tahun 2015 penulis aktif pada organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) sebagai anggota divisi Kajian Strategi dan Advokasi (Kastrad).

## **Bismillahirrahmanirrahim**

**Segala puji hanya milik Allah SWT atas rahmat, nikmat dan kasihNya yang tak pernah berhenti diberikan kepadaku selama ini. Sholawat serta salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW.**

**Ku persembahkan karya ini untuk kedua orang tuaku tercinta, ayah dan ibu yang telah membesarkan dan mendidiku dengan cintakasihnya. Selalu memberi dukungan, nasihat, harapan pada diriku dan do'a yang tak pernah hentinya menyertaiku menuju kesuksesan.**

**Work hard in silence and let success make the  
noise.**

## SANWACANA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan begitu banyak nikmat sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini, serta shalawat dan salam penulis junjungkan kepada Nabi Muhammad SAW, keberadaannya membuat hati tenang meskipun belum pernah bertemu.

Atas kehendak dan karunia Allah, Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Perbedaan PenyembDruhan Luka Bakar Derajat II antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal *Wharton’s Jelly* Tali Pusat Manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sparague dawley*” sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis ucapkan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. DR. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan pembahas skripsi yang bersedia meluangkan waktu dan kesediannya untuk memberikan kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;

3. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc selaku Pembimbing satu yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;
4. dr. Fitria Saftarina, S.Ked., M.Sc selaku pembimbing dua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;
5. Ayah dan ibu tercinta, Bapak Mujiono dan Ibu Sutami yang paling spesial dalam persembahan ini atas segala doa dan dukungan yang tidak pernah putus. Terima kasih selalu menjadi sandaran dan penguat dalam setiap langkah kehidupan yang kujalani. Semoga hasil penelitian ini menjadi ilmu yang berbuah pahala bagi mereka berdua;
6. Seluruh keluarga besar yang turut memberikan dukungan dan do'a kepadaku untuk menyelesaikan pendidikan, terkhusus kepada Nenek Endang , Kakek Sayadi, Nenek Mukini dan Kakek Jumingin;
7. dr. Anggraini Janar Wulan, M.Sc selaku selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan bimbingannya;
8. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan untuk mencapai cita-cita;
9. Ny. N, yang telah bersedia memberikan tali pusatnya untuk digunakan dalam penelitian ini;

10. Sahabat yang selalu mendukung, membantu dan menemani saya, “Calon Penghuni Surga” Intan Hardianti, Sabrina Fazriesa, Heidy Putri Gumandang dan Gayitri Humaerah;
11. Teman yang selalu membantu dalam kehidupan sehari-hari maupun perkuliahan: Annisa Shafira Pramono, Anggun Budi Wardani, Nandya Dwi Zella terimakasih atas segala bantuannya;
12. Teman yang tergabung dalam penelitian sel punca; Niken, Eka, Titik, Naomi dan Made Ari, terimakasih atas segala bantuannya hingga skripsi ini dapat diselesaikan;
13. Ibu Nuriah dan Mbak Yani, atas segala bantuannya untuk proses ekstraksi;
14. Teman-teman angkatan 2014 (CRAN14L) yang tidak bisa disebutkan satu persatu;

Penulis menyadari sripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari sempurna, namun penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, Februari 2018

Penulis

**Eka Lestari**

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	v
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	vi

### **BAB I PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat bagi Penulis .....	5
1.4.2 Manfaat bagi Peneliti lain .....	5
1.4.3 Manfaat bagi Instansi Terkait.....	6
1.4.4 Manfat bagi Masyarakat.....	6

### **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Anatomi dan Histologi Kulit .....	7
---------------------------------------	---

2.1.1 Epidermis.....	8
2.1.2 Dermis.....	10
2.1.3 Subkutis .....	12
2.2 Luka Bakar .....	13
2.2.1 Klasifikasi Luka Bakar .....	13
2.2.2 Patofisiologi .....	17
2.2.3 Proses Penyembuhan Luka Bakar.....	19
2.3 Sel Punca .....	21
2.4.1 Klasifikasi Sel Punca .....	22
2.4 Sel Punca Tali Pusat (Human Umbilical Cord Stem Cells) .....	25
2.5 <i>Moist Exposed Ointment</i> (MEBO) .....	28
2.6 Kerangka Penelitian .....	33
2.6.2 Kerangka Teori.....	33
2.6.1 Kerangka Konsep .....	34
2.7 Hipotesis.....	34

### **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Jenis Penelitian .....	35
3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	35
3.3 Subjek Penelitian.....	36
3.3.1 Populasi Penelitian.....	36
3.3.2 Sampel Penelitian.....	36
3.4 Rancangan Penelitian .....	38
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian .....	39
3.5.1 Variabel Bebas.....	39
3.5.2 Variabel Terikat.....	39
3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian .....	39
3.7 Alat dan Bahan .....	41
3.7.2 Bahan Penelitian .....	42

3.8 Cara Kerja.....	42
3.8.1 Tahap Persiapan.....	42
3.8.2 Tahap Pengujian.....	45
3.9 Alur Penelitian.....	49
3.10 Pengolahan Analisis Data .....	50
3.10.1 Pengolahan Data.....	50
3.10.2 Analisis Data .....	50
3.11 Kaji Etik .....	52

#### **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Gambaran Umum Penelitian .....	54
4.2 Hasil Penelitian.....	58
4.2.1 Hasil Pengamatan Waktu Penyembuhan Luka .....	54
4.2.2 Penyusutan Diameter Luka Bakar .....	58
4.3 Pembahasan .....	63
4.4 Keterbatasan Penelitian .....	72

#### **BAB V SIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Simpulan.....	73
5.2 Saran.....	74

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>75</b>
-----------------------------	-----------

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Hasil Uji Normalitas Waktu penyembuhan Luka Bakar.....	53
2. Analisis Univariat Kecepatan Penyembuhan Luka bakar.....	54
3. Hasil Uji Analisis <i>Oneway</i> ANOVA dengan <i>Post hoc Bonferroni</i> Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar.....	55
4. Penyusutan Luka Bakar.....	56
5. Hasil Uji Normalitas Data Luka Bakar.....	58
6. Hasil Uji Analisis Univariat Data Sebaran Normal.....	59
7. Hasil Uji Analisis Univariat Data Sebaran Tidak Normal.....	60
8. Hasil Uji Parametrik Perbedaan Diameter Luka Bakar.....	61
9. Hasil Uji Non Parametrik dengan <i>Kruskal Waliis</i> Perbedaan Diameter Luka Bakar.....	61

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Histologi Kulit.....	12
2. Klasifikasi Luka Bakar.....	16
3. <i>Rule of Nine</i> .....	16
4. Reaksi Luka Bakar.....	18
5. <i>Radix scutellariae</i> .....	28
6. <i>Cortex phellodendry</i> .....	29
7. <i>Rhizoma Coptidis</i> .....	30
8. Kerangka Teori.....	31
9. Kerangka Konsep.....	32
10. Cara mengukur Luka Bakar.....	45
11. Alur Penelitian.....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Hasil Pengukuran Kecepatan Penyembuhan Luka
- Lampiran 2. Hasil Pengukuran Diameter Luka Bakar
- Lampiran 3. Hasil Analisis Data Kecepatan Penyembuhan luka Baka
- Lampiran 4. Hasil Analisis Data Diameter Luka Bakar
- Lampiran 5. Dokumentasi
- Lampiran 6. Persetujuan Etik
- Lampiran 7. Surat Peminjaman Laboratorium
- Lampiran 8. Surat Peminjaman Laboratorium
- Lampiran 9. Surat peminjaman *Pet House*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Luka bakar merupakan salah satu jenis luka yang hingga saat ini masih tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia yang dapat berdampak terhadap fisik, fisiologi dan psikologi penderita (Lee *et al.*, 2014). *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa angka kematian di dunia ini setiap tahunnya sekitar 300.000 di sebabkan oleh luka bakar. Luka bakar dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh disfungsi organ yang di akibatkannya (Abdullahi *et al.*, 2015). Insidensi kematian akibat luka bakar kebanyakan terjadi di daerah afrika, asia tenggara dan timur tengah yaitu sekitar 195.000 setiap tahunnya (WHO, 2008). Di Indonesia prevalensi luka bakar sebesar 0.7% (RISKESDAS, 2013).

Luka bakar merupakan suatu trauma atau kerusakan jaringan tubuh yang terjadi pada kulit atau jaringan organik lainnya akibat dari sentuhan atau kontak langsung dengan sumber panas yaitu api, cairan panas, radiasi, radioaktivitas, listrik atau bahan kimia (WHO, 2017). Terdapat beberapa pembagian derajat luka bakar yaitu derajat 1 (*superficial partial-thickness*), derajat 2 (*partial thickness*), dan derajat 3 (*full thickness*). Presentase yang mendominasi angka

kejadian tertinggi di antara derajat lainnya adalah luka bakar derajat 2 (*partial thickness*) yang kerusakan kulitnya terjadi pada lapisan epidermis dan sebagian dermis (Sarabahi, 2010).

Luka bakar menyebabkan kerusakan jaringan yang mengaktifkan respon inflamasi kemudian menyebabkan efek patofisiologis secara lokal ataupun sistemik. Luka bakar yang luasnya kira-kira 20% atau lebih dari total permukaan tubuh dapat menimbulkan gangguan keseimbangan dalam tubuh yaitu gangguan metabolisme protein, karbohidrat dan lemak (Awan *et al.*, 2014). Perawatan luka bakar sangat penting karena dapat mempercepat penyembuhan luka bakar, salah satunya adalah dengan memberikan *burn wound dressing* atau agen antimikroba secara topikal. *Burn wound dressing* yaitu seperti salep, lotion, atau kasa steril dengan ointment yang akan menciptakan lingkungan lembab sehingga mengoptimalkan reepitelisasi dan melindungi kulit dari agen infeksi (Sterling *et al.*, 2010).

Terdapat berbagai macam cara untuk terapi luka bakar derajat 2 (*Partial thickness*), beberapa diantaranya adalah kombinasi paraffin dengan kombinasi antibakteri berbasis topikal, dan obat alternatif herbal lainnya yang telah mulai dikembangkan seperti aloe vera, madu dan sebagainya. *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* merupakan salep berbasis minyak yang didalamnya terdapat kandungan wijen, beta-sitosterol, beberine, dan sejumlah kecil bahan tanaman lainnya yang dikembangkan di Pusat Sains dan Teknologi Nasional China di Beijing, China pada tahun 1989 dan telah di rekomendasikan sebagai perawatan

ideal luka bakar. *Moist Exposed Burn Ointment* (MEBO) dapat mempercepat penyembuhan, menghambat pertumbuhan bakteri, memiliki efek nalagetik, dan mengurangi bekas luka bakar (Prasetyo & Herihadi, 2013).

Terapi dengan menggunakan sel punca mesenkimal (*MSCs*) baru-baru ini telah menjadi fokus penelitian, karena sel tersebut merupakan model yang luar biasa untuk menyelidiki mekanisme biologis, menghasilkan jenis sel yang beragam, dan sebagai alat yang potensial dalam terapi seluler untuk aplikasi klinis (Castro-Manreza & Montesinos, 2015). Sel punca (*stem sel*) memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel lain dan *self renew* atau mampu memperbaharui dan meregenerasi dirinya sendiri. Sel punca dapat diisolasi dari tali pusat, plasenta, jaringan saraf, jaringan adiposa, sumsum tulang, cairan amnion, darah menstruasi dan bahkan pulp gigi (Ma *et al.*, 2014).

Pada beberapa penelitian klinis menemukan bahwa sel punca berhasil di tempatkan pada pengobatan beberapa kondisi kulit, sel tersebut dapat meningkatkan regenerasi kulit pasca cedera dan akibat penuaan dini (Ozturk *et al.*, 2016). Berdasarkan penjelasan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mencari terapi alternatif lain yang dapat menyembuhkan luka bakar berupa pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *warthon's jelly* yang berasal dari tali pusat manusia (*WJMSc*). Untuk penelitian yang lebih lanjut yaitu mempelajari keefektifan sel punca mesenkimal *wahrton's jelly* tali pusat manusia sebagai terapi penyembuhan yang menarik dan memberikan manfaat. Penelitian ini untuk mempelajari perbedaan perbaikan luka bakar derajat 2 antara

pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *Wharton's jelly* tali pusat manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *sparague dawley*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas didapatkan rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan penyembuhan luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *sparague dawley* yang meliputi kecepatan penyembuhan luka bakar dan diameter luka bakar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan penyembuhan luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley* meliputi kecepatan penyembuhan luk bakar dan diameter luka bakar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah :

- a. Mengetahui kecepatan penyembuhan luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley*.
- b. Mengetahui diameter penyembuhan luka bakar derajat 2 dengan pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat bagi Penulis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, terutama mengenai pengaruh pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia terhadap luka bakar.

### 1.4.2 Manfaat bagi Peneliti lain

Penelitian ini di harapkan dapat menjadi sumber informasi untuk dasar penelitian selanjutnya dan pengembangan terapi mengenai penggunaan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia terhadap luka bakar.

#### **1.4.3 Manfaat bagi Instansi Terkait**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber dan memberikan informasi ilmiah pada pengembangan terapi luka bakar.

#### **1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber dan acuan bagi masyarakat mengenai pengembangan terapi luka bakar dengan menggunakan ekstrak sel punca mesenkimal *warthon's jelly* tali pusat manusia.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Anatomi dan Histologi Kulit**

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasi dari lingkungan kehidupan. Kulit merupakan organ tubuh yang esensial dan vital serta dapat menjadi cerminan kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis, dan sensitif, bervariasi sesuai dengan lokasi, umur, seks, keadaan iklim, dan ras (Wasitaatmadja, 2010).

Kulit biasanya membentuk 15-20% berat badan total, memiliki luas permukaan sebesar 1,5-2 m<sup>2</sup> dan juga merupakan organ tunggal terberat di tubuh. Kulit dikenal sebagai lapisan kutaneus atau integumen (*L. Integumentum*, lapisan) yang terdiri dari dua lapisan yaitu epidermis yang merupakan lapisan epitel berasal dari ektoderm, dan lapisan dermis, suatu lapisan jaringan ikat berasal dari mesoderm (Mescher, 2014). Sebagai organ terluar tubuh, kulit memiliki fungsi yang spesifik yaitu perlindungan fisik (terhadap suhu, gaya mekanik, bahan kimia, dan sinar ultraviolet), perlindungan imunologik, ekskresi, pengindra, pengaturan suhu tubuh, pembentukan vitamin D dan kosmetis (Rihatmadja, 2015).

### 2.1.1 Epidermis

Lapisan epidermis adalah lapisan kulit dinamis, senantiasa beregenerasi, dan berespon terhadap rangsangan diluar maupun dalam tubuh manusia. Tebal epidermis antara 0,4-1,5 mm dan penyusun terbesarnya adalah keratinosit dan terselip diantaranya adalah sel langerhans, melanosit, dan kadang-kadang sel markel dan limfosit. Lapisan keratinosit yang tersusun membentuk beberapa lapisan, yaitu startum basalis, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum (Rihatmadja, 2015). Epidermis menjadi perbedaan utama antara kulit tebal (400-1400 $\mu$ m) yang terletak di telapak tangan dan kaki, dengan kulit tipis (75-150 $\mu$ m) yang teletak di bagian tubuh lainnya (Mescher, 2014).

#### a. Stratum Basalis

Startum basalis merupakan lapisan paling bawah epidermis yang terdiri atas selapis sel kuboid atau kolumnar basofilik yang terletak di atas membran basal yang disebut *basale membrane zone* (BMS) pada perbatasan epidermis dan dermis (Mescher, 2014). Sel-sel pada lapisan ini akan memasok sel-sel yang berada pada lapisan atasnya dengan cara bermigrasi ke lapisan yang lebih superfisial. (Kalangi 2013). Terdapat tiga subpopulasi keratinosit pada lapisan ini, yaitu sel punca (*stem cells*), *transient amplifying cells* (TAC), dan sel pascamitosis (*post mitotic cells*) (Rihatmadja, 2015).

**b. Stratum Spinosum**

Keratinosit pada lapisan ini memiliki bentuk poligonal yang ukurannya lebih besar dari pada keratinosit pada stratum basalis dan mulai membentuk struktur khusus yang disebut *Lamellar granules* (LG) yang dapat dilihat dengan mikroskop elektron. Pada pemeriksaan mikroskopis terlihat struktur mirip spina pada keratinosit yang disebut dengan desmosom. Desmosom terdiri dari berbagai protein struktural, seperti desmoglein dan desmokolin. Struktur ini memberi kekuatan pada epidermis untuk menahan trauma fisis di permukaan kulit. Pada stratum spinosum dan granulosum terdapat sel langerhans (SL), sel dendritik yang merupakan sel penyaji antigen yang berperan penting dalam pertahanan imunologik (Rihatmadja, 2015).

**c. Stratum Granulosum**

Keratinosit pada stratum granulosum mengandung *keratohyaline granules* (KG) yang mengandung *profilagrin* dan *loricrin* yang penting dalam pembentukan *cornified cell envelope* (CCE) yang merupakan bagian dari sawar kulit di stratum korneum. Secara sederhana keratinosit pada lapisan ini melalui program kematiannya sendiri (apoptosis) sehingga kehilangan inti dan organel sel penunjang hidupnya. Waktu yang diperlukan keratinosit dari stratum basalis ke stratum granulosum adalah 14 hari (Rihatmadja, 2015).

**d. Stratum Lusidum**

Stratum lusidum hanya terdapat pada kulit yang tebal dan terdiri atas lapisan tipis translusen sel eosinofilik yang sangat pipih (Mescher, 2014). Demosom masih tampak diantara sel-sel, namun tidak terdapat inti ataupun organel pada lapisan ini (Kalangi, 2013)

**e. Stratum Korneum**

Stratum korneum terdiri atas 15-20 lapis sel gepeng berkeratin tanpa inti dengan sitoplasma yang di penuh keratin filamentosa birefringen (Mescher, 2014). Pada lapisan ini banyak sel-sel yang telah mati, tidak berinti, berbentuk pipih serta sitoplasmanya telah digantikan oleh keratin (Kalangi, 2013). Epidermis manusia diperbarui setiap 15-30 hari bergantung pada usia, bagian tubuh dan faktor lain (Mescher, 2014).

**2.1.2 Dermis**

Dermis adalah jaringan ikat yang menunjang epidermis dan mengikatnya pada jaringan subkutan (*hipodermis*) (Mescher, 2014). Dermis juga memberi pertahanan pada kulit, termoregulasi, perlindungan imunologik, dan eksresi. Fungsi-fungsi tersebut didukung oleh adanya berbagai elemen yang terdapat pada kulit yaitu struktur fibrosa dan filamentosa, ground substance, dan seluler yang terdiri dari endotel, fibroblas, sel radang, kelenjar, folikel rambut dan saraf (Rihatmadja, 2015).

Dermis sebagian besar dibentuk oleh serabut kolagen (*collagen bundles*) bersama dengan serabut elastik yang memberikan kekuatan dan elastisitas kulit. Keduanya terdapat di dalam matriks (*ground substance*) yang dibentuk oleh proteoglikans (PG) dan glikosaminoglikans (GAG). PG dan GAG berfungsi menyerap dan mempertahankan air pada kulit dalam jumlah yang besar sehingga berperan dalam pengaturan cairan dan mempertahankan growth faktor (Kalangi, 2013).

Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu stratum papilaris dan stratum retikularis, pembatas antara keduanya tampak tidak jelas (Kalangi, 2013).

#### **a. Stratum Papilaris**

Lapisan ini tersusun lebih longgar sebagian besar papila mengandung pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel di atasnya (Kalangi, 2013).

#### **b. Stratum Retikularis**

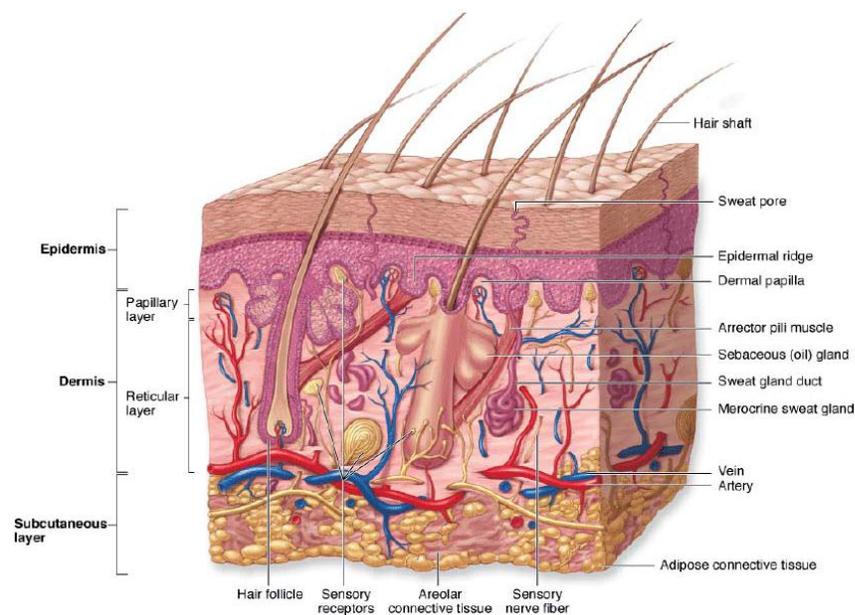
Lapisan ini lebih tebal, berkas-berkas kolagen kasar dan sejumlah serat kecil membentuk jalinan yang padat ireguler. pada lapisan bawahnya tersusun jalinan yang lebih lebar, rongga di antaranya terdapat jaringan lemak, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, dan folikel rambut (Kalangi, 2013).

Pada dermis hanya terdapat jumlah sel yang relatif sedikit. Sel-sel pada dermis meliputi sel fibroblas, makrofag, dan sel mast. Fibroblas merupakan sel yang memproduksi protein matriks jaringan ikat, serabut

kolagen dan elastik pada dermis. Makrofag berfungsi sebagai salah satu elemen pertahanan imunologik pada kulit yang bertindak fagosit, sel penyaji antigen, maupun mikrobia dan tumorisidal (Rihatmadja, 2015)

### 2.1.3 Subkutis

Subkutis disebut *hipodermis* atau *fascia superficialis* terdiri dari jaringan lemak yang mampu mempertahankan suhu tubuh, sebagai cadangan energi, dan sebagai bantalan yang meredam trauma melalui kulit (Rihatmadja 2015; Mescher 2014). Pada lapisan ini juga terdapat jaringan ikat longgar dan serabut kolagen tipis. Jumlah sel-sel lemak pada lapisan subkutis lebih banyak dari pada dalam dermis. Jumlahnya bervariasi sesuai dengan daerah tubuh dan ukurannya juga bervariasi sesuai dengan status gizi (Kalangi, 2013; Mascher, 2014).



**Gambar 1.** Histologi kulit ( Kalangi, 2013).

## **2.2 Luka Bakar**

Luka bakar merupakan suatu trauma atau kerusakan jaringan tubuh terutama kulit yang disebabkan oleh beberapa hal yaitu fisikal, termal (sumber panas) yaitu berasal dari api dan cairan panas, listrik, radiasi, laser, kimia yaitu berupa zat asam, zat alkali (basa) dan lainnya. Panas tidak hanya menimbulkan kerusakan lokal atau pada kulit saja tetapi juga memiliki pengaruh terhadap lainnya. Dalam hal ini, perubahan jaringan ini hanya khusus terjadi pada luka bakar dan umumnya tidak terjadi pada luka yang di sebabkan selain dari luka bakar. Pada luka bakar terjadi peningkatan permeabilitas kapiler yang terjadi sampai 48 jam akibat dari efek panas dan kerusakan jaringan yang menimbulkan plasma bocor atau berdifusi ke ruang interstisial. Kehilangan plasma atau cairan ini bergantung dengan luas luka bakar dan ini merupakan penyebab terjadinya syok hipovolemik pada luka bakar. Setelah 48 jam, permeabilitas kapiler akan menurun sampai normal dan mengalami trombosis yang tidak berfungsi lagi sebagai sirkulasi (Tiwari, 2012).

### **2.2.1 Klasifikasi Luka Bakar**

Klasifikasi luka bakar dibedakan berdasarkan beberapa hal, antara lain penyebab, luasnya luka, dan keparahan luka bakar.

a. **Klasifikasi Luka Bakar Berdasarkan Penyebab:**

- Luka bakar termal

Luka bakar yang disebabkan karena kontak atau terpapar oleh api, cairan panas, benda padat panas, zat kimia, atau terkena aliran listrik. luka bakar ini biasanya mengenai kulit (WHO, 2008)

- Luka bakar inhalasi

Luka bakar yang disebabkan oleh terhirupnya gas yang panas, cairan panas atau produk berbahaya yang berasal dari pembakaran yang tidak sempurna. Luka bakar jenis ini merupakan penyebab kematian terbesar didunia pada pasien luka bakar (WHO, 2008).

b. Klasifikasi Luka Bakar Berdasarkan Derajat Dan Kedalaman Luka Bakar

Klasifikasi luka bakar menurut jenis ini dibagi menjadi beberapa derajat antara lain:

- Derajat I (*superficial*)

Biasanya disebabkan oleh terbakar sinar matahari, cairan panas dengan viskositas yang rendah, dan paparan pendek. Pada luka bakar derajat ini hanya terjadi di permukaan kulit yaitu epidermis dengan tingkatan nyerinya dari sedang hingga berat. Manifestasi klinisnya berupa kulit tampak kemerahan, lembab, melepuh atau mungkin dapat ditemukan bula, dan nyeri (Barbara *et al.*, 2013). Penyembuhan berlangsung 3-5 hari (Toussaint & Singer, 2014).

- Derajat II (*Partial Thickness*)

Luka bakar yang melibatkan semua lapisan dermis dan sebagian dermis. Manifestasi yang muncul pada kulit berupa kemerahan,

terdapat bula, edema, dan nyeri berat. Luka bakar ini dapat sembuh dalam waktu 7-21 hari. Pada derajat dua terdapat 2 tipe yaitu (Evers, 2010) :

a. Derajat II superficial (*burn degree superficial*)

Luka bakar ini biasanya disebabkan oleh cairan panas, kimia asam atau alkali. Pada derajat II tipe ini hanya mengenai sebagian atau parsial (papilari) dermis. Gambaran klinis pada kulit berupa kemerahan, terdapat gelembung (Evers, 2010).

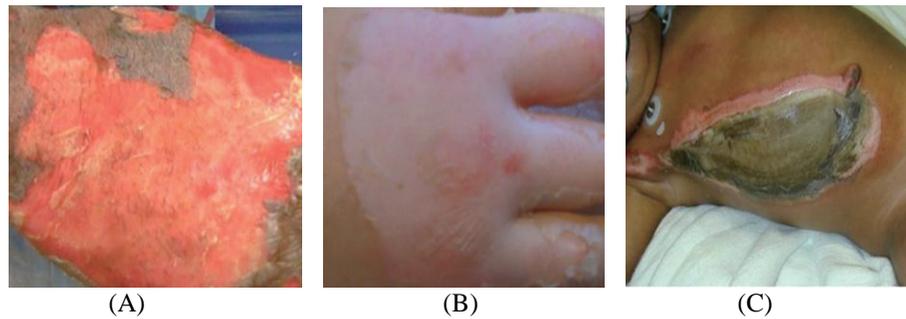
b. Derajat II dalam (*burn degree deep*)

Luka bakar ini biasanya disebabkan oleh api, kimia, listrik, cairan panas dengan viskositas tinggi yang mengenai lenih dalam lapisan dermis yaitu reticular dermis dengan gambaran klinisnya pada kulit tampak putih, kering, kehilangan lapisan dermis (Evers, 2010).

- Derajat III

Pada luka bakar derajat ini terjadi kerusakan semua lapisan kulit, termasuk tulang tendong, saraf dan jaringan otot. Manifestasi klinisnya berupa tampilan luka yang beragam dari warna putih, merah muda hingga merah tua, mungkin ditemukan bulla berdinding tipis, terdapat nyeri, penyembuhan luka terjadi sangat lambat (Barbara *et al.*, 2013).

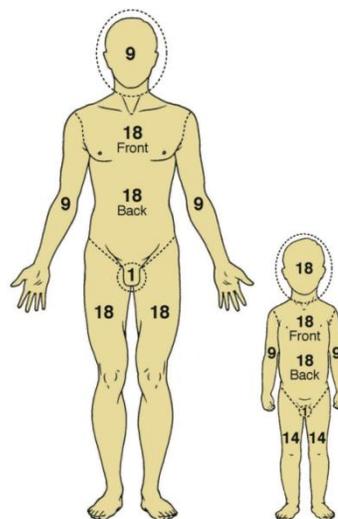
Klasifikasi luka bakar dapat dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 2.** Klasifikasi Luka Bakar. (A) Superficial partial thickness burn. (B) Deep partial thickness burn. (C) Full Thickness burn (Toussaint & Singer, 2014)

Untuk menentukan luas luka bakar diukur berdasarkan metode “rule of nine” berdasarkan LPTT (Luas Permukaan Tubuh Total). Luas luka bakar dapat digunakan untuk menentukan kebutuhan cairan, dosis obat dan prognosis. (Senarath, 2009).

Pembagian *rule of nine* dapat dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 2.** Rule of nine (Senarath, 2009)

### 2.2.2 Patofisiologi

Patofisiologi luka bakar berhubungan dengan distribusi panas yaitu suhu dan waktu pemaparan pada awal dikulit. Suhu tinggi dalam waktu yang singkat dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan sama dengan suhu rendah namun dalam waktu yang lama juga dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Cameron *et al.*, 2010). Luka bakar melibatkan reaksi atau repon lokal dan sistemik (Toussaint & Singer, 2014).

#### a. Reaksi lokal

Menurut tingkat keparahan dan kerusakan organ reaksi lokal dibagi menjadi tiga zona yaitu :

##### - Zona koagulasi

Zona koagulasi merupakan zona pada bagian tengah yang paling banyak mengalami kerusakan dan terjadi denaturasi, degradasi dan koagulasi protein yang luas sehingga menimbulkan nekrosis pada jaringannya (Rowan *et al.*, 2015). Pada zona ini terdiri dari jaringan eschar atau nekrosis dan terletak paling dekat pada sumber panas (Cameron *et al.*, 2010).

##### - Zona stasis

Zona stasis Merupakan zona yang mengelilingi zona koagulasi, terjadi kerusangan jaringan sedang dan sedikit edema (Cameron *et al.*, 2010). Pada zona ini terjadi penurunan perfusi organ. Dapat

terjadi hipoksia dan iskemia yang apabila tidak di terapi dalam 48 jam dapat menyebabkan nekrosis jaringan (Rowan *et al.*, 2015).

- Zona hyperemia

Zona hyperemia merupakan zona yang mengelilingi zona stasis, kerusakan sel minimal dan terjadi peningkatan aliran darah karena terjadi vasodilatasi dan inflamasi yang akan menghasilkan pemulihan spontan kecuali terjadi infeksi atau luka lainnya (Rowan *et al.*, 2015; Cameron *et al.*, 2010).

Reaksi Lokal luka bakar dapat dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 3** : Reaksi lokal luka bakar. (a) Zona koagulasi (b) Zona stasis (c) Zona hiperemis ( Cameron *et al.*, 2010).

b. Reaksi sistemik

Pada luka bakar yang parah dapat menyebabkan repon hampir semua organ tubuh. Beberapa tanda respon patofisiologi antara lain terjadinya peradangan, hipermetabolisme, resistensi insulin dan

sebagainya. Terdapat dua fase pada luka bakar yaitu fase hipodinamik yaitu ditandai dengan peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan volume intravaskuler, dan terjadi pembentukan edema. Tujuan fase ini adalah untuk pemulihan perfusi jaringan dan menghindari iskemia akibat syok hipovolemik dan seluler. Kunci pada fase ini adalah dengan resusitasi. Kemudian terdapat fase hipervolemik atau hipermetabolik dengan karakteristik berupa penurunan permeabilitas vaskuler, peningkatan frekuensi jantung, penurunan resistensi vaskuler, peningkatan *cardiac output* dan peningkatan metabolisme basal tubuh (Nielson *et al.*, 2017).

### **2.2.3 Proses Penyembuhan Luka Bakar**

Proses penyembuhan luka bakar terdiri dari tiga fase yaitu fase inflamasi (reaktif), fase proliferasi (reparative) dan fase remodeling (maturasi) (Tiwari, 2012).

#### **2.2.1.1 Fase Inflamasi**

Fase inflamasi merupakan fase yang terdapat pada semua luka cedera, melibatkan respon vaskuler dan seluler yang terjadi segera setelah cedera (Tiwari, 2012).

##### **- Respon Vaskuler**

Terjadi segera setelah trauma luka bakar yang ditandai dengan vasodilatasi pembuluh darah lokal dan ekstrasvasasi cairan. Pada luka bakar yang berat terjadi peningkatan permeabilitas

cairan yang menyebabkan terjadinya ekstrasvasasi plasma ke ruang interstisial (Tiwari, 2012).

#### - Respon Seluler

Membantu dalam membersihkan atau *memfagositosis* jaringan mati dan produk toksinnya. Pada respon seluler ini ditandai dengan sel-sel inflamasi yaitu neutrofil dan monosit yang langsung bermigrasi ke tempat peradangan, kemudian neutrofil akan menurun dan digantikan oleh sel makrofag. Migrasi sel-sel ini di induksi oleh faktor kemotaktik yaitu *kalkirein* dan *peptide fibrin*, selain itu juga zat-zat yang dilepaskan sel mast seperti faktor nekrosis tumor (TNF), histamine, protease, leukotrin dan sitokin (Tiwari, 2012).

#### 2.2.1.2 Fase Ploriferasi

Pada luka bakar *partial thickness* re-epitelisasi dimulai dengan migrasi keratinosit yang terjadi lapisan dermis beberapa jam setelah cedera dan biasanya terjadi dalam waktu 5-7 hari. Setelah proses re-epitalisasi akan terjadi pembentukan membran basal di antara dermis dan epidermis, angiogenesis dan fibrogenesis akan membantu dalam pemulihan kulit (Tiwari, 2012). Proses penyembuhan luka dapat dilihat sampai fase proliferasi atau granulasi di tandai dengan munculnya jaringan baru berwarna merah muda secara makroskopis yang tersusun oleh sel-sel fibroblast dan angiogenesis (Mitchell & Cotran, 2007).

### 2.2.1.3 Fase Remodeling

Merupakan tahap penyembuhan ketiga ditandai dengan maturasi *graft* atau sikatriks. Pada tahap ini, penyembuhan luka diawali dengan penumpukan kolagen dan elastin di sekitar epitel, otot endothelial dan otot polos sebagai matriks ekstraseluler kemudian akan berubah menjadi jaringan parut atau sikatriks dan fibroblast akan menjadi fenotipe miofibroblas, pada tahap ini disebut sebagai tahap resolusi (Tiwari, 2012).

## 2.3 Sel Punca

Sel punca diambil dari istilah stem sel (*stem*=batang, *cell*=sel) yaitu awal mula dari pembentukan sel-sel seluruh tubuh manusia. Ditemukan sejak tahun 1908 dan mulai populer digunakan pada tahun 1950. Sel punca pertama kali diusulkan oleh histolog rusia, Alex Ander Maksimov yang mempostulatkan adanya sel-sel induk yang membentuk sel darah. Sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan memiliki potensi yang sangat tinggi untuk berkembang menjadi berbagai macam sel di dalam tubuh. Sel punca juga mampu memperbaiki sel-sel tubuh yang telah rusak. Pembelahan sel punca dapat menghasilkan sel-sel baru yang berpotensi untuk tetap menjadi sel punca atau menjadi sel jenis lain yang memiliki fungsi khusus seperti sel otak, sel otot, sel darah merah (Djauhari, 2010).

Proses diferensiasi sel punca melalui beberapa tahap dipicu oleh sinyal internal dan eksternal. Sinyal internal di kontrol oleh gen sel pada untaian DNA yang membawa kode intruksi untuk semua fungsi dan struktur sel. Sedangkan sinyal eksternal untuk diferensiasi sel yang dipicu oleh zat-zat kimia yang disekresi oleh sel-sel lain dan kontak dengan sel-sel di sekitarnya. Selama proses diferensiasi, interaksi sinyal-sinyal tersebut menyebabkan DNA sel memperoleh tanda epigenetik yang membatasi ekspresi DNA yang mengakibatkan terjadinya pembelahan sel menjadi sel-sel tertentu (NIH, 2011).

#### **2.4.1 Klasifikasi Sel Punca**

Klasifikasi sel punca dapat berdasarkan terminologinya yaitu sebagai berikut (Yuliana & Suryani, 2012).

##### **a. Berdasarkan Asalnya**

Berdasarkan asalnya sel punca dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

##### **1. Sel Punca Embrionik**

Sel punca embrionik adalah sel yang berasal dari masa sel dalam (*inner cell mass*) yaitu suatu kumpulan sel yang terdapat dalam embrio pada tahap blastokista berumur 5 hari berjumlah 100 sel. sel punca embrionik dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel dalam tubuh kecuali sel pada jaringan ekstraembrional yaitu plasenta dan tali pusat (Yuliani & Suryani, 2012). Sel induk embrionik dapat di deferensiasikan menjadi berbagai jenis sel seperti

sel-sel otot, sel jantung, sel kulit, hepatosit, neuron dan sebagainya (Djauhari, 2010).

## 2. Sel Punca Fetal

Sel punca fetal berasal dari berbagai organ dan jaringan fetus seperti otak yang menghasilkan sel punca neural, sumsum tulang menghasilkan sel punca hematopoetik dan juga pankreas yang menghasilkan pregenitor sel beta pulau langerhans. biasanya sel punca fetal di peroleh dari klinik aborsi (Yuliana & Suryani, 2012).

## 3. Sel Punca Ekstraembrional

Sel punca ekstraembrional berasal dari plasenta dan tali pusat (diambil dari *warthon's jelly* atau jaringan gelatinosa pada tali pusat) dan darah tali pusat bayi segera setelah lahir. Sel punca yang berasal dari darah tali pusat mengandung sel punca hematopoetik yang memiliki kemampuan berdiferensiasi lebih baik dari pada sel punca dewasa sumsum tulang. Sel punca ekstra embrional pada beberapa studi dianggap sebagai sel punca dewasa (Yuliana & Suryani, 2012).

## 4. Sel Punca Dewasa

Sel punca dewasa adalah sel yang belum mengalami diferensiasi namun diambil dari berbagai organ dan jaringan dewasa seperti otak, sumsum tulang, darah tepi, otot rangka, kulit, pulp gigi, jantung, hati, saluran cerna, epitel ovarium, tetis, dan jaringan lemak dan sebagainya. sel punca dewasa bersifat multipoten yaitu memiliki

kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. peran sel punca dewasa adalah memperbaiki dan memelihara jaringan tempat asal sel punca tersebut di ambil atau ditemukan (Yuliana & Suryani, 2012).

#### **b. Berdasarkan Karakteristik**

Berdasarkan karakteristiknya, sel punca di klasifikasikan sebagai berikut.

##### 1. Sel Punca Totipoten

Memiliki kemampuan berdiferensiasi mejadi semua jenis sel. yang termasuk sel punca totipoten yaitu morula dan zigot (Jusuf, 2008).

##### 2. Sel Punca Pluripoten

Sel punca pluripoten yaitu sel punca 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 (Djauhari, 2010).

##### 3. Sel Punca Multipoten

Memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel seperti sel punca hemopoetik yang berasal dari sumsum tulang yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi

berbagai jenis sel darah seperti eritrosit, leukosit dan trombosit (Jusuf, 2008).

#### 4. Sel Punca Unipoten

Sel punca unipoten yaitu sel punca yang hanya memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi 1 jenis sel. misalnya sel punca epidermal (Jusuf, 2008).

### 2.4 Sel Punca Tali Pusat (*Human Umbilical Cord Stem Cells*)

Tali pusat berkembang dari kuning telur (*yolk sac*) dan *allantois* yang berfungsi sebagai penghubung antara janin dan plasenta. Stroma tali pusat mengandung substansi gelatinosa yang disebut *wharton's jelly*. *Wharton's jelly* berfungsi sebagai pelindung pembuluh darah tali pusat yaitu dua arteri umbilikal dan satu vena umbilikal. Sebagian besar *wharton's jelly* di bentuk oleh glikosaminoglikan khususnya asam hialuronat dan kondroitin sulfat (Arutyunyan *et al.*, 2016). Sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat memiliki keuntungan yang lebih dibandingkan dengan sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang belakang (*bone marrow mesenchymal stem cells*) (*BM-MSCs*) dan adipose (*adipose derived mesenchymal stem cells*). Hal ini dikarenakan sel punca mesenkimal tali pusat manusia memiliki kelebihan, yaitu ekonomis, bersifat produktif, layak, dapat diterima dan merupakan sumber universal untuk isolasi sel punca mesenkimal. Sedangkan sel punca mesenkimal

dari sumsum tulang memerlukan prosedur yang invasive dan menimbulkan rasa sakit pada pasien (Kurniawaty, 2017).

*Wharton's jelly* merupakan jaringan berbentuk seperti agar-agar dalam tali pusat yang mengandung *myofibroblas-like stromal sel* yang dapat menyintesis kolagen, matriks ekstraseluler, dan berperan dalam penyembuhan luka (Kim *et al.*, 2013). Seiring dengan kemajuan penelitian yang sangat pesat, menunjukkan bahwa sel punca dapat memperbaiki dan meregenerasi kerusakan organ dan jaringan. Selain itu sel punca juga dapat digunakan untuk pengobatan autoimun dan GVHD (*Graft Versus Host Disease*) dan juga beberapa penyembuhan luka seperti ulkus kronis yang disebabkan oleh diabetes melitus, paparan radiasi dan iskemia (Doi *et al.*, 2016). Beberapa penelitian juga telah melakukan transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia untuk mengobati berbagai penyakit yaitu seperti sirosis bilier primer secara infuse intravena yang menunjukkan perbaikan gejala dan tidak menimbulkan efek samping. Selain itu transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat juga dilakukan untuk terapi lupus eritematosus sistemik yang menunjukkan hasil perbaikan klinis, perubahan serologi dan stabilisasi sitokin proinflamasi. Pada psoriasis vulgaris, terapi sel punca mesenkimal tali pusat manusia juga menunjukkan keberhasilan terapi yaitu adanya perbaikan gejala klinis kulit dan tidak menunjukkan kekambuhan dalam 5 tahun dengan kondisi pasien tetap berhasil. Sel punca mesenkimal wharton's jelly tali pusat manusia (WJMScs) menghasilkan banyak sel muda, non-tumorigenik dan memiliki kemampuan imunomodulator yang mungkin

dapat ditransplantasi secara alogenis untuk meregenerasi hati, jantung, tulang, tulang rawan, lemak, pancreas, saraf, vascular/endotel dan komponen kulit. (Kurniawaty, 2017).

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 (Lee et al., 2016). Proses tersebut di mediasi oleh berbagai macam mekanisme seperti sinyal parakrin, pelepasan angiogenesis, imunomodulasi, perekrutan jaringan endogen sel punca, dan dengan diferensiasi. (Arno *et al.*, 2014). Selain itu sel punca mesenkimal juga secara signifikan dapat meningkatkan produksi kolagen, fibronektin dan elastin oleh fibroblast sehingga dapat meningkatkan perbaikan matriks ekstraseluler (Lee *et al.*, 2016).

Dalam proses regenerasi kulit, stem sel mesenkimal berfungsi meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah sel kulit, dan memproduksi serabut jaringan yang lebih teratur. Selain itu juga membentuk folikel rambut, kelenjar keringat dan jaringan aksesoris lainnya pada kulit. Dari pengaruh-pengaruh diatas menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal tidak hanya berkontribusi dalam mempercepat penyembuhan luka tetapi juga dapat meningkatkan penyembuhan luka (Lee *et al.*, 2016)

Sel 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 etis (Hammam *et al.*, 2016).

## **2.5 Moist Exposed Ointment (MEBO)**

*Moist Burn Exposed Ointment (MEBO)* pertama kali di perkenalkan oleh professor Rongxiang di *China National Science and Technology Center* di Beijing, Cina sejak tahun 1989 dan telah di usulkan sebagai obat luka bakar yang ideal (Prasetyo & Herihadi, 2013). *MEBO* merupakan salep yang komposisinya terdiri beberapa bahan herbal seperti *Radix Scutellaria*, *Cortex Phellodendri* and *Rhizoma Coptidis* yang mengandung minyak wijen (*sesame oil*), lilin lebah (*beeswax*), 18 asam amino, 4 asam lemak, 7 *polysaccharides* dan vitamin yang berfungsi untuk membantu kulit melakukan re-epitelisasi, memberikan nutrisi dan membantu mempercepat bersihan jaringan nekrotik selain itu juga yang berfungsi mempermudah pengelupasan jaringan mati pada luka bakar (*liquefaction*), memicu proses regenerasi, sekaligus berperan sebagai nutrisi untuk proses penyembuhan luka. (Hindy *et al.*, 2009). Kadungan lainnya juga terdapat beta-sisterol dan berberine sebagai antiinflamasi, antibakteri, dan

memberikan kelembaban pada lingkungan kulit untuk proses terjadinya regenerasi epitel dan mempercepat penyembuhan luka bakar (Li *et al.*, 2017).

*Radix scutellariae* terdiri dari astragalin, baicalin, favon fosfor, kuprum, zink, dan selenium yang mempunyai spektrum anti bakteri, anti virus, anti kepekaan, anti radang, mengurangi rasa panas, dan mengurangi tekanan darah. Selain itu juga berfungsi untuk mencegah virus masuk ke dalam tubuh dan untuk menghilangkan rasa panas, menetralkan racun, mencegah radang tenggorokan, impetigo herpetifomis, jaundis, infeksi lidah dan mulut terasa kering Harsono & Whardana, 2013) .

Tumbuhan *Radix Scutellariae* dapat dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 4.** *Radix Scutellariae* (Li, 2011).

*Cortex Phellodendri* dan *Rhizoma Coptidis* merupakan tumbuhan alkaloid atau disebut dengan berberine (Peng *et al.*, 2015). Alkaloid telah digunakan sebagai pengobatan di cina dan india sejak lama, dan dapat di temukan pada

bagian akar, batang dan kulit buah berberine yang memiliki banyak fungsi dalam pengobatan diantaranya adalah sebagai anti bakteri, anti inflamasi, anti oksidan, anti kanker, anti depresan, anti hipertensi dan sebagainya (Patil & Limaye, 2007). Berberine memiliki efek antibakteri yang baik pada *streptococcus agalactiae* atau dikenal sebagai *streptococcus group B* dan sebelumnya telah dilaporkan juga pada *escherechia coli* (Peng *et al.*, 2015). Berberine juga telah terbukti efektif menghambat terbentuknya biofilm bakteri yaitu kumpulan bakteri yang ditutupi oleh matriks polimer yang apabila tidak berhasil di hancurkan maka dapat menjadi sumber kekambuhan infeksi. Dari hasil penelitian secara *invivo* dan *invitro* menunjukkan bahwa antibiotic dapat membunuh bakteri yang berkembang bebas sehingga dapat menekan gejala infeksi namun gagal membunuh bakteri yang menempel pada biofilm. Selain itu berberin juga dapat menghambat adhesi atau penempelan *Streptococcus Epidermidis* dan *Klebsiella Pneumoniae*. Berberine juga berperan sebagai anti inflamasi dengan menghambat pengikatan *lipopolisakarida* dengan reseptor TRL4/MD-2 sehingga tidak terjadi respon imun tipe lambat secara hebat (Chu *et al.*, 2014).

Tumbuhan *Cortex phellodendry* dapat dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 5.** *Cortex phellodendry* (Xian, 2011).

Tumbuhan *Rhizoma Coptidis* dapat dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 6.** *Rhizoma Coptidis* (Xian, 2011).

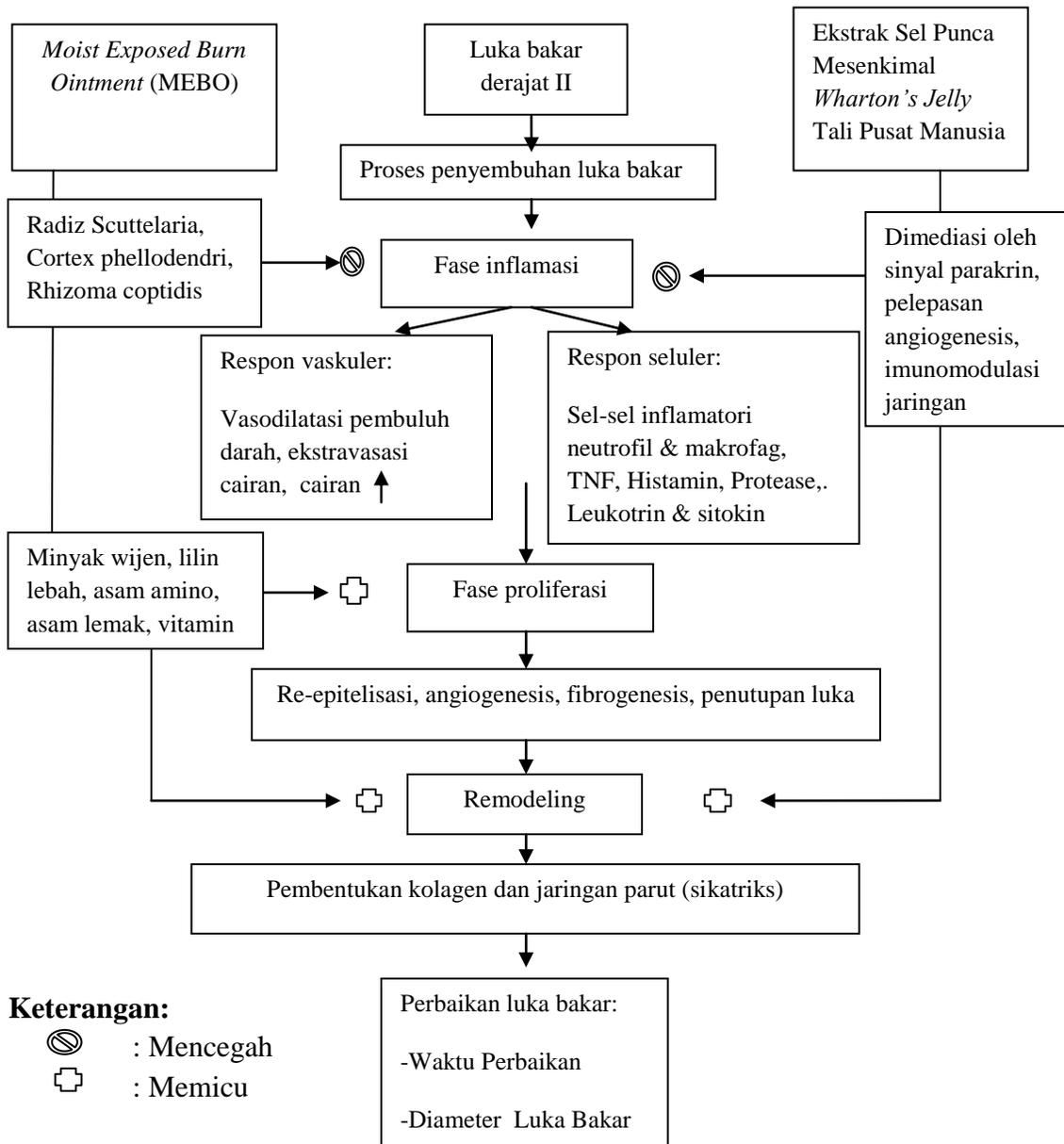
Beta-sisterol merupakan *pytosterol* yang merupakan subkelompok steroid pada kelas molekul bioorganik. Pytosterol dapat di temukan pada tanaman, hewan serta jamur yang memiliki banyak fungsi farmakologis yaitu sebagai anti inflamasi dengan menurunkan sitokin proinflamatori, TNF alfa, meningkatkan sitokin anti-inflamatori dan mencegah pengeluaran histamine pada sel mast. Beta-sisterol juga berfungsi sebagai antimikrobia dengan menghambat protein

permukaan sel mikroba. Selain itu juga menginduksi apoptosis, sebagai analgetik, memodulasi aktivitas imun, anti-oksidan dengan memodulasi enzim antioksidan melalui reseptor estrogen / P13-kinase, anti piretik yang sebanding dengan aspirin, anti diabetik, anti kanker, anti artritis, dan sebagainya Beta-sisterol struktur kimia yang serupa dengan kolesterol yaitu  $C_{29}H_{50}O$  (Saeidnia *et al.*, 2014; Sayeed *et al.*, 2014). Beta-sisterol mempercepat re-epitelisasi (Jewo *et al.*, 2009).

## 2.6 Kerangka Penelitian

### 2.6.2 Kerangka Teori

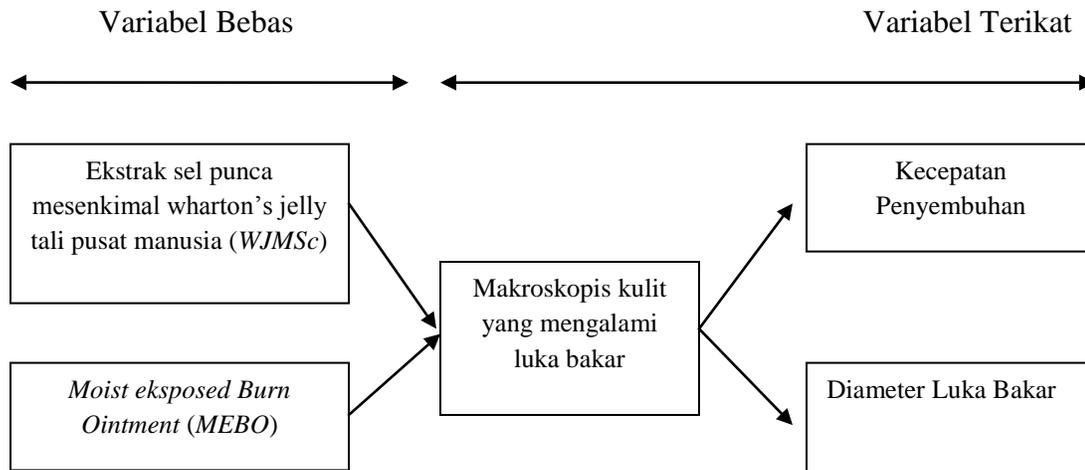
Berdasarkan teori yang telah dipaparkan tersebut maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut:



**Gambar 7.** Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dan Gel Bioplacenton Pada Proses Penyembuhan Luka (Sumber : Hindy, 2009; Lee dkk, 2016; Tiwari, 2012; Arno et al., 2014).

### 2.6.1 Kerangka Konsep

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan maka kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut:



**Gambar 7.** Kerangka Konsep Pemberian Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* Terhadap Makroskopis Kulit yang Mengalami Luka Bakar.

### 2.7 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan di atas maka hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Terdapat perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar derajat 2 pada pemberian Ekstraks Sel Punca Mesenkimal *Wharton's Jelly* Tali Pusat Manusia dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*.
- b. Terdapat perbedaan diameter penyembuhan luka bakar derajat 2 pada pemberian Ekstraks Sel Punca Mesenkimal *Wharton's Jelly* Tali Pusat Manusia dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan penyembuhan luka bakar derajat 2 secara makroskopis yaitu meliputi kecepatan dan diameter penyembuhan luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley*.

### **3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan Januari sampai Februari 2018. Pembuatan sediaan topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dilakukan selama 1 hari, perlakuan dan pengamatan secara makroskopis dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 28 hari.

### 3.3 Subjek Penelitian

#### 3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi merupakan keseluruhan objek penelitian atau sasaran penelitian (Notoatmodjo, 2014). Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria 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. Mati selama masa perlakuan.
- c. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang memiliki luka bakar derajat 3.

#### 3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel merupakan objek yang diteliti dan mewakili seluruh populasi (Notoatmodjo, 2014). Pada penelitian ini, sampel dibagi ke dalam tiga

kelompok perlakuan, dimana satu kelompok adalah grup kontrol dan dua kelompok lainnya adalah grup perlakuan.

### 3.3.2.1 Besar sampel

Besar sampel penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus Federer untuk data homogen, yaitu (Sastroasmoro, 2014):

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

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

$$2n - 2 \geq 15$$

$$2n \geq 15 + 2 = 17$$

$$n \geq 17/2 = 8,5$$

Keterangan:

t= banyaknya kelompok perlakuan

n= jumlah sampel tiap kelompok.

Berdasarkan rumus tersebut, jumlah minimal sampel yang dibutuhkan untuk masing-masing kelompok perlakuan adalah 8,5 ekor tikus yg dibulatkan menjadi 9 ekor. Jumlah sampel tiap kelompok ditambah 10 % sehingga menjadi 10 ekor tikus dan jumlah minimal sampel untuk 3 kelompok perlakuan adalah 30 ekor tikus. Pembagian sampel ke dalam tiga kelompok perlakuan dilakukan dengan pemilihan secara acak.

Penelitian ini menggunakan 3 kelompok perlakuan yang terdiri dari: (1) kelompok kontrol negatif (K) tidak diberikan perlakuan, (2) kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* 1x sehari, dan (3) kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia 1x sehari.

#### 3.3.2.2 Teknik sampling

Pada penelitian ini pengambilan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling*.

### 3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian *randomize only control group design* dengan mengamati perbedaan perbaikan luka sayat secara makroskopis yang meliputi waktu perbaikan dan diameter antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*rattus norvegicus*) galur *sparague dawley*. Sampel dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan dengan menggunakan teknik *simple random sampling*.

### 3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah sediaan topikal ekstrak sel punca mesenkimal *Wharton's jelly* tali pusat manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*.

#### 3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah makroskopis luka bakar derajat II berupa kecepatan dan diameter penyembuhan luka bakar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

### 3.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian

Definisi operasional variabel penelitian ini adalah sebagai berikut:

#### 3.6.1 Variabel Bebas

- a. Ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia

Ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia merupakan jaringan yang diisolasi dari tali pusat manusia, mengandung substansi gelatinosa yang disebut *wharton's jelly* yang dapat menyintesis kolagen, matriks ekstraseluler, dan berperan dalam penyembuhan luka. Dioleskan secara merata 1 kali sehari dengan dosis 0,05 ml per pemakaian. Alat ukur yang digunakan adalah menggunakan lembar observasi, diukur dengan cara mencatat hasil pengamatan kedalam lembar observasi. Hasil pengukuran yaitu berupa diberi perlakuan dan tidak diberi perlakuan. Skala

ukur dari Ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia ini adalah skala pengukuran numerik yaitu ordinal.

b. Moist Eksposed Burn Ointment ( MEBO)

Moist Eksposed Burn Ointment (MEBO) adalah salep berbahan herbal yang terdiri dari *Radix Scutellaria*, *Cortex Phellodendri* dan *Rhizoma Coptidis* berfungsi mempermudah pengelupasan jaringan mati pada luka bakar, memicu proses regenerasi, dan berperan sebagai nutrisi untuk proses penyembuhan luka dioleskan dengan tipis secara merata 1 kali sehari dengan dosis 25mg atau ketebalan tidak lebih dari 1mm. Alat ukur yang digunakan adalah menggunakan lembar observasi, diukur dengan cara mencatat hasil pengamatan kedalam lembar observasi. Hasil pengukuran yaitu berupa diperlakukan dan tidak diperlakukan. Skala ukur dari *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* adalah skala pengukuran numerik yaitu ratio.

### 3.6.2 Variabel Terikat

a. Kecepatan Penyembuhan luka

Kecepatan Penyembuhan luka merupakan waktu yang di butuhkan dalam penyembuhan luka bakar sesuai dengan waktu regenerasi kulit yaitu antara 14-28 hari. Alat ukur yang digunakan adalah menggunakan lembar observasi, diukur dengan cara mencatat hasil pengamatan kedalam lembar observasi. Hasil pengukuran yaitu berupa waktu yang dibutuhkan dalam penyembuhan luka bakar dalam hari. Skala ukur dari kecepatan penyembuhan luka bakar ini adalah skala pengukuran numerik yaitu ratio

b. Diameter luka bakar

Diameter luka bakar adalah jarak dari sisi luka satu sama lain yang di hitung dengan rumus  $dx = \frac{dx_1 + dx_2 + dx_3 + dx_4}{4}$ . Alat ukur yang digunakan adalah jangka sorong dan lembar observasi, diukur dengan cara hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi. Hasil pengukuran yaitu berupa diameter luka bakar diukur dalam *centimeter*. Skala ukur dari diameter luka bakar ini adalah skala pengukuran numeric yaitu ratio

### 3.7 Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

#### 3.7.1 Alat Penelitian

- a. Kandang hewan coba
- b. Timbangan digital
- c. Pisau cukur
- d. besi
- e. Spuit 1 cc dan jarum
- f. Gelas beker
- g. Mikropipet beserta tipnya
- h. Inkubator
- i. *Quick-DNA Universal Kit* (tabung *Zymo-Spin IIC-XL*)
- j. Tabung mikrosentrifugasi
- k. Kassa steril
- l. *Biological safety cabinet*

### 3.7.2 Bahan Penelitian

- a. Pakan dan minum tikus
- b. Alkohol 70%
- c. NaCl fisiologis
- d. Tali pusat manusia
- e. Normal salin 0,9%
- f. Larutan buffer fosfat
- g. *Quick-DNA Universal Kit (Solid Tissue Buffer, Proteinase K, Genomic Binding Buffer, DNA-Pre Wash Buffer, g-DNA Wash Buffer, dan DNA Elution Buffer )*
- h. *Lidocain 0.2 %*
- i. Akuades
- j. *Povidone iodine*

## 3.8 Cara Kerja

### 3.8.1 Tahap Persiapan

#### 3.8.1.1 Aklimatisasi Hewan Uji

Sebelum dilakukan percobaan pada tikus di laboratorium, terlebih dahulu tikus di diadaptasikan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama tujuh hari. Tikus diadaptasikan dengan makanan, minuman, dan lingkungan barunya.

### 3.8.1.2 Pembuatan Ekstrak Sel Punca Mesenkimal *Wharton's Jelly* Tali Pusat Manusia

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan *ethical clearance* dari komisi etik penelitian kesehatan Fasilitas Kedokteran Universitas Lampung. Tali pusat didapat dari donor sukarela yang telah menandatangani lembar *informed consent*. Donor sukarela merupakan ibu yang tidak memiliki riwayat hepatitis B, hepatitis C, HIV, infeksi cytomegalo virus, infeksi treponema pallidum, serta riwayat infeksi lain yang ditularkan melalui darah, saar plasenta, dan genital (chen *et al*, 2015).

Setelah bayi lahir, tali pusat dipotong sekitar 3-5 cm menggunakan pisau steril dan disimpan dalam wadah berisi larutan saline normal 0.9% kemudian disimpan pada suhu 4°C sampai proses pengolahan dilakukan. Tali pusat ditangani secara aseptik dan di proses dalam *Biological safety cabinet*. Permukaan tali pusat dibilas dengan larutan *buffer* garam fosfat untuk membersihkannya dari darah yang menempel di permukaan (Puranik *et al.*, 2012).

Ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dibuat menggunakan Quick-DNA Universal Kit, produksi Zymo Research. Sampel merupakan jaringan tali pusat manusia yang sudah dipotong sangat kecil dan ditimbang seberat 25 mg.

1. Sampel tali pusat diukur dengan berat 25 mg masukkan ke dalam tabung sentrifugasi, tambahkan 95 mikroliter air, 95 mikroliter

*solid tissue buffer* (produk dari zymo research) dan 10 mikroliter *Proteinase K* (produk dari zymo research).

2. Campur semua bahan menggunakan vortexer selama 10-15 detik.
3. Setelah itu inkubasi pada suhu 55<sup>0</sup>c selama 1-3 jam.
4. Lalu sentrifugasi dengan kecepatan 1200x selama 1 menit, pindahkan supernatant jernih ke tabung mikrosentrifugasi baru.
5. Campurkan larutan supernatant dengan *genomic binding buffer* (produk dari zymo research) sebanyak 2x volume supernatant (contoh : jika volume supernatant sebesar 200 mikroliter tambahkan 400 mikroliter *genomic binding buffer*) lalu vortex selama 10-15 detik.
6. Pindahkan campuran diatas ke dalam tabung zymo-spin dalam tabung pengumpul , lalu sentrifugasi dengan kecepatan 1200x selama 1 menit. Buang tabung pengumpul dan cairan yang ada pada tabung tersebut.
7. Tambahkan 400 mikroliter DNA pre-wash buffer ke dalam tabung zymo spin paa tabung pengumpul baru, lalu sentrifugasi dengan keceptan 1200x selama 1 menit. Lalu kosongkan cairan pada tabung pengumpul.
8. Tambahkan 700 mikroliter g-DNA wash buffer ke dalam tabung zymo spin pada tabung pengumpul lalu sentrifugasi dengan

kecepatan 1200x selama 1 menit, lalu kosongkan kembali tabung pengumpul (tabung tidak dibuang).

9. Tambahkan 200 mikroliter g-DNA Wash Buffer ke dalam tabung zymo spin pada tabung pengumpul lalu sentrifugasi dengan kecepatan 1200x selama 1 menit . Buang tabung pengumpul dan cairan yang ada di dalamnya.
10. Pindahkan tabung zymo spin ke dalam tabung mikrosentrifugasi baru, tambahkan 50 mikroliter DNA Elution Buffer pada tabung zymo spin, lalu inkubasi pada suhu ruang selama 5 menit, lalu sentrifugasi dengan kecepatan maximum selama 1 menit untuk membilas DNAny. DNA siap dipakai.

### **3.8.2 Tahap Pengujian**

#### **3.8.2.1 Pembuatan Luka Bakar**

Sebelum melakukan percobaan pada tikus, bulu di sekitar punggung tikus yang akan diberi luka bakar dicukur sesuai luas area yang diinginkan. Setelah itu, lakukan prosedur anestesi menggunakan *lidocain* 0,2-0,4ml/kgBB subkutan untuk bedah superfisial. Hal ini bertujuan untuk menghilangkan rasa sakit serta mencegah terjadinya pergerakan yang berlebihan pada tikus, sehingga mempermudah peneliti untuk melakukan prosedur

setelahnya. Bagian yang telah ditandai dengan *permanent marker* dengan diameter 2cm. kemudian dilakukan induksi dengan alat pembuat luka yang terbuat dari plat berukuran diameter 2 cm dicelupkan ke air panas 100<sup>0</sup>C selama 5 menit, kemudian ditempelkan pada kulit tikus yang telah dianastesi selama 10 detik (Ahliadi, 2014). Setelah dilakukan luka bakar, tikus di *debridement* dengan menggunakan NaCl 0,9%. Dipisahkan antara satu dengan yang lainnya dan dikelompokkan menurut terapi yang diberikan yaitu kelompok 1 (P1) diterapi dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*, kelompok 2 (P2) diterapi dengan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dan kelompok 3 (K) tidak diberikan terapi.

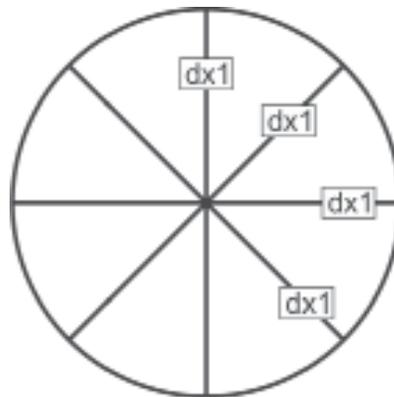
#### **3.8.8.2 Pemberian Terapi**

Setelah luka bakar di buat, dilakukan penanganan berdasarkan protokol perawatan luka dan dilanjutkan sesuai dengan kelompok perlakuan yang sudah ditentukan. Luka bakar pada kelompok kontrol negatif (K) tidak diberikan terapi. Pada kelompok perlakuan 1 (P1) luka diolesi dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*, begitupun dengan kelompok perlakuan 2 (P2) diolesi dengan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia sampai menutupi seluruh permukaan luka Setelah di olesi, masing-masing kemudian ditutup

menggunakan kassa steril. Perlakuan pada luka bakar tersebut dilakukan sebanyak 1 kali sehari selama 28 hari sesuai dengan lama proses penyembuhan luka normal.

### 3.8.8.3 Penilaian Penyembuhan Luka

Penilaian penyembuhan luka bakar pada kulit tikus di lakukan setiap hari selama 28 hari pada masa perlakuan. Penilaian penyembuhan luka bakar mencakup kecepatan dan diameter luka bakar. Kecepatan penyembuhan luka bakar yaitu dengan menghitung waktu penyembuhan luka bakar. Sedangkan diameter luka bakar dihitung dengan jangka sorong (*einbill*) yaitu sebagai berikut: (Suratman *et al*, 1996)



**Gambar 8.** Cara Mengukur Diameter Luka Bakar.

Diameter luka bakar dihitung dengan menggunakan rumus:

$$dx = \frac{dx(1) + dx(2) + dx(3) + dx(4)}{4} \dots$$

$dx$ : diameter pada hari ke  $x$ .

Kemudian dihitung presentase perbaikan lukabakar dengan rumus sebagai berikut:

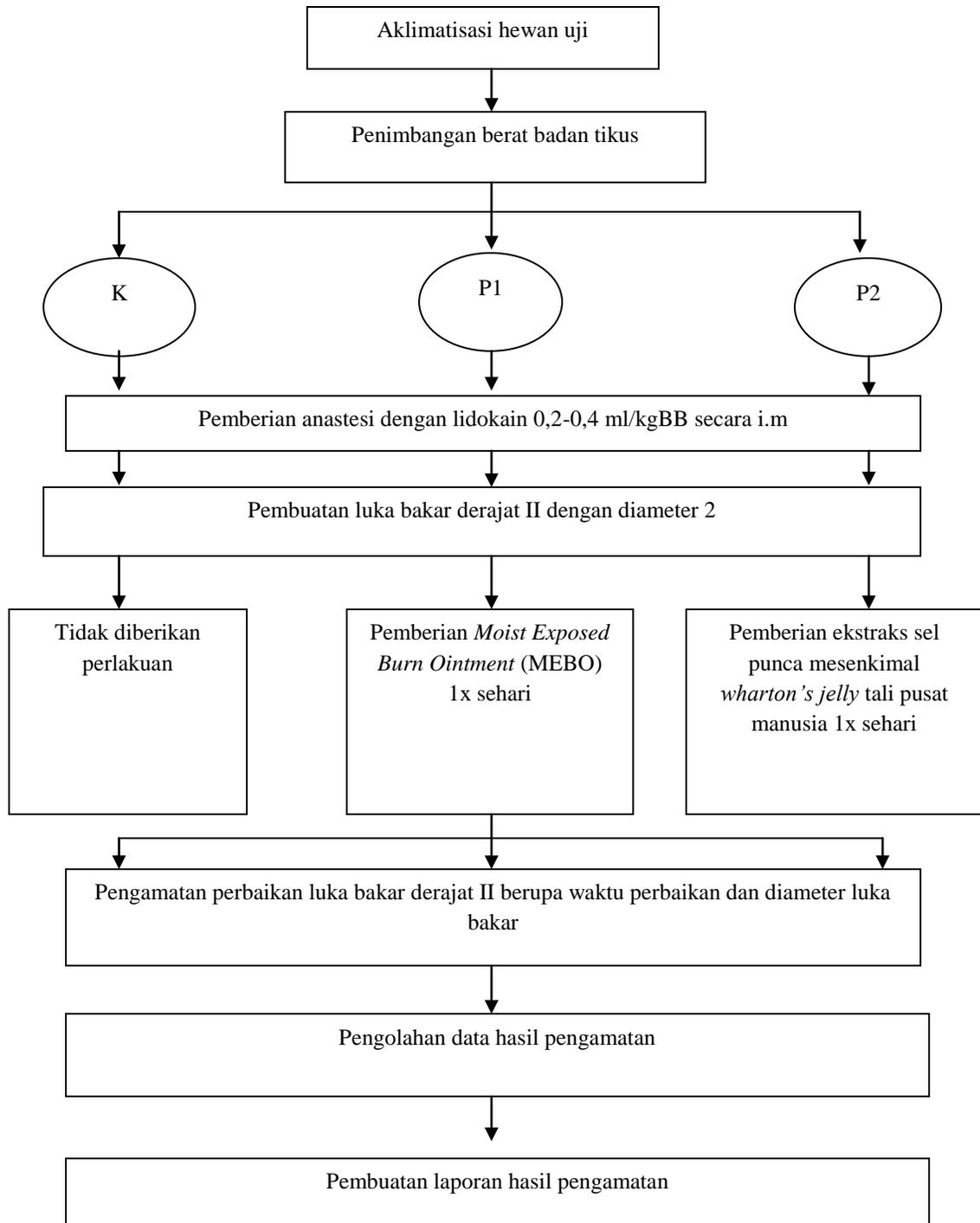
$$px = \frac{d1 + dx}{d1} \times 100\%$$

$px$ : presentase penyembuhan luka bakar pada hari ke  $x$

$d1$  = diameter luka bakar pada hari pertama

$dx$  = diameter luka bakar pada hari ke  $x$

### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 9.** Alur Penelitian

### 3.10 Pengolahan Analisis Data

#### 3.10.1 Pengolahan Data

Data observasi yang di peroleh dari proses pengumpulan data diubah kedalam bentuk table-tabel, kemudian diolah dengan menggunakan *software* uji statistik dengan nilai  $\alpha=1,96$  atau 5%. Kemudian proses pengolahan data menggunakan program komputer ini terdiri dari beberapa langkah:

- a. *Coding*, untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data-data yang diperoleh selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
- b. *Data entry*, memasukkan data kedalam computer.
- c. Verifikasi, memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan kedalam komputer.
- d. *Output* komputer, hasil yang telah dianalisis oleh computer kemudian dicetak.

#### 3.10.2 Analisa Data

Terdapat beberapa langkah yang dapat dipertimbangkan untuk menentukan uji hipotesis. Langkah-langkah untuk menentukan uji hipotesis adalah (Dahlan, 2011).

- a. Menentukan variabel yang dihubungkan
- b. Menentukan jenis hipotesis

Penelitian ini merupakan penelitian yang variabel bebasnya merupakan data dengan skala numerik dan variabel terikatnya berupa

data dengan skala pengukuran numerik lebih dari dua kelompok tidak berpasangan. Jenis hipotesis yang digunakan untuk mencari hubungan antar variabelnya adalah hipotesis komparatif numerik tidak berpasangan.

Hasil pengamatan tentang perbedaan penyembuhan luka bakar secara makroskopis antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dengan *Moist Eksposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dari segi kecepatan penyembuhan luka dan diameter luka bakar dianalisis menggunakan analisis univariat untuk proporsi dan analisis bivariat untuk uji hipotesis komparatif numerik lebih dari dua kelompok tidak berpasangan yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antar variabel numerik dan numerik.

Data di analisis dengan komputer yaitu menggunakan *software* statistik. Jenis statistik yang di gunakan adalah uji *One way ANOVA* (Dahlan, 2009).

- a. Apabila data berdistribusi normal dan varian data sama, maka gunakan uji *One way ANOVA* dengan *post hoc Bonferroni* atau *LSD*.
- b. Apabila data berdistribusi normal dan varian data berbeda, maka gunakan uji *One way ANOVA* dengan *post hoc Tamhane's*.

- c. Apabila data berdistribusi tidak normal maka lakukan transformasi. analisis bergantung dengan sebaran dan varian hasil transformasi.
- d. Apabila distribusi data tidak normal maka gunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan *post hoc* Mann-Whitney.

### 3.11 Kaji Etik

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* didapatkan dari Institute Pertanian Bogor (IPB) yang telah tersertifikasi dalam keadaan sehat. Etika penelitian pada hewan coba menggunakan prinsip 3R yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*. Prinsip 3R secara luas telah digunakan di seluruh dunia dan banyak negara yang telah menggunakan prinsip 3R dalam penetapan peraturan perundang-undangannya, termasuk di Indonesia (DEPKES RI, 2006). *Replacement* adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan. *Reduction* diartikan sebagai pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal. Sedangkan *refinement* adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi, memelihara hewan dengan baik, tidak menyakiti hewan, serta meminimalisasi perlakuan yang menyakitkan sehingga menjamin kesejahteraan hewan coba sampai akhir

penelitian. Penelitian ini telah lolos uji kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik 857/UN26.8/DL/2018.

## **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **4.1 Gambaran Umum Penelitian**

Hasil penelitian penyembuhan luka bakar derajat 2 dinilai dengan mengamati kecepatan penyembuhan luka bakar dan diameter luka bakar. Luka diamati setiap hari selama 28 hari di *pet house* FK UNILA. Selama penelitian, digunakan sampel sebanyak 28 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley* yang telah memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditentukan peneliti. Sampel penelitian ini dikelompokkan kedalam 3 kelompok secara acak, yang terdiri dari kelompok kontrol negatif (K), kelompok perlakuan 1 (P1) diberi topikal salep *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*, dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberi topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (*WJMSc*).

### **4.2 Hasil Penelitian**

#### **4.2.1 Hasil Pengamatan Waktu Penyembuhan Luka**

Penilaian kecepatan penyembuhan luka bakar dilakukan selama 28 hari setelah diinduksi luka bakar derajat 2 pada masing-masing hewan coba.

#### 4.2.1.1 Uji Normalitas

Berdasarkan hasil kecepatan penyembuhan luka bakar yaitu dengan menggunakan waktu penyembuhan luka bakar maka dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji Shapiro-wilk karena jumlah sampel pada penelitian ini kurang dari 50 sampel yaitu sebesar 30 sampel. Hasil uji normalitas kelompok kontrol negatif (K), *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P1), *WJMSc* (P2) dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 1.** Hasil Uji Normalitas Waktu Penyembuhan Luka Bakar.

Kelompok Perlakuan	p
Kontrol negatif (K1)	0,273
<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i>	0,248
<i>WJMSc</i>	0,364

Hasil uji normalitas untuk kecepatan penyembuhan luka bakar derajat 2 menunjukkan nilai  $p > 0,05$  pada masing-masing kelompok, yang berarti bahwa sebaran data kecepatan penyembuhan luka bakar normal.

#### 4.2.1.2 Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk menganalisis sebaran data pervariabel. Hasil analisis univariat data pengukuran kecepatan penyembuhan luka menunjukkan sebaran data normal maka untuk ukuran pemusatan menggunakan rata-rata dan untuk ukuran

penyebaran menggunakan standar deviasi. Hasil uji analisis univariat data kecepatan penyembuhan luka bakar dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 2.** Analisis Univariat Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar.

Kelompok Perlakuan	n	$\bar{x}$ (hari)	SD
Kontrol negatif (K1)	9	26,78	0,97
<i>Moist Exposed Burn Ointment</i> (MEBO) (P1)	9	24,56	1,130
<i>WJMSc</i> (P2)	9	19,67	1,000

Pada hasil pengukuran uji analisis univariat kecepatan penyembuhan luka bakar menunjukkan rata-rata waktu penyembuhan luka bakar pada kelompok kontrol negatif (K1), *Moist Exposed Burn Ointment* (MEBO) (P1), dan *WJMSc* (P2) adalah 26,78 hari, 24,56 hari, dan 19,67 hari. Hasil tersebut menunjukkan waktu penyembuhan luka bakar tercepat hingga terlambat berturut-turut yaitu *WJMSc*, *Moist Exposed Burn Ointment* (MEBO), dan Kontrol negatif.

#### 4.2.1.3 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji statistik One way ANOVA yaitu untuk melihat perbedaan waktu penyembuhan antar kelompok perlakuan. Sebelum dilakukan uji statistik, terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas data *levene's statistic test* yang bertujuan untuk melihat varian data pada kelompok percobaan kemudian dilakukan uji post hoc.

Pada hasil uji homogenitas data didapatkan nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,351, hal tersebut menunjukkan bahwa varian data kecepatan penyembuhan luka bakar adalah sama, Kemudian dilanjutkan dengan uji pos hoc yaitu *One way ANOVA* dengan *Post hoc bonferroni* untuk mengetahui hubungan antar kelompok percobaan, karena hasil uji varian data adalah sama. Hasil Uji analisis bivariat data dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 3.** Uji analisis *One way ANOVA* dengan *Post hoc Bonferroni* Kecepatan Penyembuhan Luka bakar.

Kelompok perlakuan	Perbedaan $\bar{x}$	IK 95%		p
		Min	Maks	
Kontrol (K1) vs MEBO (P1)	2,556	1,37	3,75	0,001
Kontrol (K1) vs WJMSc (P2)	7,444	6,25	8,63	0,001
MEBO(P1) vs WJMSc (P2)	4,889	3,70	6,08	0,001

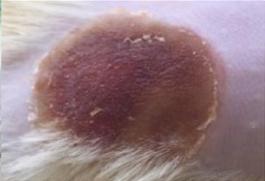
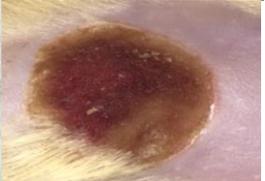
Pada Hasil uji *One way ANOVA* dengan *Post hoc Bonferroni* dengan interval kepercayaan 95% dan nilai  $\alpha = 0,05$  yang tersaji pada tabel 4, didapatkan nilai  $p < 0,05$  yaitu sebesar 0,001 yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar yang bermakna antara kelompok kontrol negatif (K1) dan Kelompok *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P2), kelompok kontrol negatif (K1) dan *WJMSc* (P2), Kelompok *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P1) dan *WJMSc* (P2).

## 4.2.2 Penyusutan Diameter Luka Bakar

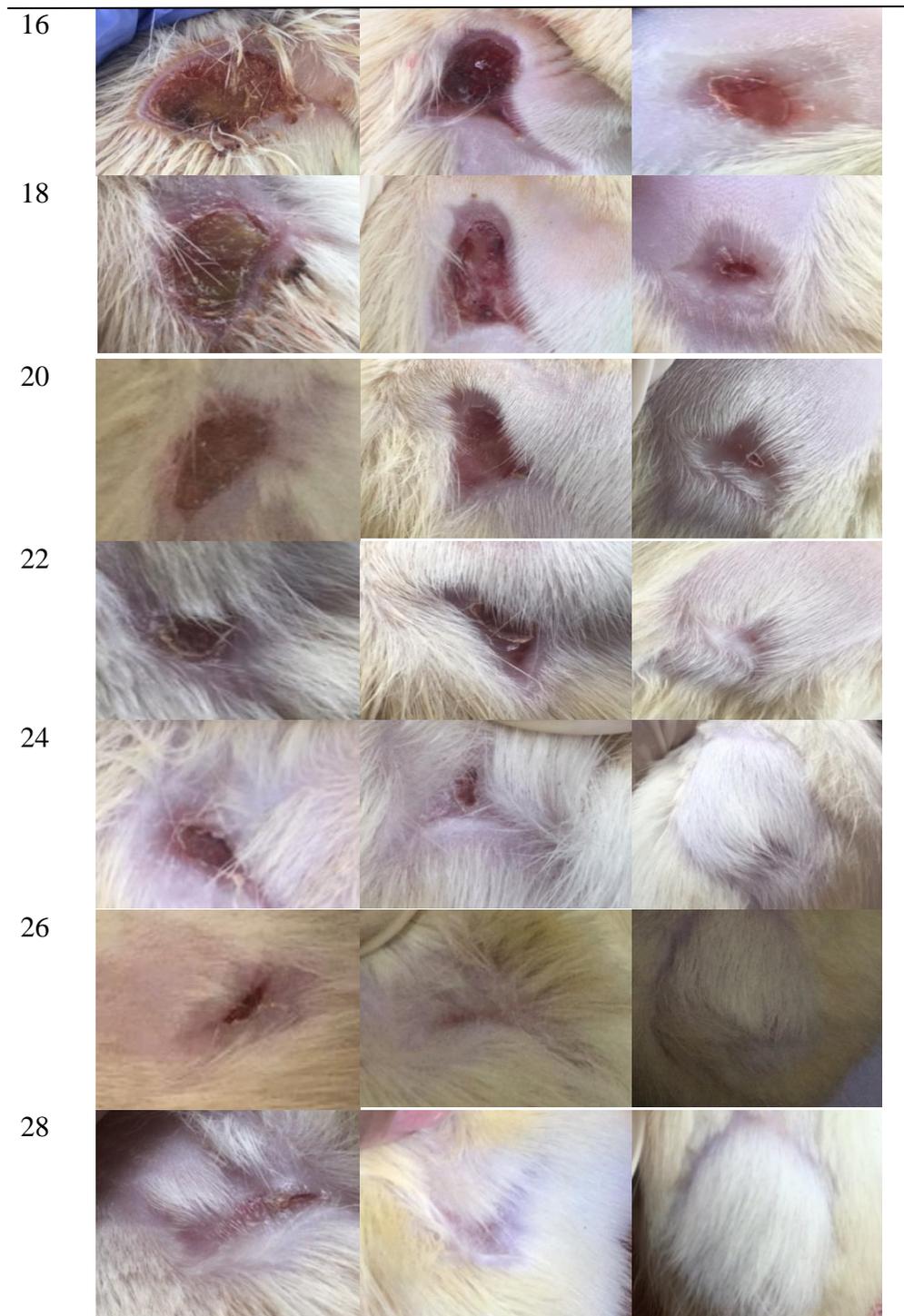
### 4.2.2.1 Hasil Pengamatan Penyusutan Luka Bakar

Hasil pengamatan penyusutan diameter dilihat pada tabel 5

**Tabel 4.** Penyusutan Luka Bakar.

Hari	Kontrol negative	<i>MEBO</i>	<i>WJMSc</i>
2			
4			
6			
8			
10			
12			
14			

Tabel 5. (Lanjutan)



#### 4.2.2.2 Uji Normalitas

Penyusutan luka bakar dalam uji normalitas yaitu dengan menggunakan penyusutan presentase luka yang dihitung pada hari ke-4, 8, 12, 16, 20, 24 dan 28 pada masing-masing kelompok perlakuan. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel <50 yaitu sebesar 30 sampel. Hasil analisis uji normalitas diameter luka bakar dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 5.** Hasil Uji Normalitas Data Luka Bakar.

Hari	Kelompok Perlakuan	n	p
Hari Ke-4	Kontrol Negatif (K1)	9	0,231
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	0,131
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	0,193
Hari Ke-8	Kontrol Negatif (K1)	9	0,584
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	0,766
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	0,765
Hari Ke-12	Kontrol Negatif (K1)	9	0,324
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	0,363
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	0,649
Hari ke-16	Kontrol Negatif (K1)	9	0,397
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	0,902
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	0,004
Hari Ke-20	Kontrol Negatif (K1)	9	0,989
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	0,582
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	0,001
Hari Ke-24	Kontrol Negatif (K1)	9	0,141
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	0,038
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	-
Hari Ke-28	Kontrol Negatif (K1)	9	-
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	-
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	-

Hasil uji normalitas data yang disajikan pada tabel 6 didapatkan hasil sebaran normal untuk hari ke-4,8 dan 12 dengan hasil analisis data yaitu  $p < 0,05$ . Sedangkan sebaran data tidak normal

terdapat pada hari ke-16, 20 dan 24 dengan hasil analisis data yaitu  $p < 0,05$  dan selanjutnya perlu dilakukan transformasi data dengan logaritma. Data hasil diameter luka bakar pada hari ke-24 untuk *WJMSc* dan Hari ke-28 untuk semua kelompok perlakuan adalah konstan sehingga tidak dilakukan uji normalitas data.

#### 4.2.2.3 Analisis Univariat

Uji analisis univariat data digunakan untuk menentukan ukuran pemusatan dan sebaran. Hasil uji analisis data pada diameter luka bakar didapatkan hasil sebaran data normal pada hari ke 4,8,dan 12 sehingga ukuran pemusatan dengan menggunakan rata-rata dan penyebaran dengan menggunakan standar deviasi. Sedangkan pada hari ke 16,20 dan 24 didapatkan hasil sebaran data tidak normal sehingga ukuran pemusatan menggunakan median dan penyebaran menggunakan minimum-maksimum. Hasil uji analisis univariat diameter luka bakar derajat 2 dengan sebaran data normal tersaji pada tabel 7 dan sebaran data tidak normal tersaji pada tabel 8.

**Tabel 6.** Hasil Uji Analisis Univariat dengan Sebaran Data Normal.

Hari	Kelompok Perlakuan	n	$\bar{x}$	SD
Hari	Kontrol Negatif (K1)	9	0,87	0,43
Ke-4	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	2,05	0,60
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	2,62	0,48
Hari	Kontrol Negatif (K1)	9	6,12	0,76
Ke-8	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	13,68	2,04
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	18,81	4,81
Hari	Kontrol Negatif (K1)	9	16,53	1,53
Ke-12	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	35,28	1,75
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	52,01	3,71

**Tabel 7.** Hasil Uji Analisis Univariat dengan Sebaran Data Tidak Normal.

Hari	Kelompok Perlakuan	Median	Min	Maks
Hari ke-16	Kontrol Negatif (K1)	34,29	32,08	35,39
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	57,74	55,42	60,85
Hari ke-20	<i>WJMSc</i> (P2)	80,00	49,58	87,60
	Kontrol Negatif (K1)	59,26	56,25	63,67
Hari ke-24	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	81,43	78,06	84,81
	<i>WJMSc</i> (P2)	100,00	87,85	100,00
Hari ke-24	Kontrol Negatif (K1)	85,42	84,30	88,38
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	98,73	96,17	100,00
	<i>WJMSc</i> (P2)	-	-	-

#### 4.2.2.3 Analisis Bivariat

Pada uji Analisis bivariat perbedaan diameter luka bakar derajat 2 terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas data *levene's statistic test* yang bertujuan untuk melihat varian data pada kelompok percobaan. Hasil analisis uji homogenitas pada hari ke-4 yaitu  $p=0,397$ , ke-8 yaitu  $p=0,001$  dan ke-12 yaitu  $p=0,143$ . Pada hari ke-4 dan 12 dengan nilai  $p>0,05$  yang berarti varian data sama. Sedangkan pada hari ke-8 didapatkan  $p=0,002$  yang berarti bahwa varian data berbeda. Selanjutnya dilakukan uji parametrik dan non parametrik. Terdapat beberapa syarat untuk melakukan uji parametrik yaitu distribusi data normal, untuk kelompok tidak berpasangan dengan varian data boleh sama atau berbeda, pada lebih dari 2 kelompok dengan varian data sama maka uji hipotesisnya menggunakan *One way ANOVA* dengan *post hoc Bonferroni*, Jika varian data berbeda maka uji hipotesisnya menggunakan *One way ANOVA* dengan *post hoc Tamhane's*. Uji non parametrik digunakan jika syarat parametrik tidak terpenuhi yaitu

distribusi data tidak normal. Hasil uji parametrik dengan *One way* ANOVA dan non parametrik dapat dilihat pada tabel 9 dan 10.

**Tabel 8.** Hasil Uji Parametrik Perbedaan Diameter Luka Bakar.

Hari	Kelompok Perlakuan	n	p
Hari Ke-4	Kontrol (K1) vs <i>MEBO</i> (P1)	9	0,001
	Kontrol (K1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	9	0,001
	<i>MEBO</i> (P1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	9	0,079
Hari Ke-8	Kontrol (K1) vs <i>MEBO</i> (P1)	9	0,001
	Kontrol (K1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	9	0,001
	<i>MEBO</i> (P1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	9	0,037
Hari ke-12	Kontrol (K1) vs <i>MEBO</i> (P1)	9	0,001
	Kontrol (K1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	9	0,001
	<i>MEBO</i> (P1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	9	0,001

**Tabel 9.** Hasil Uji Non Parametrik dengan *Kruskal Wallis* Perbedaan Diameter Luka Bakar.

Hari	Kelompok Perlakuan	n	p
Hari ke-16	Kontrol Negatif (K1)	9	0,001
	<i>Moist Exposed Burn Ointment</i> ( <i>MEBO</i> ) (P1)	9	
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	
Hari ke-20	Kontrol Negatif (K1)	9	0,001
	<i>Moist Exposed Burn Ointment</i> ( <i>MEBO</i> ) (P1)	9	
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	
Hari ke-24	Kontrol Negatif (K1)	9	0,001
	<i>Moist Exposed Burn Ointment</i> ( <i>MEBO</i> ) (P1)	9	
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	

### 4.3 Pembahasan

Luka bakar adalah suatu kerusakan atau kehilangan jaringan yang dapat menyebabkan gangguan pada fungsi dan struktur anatomi kulit dan disebabkan oleh kontak dengan sumber panas seperti api, kimia, air panas, radiasi dan listrik (Jose, 2014). Proses penyembuhan luka merupakan proses biologis yang melibatkan serangkaian kejadian dinamis meliputi homeostasis, inflamasi,

proliferasi, diferensiasi, revaskularisasi, pembentukan jaringan granulasi, sintesis kolagen, dan epitelisasi (Tang *et al*, 2014). Penutupan luka bakar merupakan salah satu faktor penentu dalam pengembalian fungsi dan estetika jaringan. Secara dini, penutupan luka dapat mengurangi resiko infeksi dan kehilangan cairan (Singer, 2017).

Waktu penyembuhan luka dapat dipengaruhi beberapa faktor baik secara lokal ataupun sistemik. Faktor lokal tersebut meliputi oksigenasi, infeksi, benda asing, dan sufisiensi vena. Sedangkan faktor sistemik meliputi usia, gender, hormon, stress, diabetes, obesitas dan nutrisi (Guo & Dipierro, 2010). Pada penelitian ini dilakukan percobaan untuk melihat perbedaan kecepatan penyembuhan luka dan diameter luka bakar derajat 2. Sampel pada penelitian ini berjumlah 27 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley* yang terbagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K1) yang tidak diberikan perlakuan, kelompok perlakuan dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P1) dan kelompok perlakuan dengan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (P2).

Kecepatan penyembuhan luka bakar diamati dengan menggunakan parameter waktu penyembuhan dan presentase diameter luka bakar. Pengukuran kecepatan penyembuhan luka dilakukan analisis univariat dan bivariat dengan melihat rata-rata waktu penyembuhan luka. Pada hasil analisis univariat didapatkan hasil 26,78 hari untuk kelompok kontrol negatif (K1), 24,56 hari untuk kelompok perlakuan dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P1)

dan 19,67 hari untuk kelompok perlakuan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (P2) sehingga dapat disimpulkan kecepatan penyembuhan luka bakar dari yang tercepat hingga yang terlambat secara berturut-turut adalah kelompok perlakuan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (P2), kelompok perlakuan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* (P1), dan kontrol negatif (K1). Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (WJMSc) lebih cepat dibanding dengan kelompok perlakuan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*, dan kontrol negative (K1), karena WJMScs kaya akan sel induk mesenkimal yang mempunyai proliferasi lebih cepat dengan meningkatkan re-epitelisasi, meningkatkan angiogenesis, mempromosikan pembentukan jaringan granulasi, modulasi peradangan, mengatur perbaikan matriks ekstraseluler, dan berkontribusi dalam perbaikan fibroblas (Lee *et al.*, 2016). Pada hasil analisis bivariat yang tertera pada tabel 5 dan 6 didapatkan hasil dengan nilai  $p < 0,05$ , hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar pada masing-masing kelompok perlakuan.

Hasil analisis kecepatan penyembuhan luka bakar pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al.* (2014) terhadap tikus wistar yang diinduksi luka bakar kemudian diberi perlakuan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (*hUC-MSCs*) menunjukkan waktu penyembuhan lebih cepat disbanding dengan kelompok kontrol. Lebih lanjut lagi penelitian yang dilakukan

oleh Padeta (2017) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi luka bakar yang diberi perlakuan *Menchymal Stem Cell-conditioned Medium* (*MSC-CM*) menunjukkan waktu penyembuhan luka bakar lebih cepat dibanding dengan kelompok control yang diberi perlakuan gel bioplacenton. Hal tersebut dikarenakan pada sel punca mesenkimal memiliki peran dalam penurunan respon inflamasi, mempromosikan angiogenesis, akumulasi kolagen, dan berperan dalam proses proliferasi (Liu *et al.*, 2014; Padeta *et al.*, 2017).

Pengamatan diameter luka bakar dilakukan setiap hari selama 28 hari diukur dengan menggunakan jangka sorong (*einbill*). Pada hari ke-1 setelah induksi, luka pada masing-masing kelompok perlakuan memiliki luas diameter berukuran  $24 \pm 1$  mm. Pada hari ke empat kelompok perlakuan *Moist Exposed Burn Ointment* (*MEBO*) (P1) dan Kelompok perlakuan *WJMSc* (P2) telah memasuki tahap proliferasi yang ditandai dengan munculnya jaringan baru berwarna merah muda (granulasi) secara makroskopis yang tersusun oleh sel-sel fibroblast. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif memasuki fase proliferasi pada hari ke-6. Perkembangan proses penyembuhan di hari berikutnya kemudian menjadi berbeda antara masing-masing tikus dari setiap kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil pengamatan selanjutnya, tahap remodeling muncul pada hari ke-10 pada kelompok *WJMSc* (P2), hari ke-12 pada kelompok *MEBO* (P2), kemudian pada hari ke-16 pada kelompok kontrol. Hal tersebut menunjukkan bahwa tahap remodeling lebih cepat muncul pada kelompok perlakuan *WJMSc* (P2) dibandingkan dengan kelompok *MEBO* (P1) dan kelompok kontrol.

*WJMSCs* memiliki fungsi proliferasi yang cepat, dapat langsung menggantikan sel-sel dari jaringan yang terluka atau oleh efek parakrin dari lingkungan sekitar yang secara tidak langsung mendukung revaskularisasi, melindungi jaringan dari apoptosis yang disebabkan oleh stress, dan tepat memodulasi respon inflamasi (Kalaszczynska & Ferdyn, 2015). Kemudian penutupan luka secara berturut-turut pada kelompok perlakuan *WJMSc* (P2), *MEBO* (P) dan kontrol (K1) secara berturut-turut yaitu pada hari ke-22, 26 dan 28 hari.

Pada analisis bivariat diameter luka bakar dilakukan uji parametrik dan nonparametrik sesuai dengan syaratnya. Uji parametrik dilakukan pada hari ke-4, 8, dan 12 karena pada uji normalitas didapatkan hasil  $p > 0,05$  yaitu data berdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji *One way ANOVA* dengan bonferroni dan *Kruskal Wallis*. Pada hari ke-4 didapatkan hasil  $p < 0,05$  pada perbandingan kelompok kontrol (K1) vs kelompok *MEBO* (P2) dan pada kelompok kontrol (K1) vs kelompok *WJMSc* (P2) yang berarti bahwa terdapat perbedaan diameter luka bakar pada masing-masing kelompok perlakuan. Sedangkan perbandingan antara kelompok *MEBO* (P1) vs kelompok *WJMSc* (P2) didapatkan hasil dengan nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,079 yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan diameter luka bakar. Namun pada hari ke-8 dan 12 terdapat perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Uji nonparametrik dilakukan pada hari ke-16, 20 dan 24 karena pada uji normalitas didapatkan hasil nilai  $p < 0,05$  yaitu data berdistribusi tidak normal Perbedaan diameter terjadi pada hari ke-8,12,16,20 dan 24 yaitu pada saat memasuki tahap

proliferasi dan remodeling. Pada hari ke-28 didapatkan hasil konstan pada masing-masing kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada tahap proliferasi dan remodeling pada masing-masing kelompok perlakuan. Sedangkan pada hari ke-4 tidak terdapat perbedaan diameter pada perlakuan kelompok *MEBO* (P1) vs *WJMSc* (P2) namun terdapat perbedaan antara kelompok Kontrol (K1) vs *MEBO* (P2) dan Kontrol (K1) vs *WJMSc* (P2). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Padeta *et al* (2017) terhadap tikus putih yang diinduksi luka bakar, menyatakan bahwa kelompok perlakuan yang diberi *MSC-CM* dapat meningkatkan jumlah fibroblast dan vaskularisasi, dan produksi kolagen pada penyembuhan luka dibandingkan dengan kelompok perlakuan bioplacenton. pada hari ke-4 presentase diameter luka pada masing-masing kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan ( $p>0,05$ ) yaitu kelompok *MSC-CM* dan kelompok bioplacenton (Padeta *et al.*, 2017). Hal tersebut di mediasi oleh berbagai macam mekanisme seperti sinyal parakrin, pelepasan angiogenesis, imunomodulasi, perekrutan jaringan endogen sel punca, dengan diferensiasi dan dapat pula meningkatkan perbaikan matriks ekstraseluler (Arno *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2016). Pada sel punca mesenkimal yang memiliki kemampuan dalam memodulasi sistem imun yang berperan dalam proses inflamasi (Arno *et al.*, 2014). Pada *MEBO* terkandung bahan-bahan seperti radix scutellariae, cortex phillodendri dan rizhoma coptidis yang berperan sebagai anti inflamasi (Li, 2011; Peng *et al.*, 2015). Oleh karena itu hal tersebut mempengaruhi hasil presentase penyusutan diameter pada hari ke-4 yaitu pada

tahap memasuki fase inflamasi (Padeta et al., 2017). Pada hasil penelitian ini penyusutan presentase diameter luka bakar pada hari ke-4 yaitu pada P1 dan P2 memiliki perbedaan rata-rata penyusutan yaitu 2,05% untuk kelompok P1 dan 2,65% untuk kelompok P2. Hal tersebut menunjukkan bahwa secara klinis penyusutan presentase diameter luka bakar pada hari ke-4 berarti namun secara statistik tidak berarti (Dahlan, 2009).

sel punca mesenchymal memiliki kemampuan yang sangat baik dalam proses penyembuhan luka yaitu melalui beberapa jalur diantaranya adalah kemampuan imunomodulator yaitu dengan menekan migrasi sel inflamasi, menekan IL-1, TNF- $\alpha$ , ICAM1 dan meningkatkan produksi SOD, GPx dan IL-10. Kemampuan meningkatkan remodeling matriks ekstraseluler melalui peningkatan kolagen, serat elastis, fibroblast dan menurunkan produksi MMP-1. Kemampuan meningkatkan regenerasi kulit dengan meningkatkan ketebalan epidermis yang diregenerasi dan melengkapi struktur kulit yang hilang. Kemampuan meningkatkan angiogenesis dengan meningkatkan VEGF, HGF, meningkatkan kepadatan pembuluh darah. Kemampuan meningkatkan migrasi dari fibroblast dan keratinosit sehingga mempercepat penutupan luka (Savitri & Ayu, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Arno *et al* (2014) menyatakan bahwa *WJMSC* dapat meningkatkan ekspresi gen penyembuhan luka melalui sinyal parakrin. Ekspresi gen tersebut yang terlibat dalam proses re-epitelisasi yaitu transformasi *growth factor- $\beta$ 2*, pada neovaskularisasi yaitu *hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* , pada proliferasi yaitu *inhibitor aktivator plasminogen-1*. Gen

lain yang terlibat dalam re-epitelisasi, neovaskularisasi dan remodeling yaitu *VEGF*, *fibroblast growth factor-2*, *connective tissue growth factor*, *collagen I* dan *collagen III* pada sel fibroblas yang diisolasi dari kulit normal secara *in vivo* dan hewan coba secara *in vitro* yang diberi perlakuan sel punca mesenkimal *Wharton's Jelly* tali pusat manusia. Sinyal parakrin pada sel punca mesenkimal menjadi mekanisme utama dalam peningkatan penyembuhan luka. Selain itu sel punca mesenkimal yang berasal dari *wharton's Jelly* juga dapat meningkatkan proliferasi fibroblas pada kulit ( $p < 0,001$ ) dan mempercepat proses penyembuhan luka ( $p < 0,05$ ) (Arno *et al.*, 2014).

Pada penelitian yang dilakukan Chen *et al* (2015), yang membandingkan kapasitas proliferasi dan supresi sistem imun antara sel punca mesenkimal *wharton's jelly* dan sel punca desidua basalis dengan menggunakan *flowcytometry* menunjukkan bahwa pada perlakuan sel punca mesenkimal *wharton's jelly* memiliki kapasitas proliferasi yang lebih cepat dan supresi imun yang lebih sedikit ( $P < 0,05$ ) dibanding sel punca desidua basalis (Chen *et al.*, 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Mansilla *et al.* pada hewan coba babi yang diberi luka bakar kemudian diberi perlakuan sel punca mesenkimal yang disematkan antibodi anti-CD44 yang bertujuan untuk mempromosikan pelepasan sel-sel mati dan merangsang pelekatan sel induk. Pada penelitian ini menyimpulkan bahwan penggunaan sel punca mesenkimal pada matriks dermal tidak hanya mendorong penyembuhan luka yang lebih baik, tetapi juga dapat juga merangsang pembentukan folikel rambut, regenerasi otot dan tulang rusuk

(Mansilla *et al.*, 2010). Terganggunya proses penyembuhan luka dapat berlangsung lama apabila terdapat beberapa faktor seperti faktor lokal seperti adanya infeksi, maserasi, nekrosis, tekanan dan trauma. Kemudian faktor sistemik seperti penyakit kronis, immunosupresi, status gizi, radiasi dan gangguan vaskuler (Hess, 2011). Selain itu Rowan *et al.* menyebutkan bahwa infeksi bakteri dapat memperpanjang tahap inflamasi dan rusaknya pembuluh darah dapat menyebabkan oksigenasi yang tidak kuat pada jaringan sehingga dapat memperlambat proses re-epitelisasi, remodeling, dan proliferasi yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka (Rowan *et al.*, 2015). Sel punca mesenkimal telah terbukti memiliki sifat imunomodulator yang dapat memberikan efek immunosupresif, hal tersebut dimediasi oleh faktor-faktor yang dapat larut dan kontak dengan sel seperti *PGE2*, *galectin-1* dan *HLA-G5* yang dilepaskan dari sel punca mesenkimal. Faktor ini akan mendukung proses proliferasi keratinosit dan remodeling. Immunosupresif tersebut memerlukan aktivasi awal oleh sitokin proinflamasi seperti *IFN- $\gamma$*  dengan atau tanpa *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\alpha$*  or *IL-1 $\beta$*  (Nagamura & He, 2014; Herdawati, 2018). Sinyal parakrin pada sel punca mesenkimal seperti pelepasan faktor pendorong angiogenesis, imunomodulasi, sel progenitor endogen serta diferensiasi merupakan sebagai faktor mekanisme yang mendasari proses penyembuhan luka, sehingga terapi dengan sel punca mesenkimal merupakan salah satu terapi yang menjanjikan (Arno *et al.* 2014). Petter *et al.* menyatakan bahwa sel punca mesenkimal *wharton's jelly* telah terbukti memiliki kegunaan klinis yang lebih baik dan telah

memenuhi kriteria yang direkomendasikan oleh *International Society of Cytotherapy for MSCs* (ISCM).

#### **4.4 Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan pada penelitian ini adalah hanya berfokus pada pengamatan secara makroskopis dan tidak meneliti dari segi mikroskopis, kurang memperhatikan faktor-faktor yang dapat memengaruhi proses penyembuhan luka seperti penempatan beberapa tikus dalam satu kandang, menggunakan pengukuran secara manual yaitu menggunakan jangka sorong yang dapat memengaruhi ketepatan dalam pengukuran diameter luka. Selain itu, pemeriksaan terhadap hasil keberadaan sel punca hanya menggunakan elektroforesis dengan gel agarose tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut seperti dengan menggunakan analisis *flowcytometry*.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (*WJMSc*) merupakan terapi luka bakar yang lebih unggul dibanding dengan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)*. Hal tersebut dibuktikan dari hasil penelitian ini yaitu pada uji analisis data rata-rata kecepatan penyembuhan luka bakar didapatkan pada K1= 26,78 hari, P1=24,56 hari, P2=19,67 hari. Hasil tersebut menunjukkan waktu penyembuhan luka bakar tercepat hingga terlambat berturut-turut yaitu kelompok perlakuan *WJMSc*, *MEBO* dan *kontrol*. Selain itu, pada hasil analisis diameter luka bakar didapatkan hasil rata-rata nilai  $p=0,001$  pada kelompok perlakuan *WJMSc* (P1) yang menunjukkan bahwa *WJMSc* memiliki presentase penyusutan diameter luka bakar terbesar dibanding dengan kelompok perlakuan lainnya.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kesimpulan:

1. Terdapat perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat

manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley*.

2. Terdapat perbedaan diameter luka bakar derajat 2 antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* pada tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sparague dawley*. Perbedaan tersebut terjadi pada hari ke-8, 12, 16, 20 dan 24.

## 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, saran yang dapat diberikan peneliti antara lain adalah:

1. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya mengenai pemberian ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia terhadap penyembuhan luka lainnya.
2. Diharapkan pada peneliti selanjutnya dapat lebih memperhatikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka itu sendiri agar hasil penelitian dapat terhindar dari bias.
3. Diharapkan pada peneliti selanjutnya dapat melakukan keberadaan sel punca selain menggunakan elektroforesis dengan gel agarose namun juga menggunakan analisis *flowcytometry*.

4. bagi Universitas Lampung, diharapkan dapat meningkatkan ketertarikan dan mengembangkan prasarana untuk penelitian mengenai sel punca sebagai terapi regeneratif.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeskche MG. 2015. Animal Model In Burn Research. *Cellular and Molekuler Life Science*. 71(17):3241–3255.
- Arno AI, Amini-nik S, Blit PH, Al-Shehab M, Belo C, Herer E, et al. 2014. Human wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem Cell Research and Therapy* 5(1):1-16.
- Arutyunyan I, Elchaninov A, Makarov A, Fatkhudinov T. 2016. Umbilical cord as prospective source for mesenchymal stem cell-based therapy. *Stem Cells International*. 1(1):1-17.
- Awan SA, Astuti N, Bukhari A, Mahendradata M, Tawali AB. 2014. Manfaat suplementasi ekstrak ikan gabus terhadap kadar albumin pada luka bakar derajat II. *JST Kesehatan*. 4(4):385–393.
- Barbara AB, Glen G, Marjorie S. 2013. Willard and spackman's occupational therapy. Edisi ke-12. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Cameron Am, Ruzehaji N, Cowin AJ. 2010. Burn wound management: a surgical perspective. *Wound Practice and Reasearch*. 18(1):35-40.
- Castro-Manreza ME, Montesinos JJ. 2015. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: Biological aspects and clinical applications. *Journal of Immunology Research*. 1(1):1-20.
- Chen G, Yue A, Ruan Z, Yin Y, Wang R, ren Y, et al. 2015. Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and wharton's jelly. *Stem Cell Research & Therapy*. 6(1):2-7.
- Chu M, Xiao R, Yin Y, Wang X, Zang M, Chun Z, et al. 2014. Berberine: a medicinal compound for the treatment of bacterial infections. *Clinical Microbial*. 3(3):1-4.

Dahlan, MS. 2009. Besar sampel dan cara pengembalian sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.

Departemen Kesehatan RI. 2013 Laporan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

Doi H, Kitajima Y, Luo L, Yan C, Tateishi S, Ono Y, et al. 2016. Potency of umbilical cord blood and wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells for scarless wound healing. *Scientific Report*. 6(1):1–10.

Djauhari T, 2010. Sel punca. *Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*. 6(2):91-96.

Evers LH, Bhavsar D, Maila P. 2010. The biology of burn injury. *Experimental Dermatology*. 19(9):777–783.

Guo S, Dipietro LA. 2010. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*. 89(3):219-229.

Hammam OA, Elkhafif N, Attia YM, Mansour MT, Elmazar MM, Abdelsalam MM, et al. 2016. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells combined with praziquantel as a potential therapy for schistosoma mansoni-induced liver fibrosis. *Scientific reports*. 6(21):1-15.

Harsono AD, Whardana A. 2013. Randomized control trial comparing moist exposed burn ointment and honey as dressings agents in patients with second-degree burns. *JPR journal*. 1(2):28-33.

Herdawati T. 2018. Perbedaan jumlah sel radang PMN dan MN pada luka bakar derajat II antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan silversulfadiazine pada tikus putih jantan (*rattus norvegicus*) galur sparague dawley [disertasi]. Lampung: Universitas Lampung.

Hess CT. 2011. Checklist for factors affecting wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*. 24(4):192-193.

Hindy A. 2009. Carboxymethyl-cellulose silver, moist exposed burn ointment, and saline-soaked dressing for treatment of facial burns. *Animal Burn Fire Disaster*. 22(3):131–137.

Jewo PI, Fadeyibi IO, Babalola OS, Saalu LC, Benebo AS, Izegbu MC et al. 2009. A comparative study of the wound healing properties of moist exposed burn ointment (MEBO) and silver sulphadiazine. *Animal Burn Fire Disaster*. 22(2):79–82.

Jusuf AA. 2008. Aspek dasar sel punca embrionik (emrbrionic stem cell) dan potensi pengembangannya [disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia.

Anggowarsito JL. 2014. Luka bakar sudut pandang dermatologis. *Jurnal Widya Medika Surabaya*. 2(2):115-120.

Kalangi SJR. 2013. Histofisiologi kulit. *Jurnal Biomedik*. 5(3):12–20.

Kalaszczynska I, Ferdyn K. 2015. Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: future of regenerative medicine? recent findings and clinical significance. *BioMed Research International*. 1(1):1–17.

Kamolz LP, Keck M, Kasper C. 2014. Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote wound healing and tissue regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*. 2(1):4–5.

Kim DW, Staples M, Shinozuka K, Pantcheva P, Kang SD, Borlongan CV. 2013. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic Characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical Applications. *International Journal of Molecular Science*. 14(6):11692–11712.

KNEPKDK RI. 2006. Pedoman nasional etik penelitian kesehatan suplemen II etik penggunaan hewan percobaan. Jakarta: Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan Departemen RI.

Kurniawaty E. 2017. Terapi gen miracle of placenta. Lampung: CV. Anugrah Utama Raharja.

Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. 2016. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cells Research and Therapi*. 7(1):1-14.

Lee KC, Joory K, Moiemmen NS. 2014. History of burns: the past, present and the future. *Burn Trauma*. 2(4):169–180.

Li C, Lin G, Zuo Z. 2011. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of Radix Scutellariae and Its bioactive flavones. *Biopharmceutic & Drug Disposition*. 32(8):427-445.

Li W, Ma Y, Yang Q, Pan Y, Meng Q. 2017. Moist exposed burn ointment for treating pressure ulcers. *Medicine*. 96(29):1-8.

Liu L, Yu Y, Chai J, Duan H, Chu W, Zhang H. 2014. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats. *Plos One*. 9(2):1-10.

Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. 2014. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death and Differentiation*. 21(2): 216–225.

Mansilla E, Spretz R, Lersen G, Nunez L, Drago H, Sturla F, et al. 2010. Outstanding survival and regeneration process by the use of intelligent acellular dermal matrices and mesenchymal stem cell in a burn pig model. *Transplantation Proceeding*. 42(10):4275-4278.

Mescher AL. 2014. *Histologi dasar juqueira teks dan atlas*. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.

Mitchell RN, Cotran RS. 2007. *Jejas, adaptasi, dan kematian sel*. Dalam: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Buku ajar patologi robbins volume 1*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC.

Nagamura TT, Hiping He. 2014. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell: their advantages and potential clinical utility. *World Journal of Stem Cells*. 6(12):195-202.

NIH. 2016. *Stem Cells Basic*. What are the unique properties stem cells. Bethesda: Nasional Intitutes of Health. [Online Article] [diakses 11 Desember 2017]. Tersedia dari : <https://stemcells.nih.gov/info/basics/2.htm>.

Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. 2016. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management. *Journal Burn Care Research*. 38(1):469–481.

Notoatmodjo S. 2014. *Metodologi penelitian kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.

Padeta I, Nugroho WS, Kusindarta DL, Fibrianto YH, Budipitojo T. 2017. Mesenchymal stem cell-conditioned medium promote the recovery of skin burn wound. *Asian J and Veterinary Advances*. 12(3):132–41.

Patil TR, Limaye RP. 2017. Effect of berberine on wound healing in experimental animal model. *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*. 3(8):2274-2277.

Peng L, Kang S, Yin Z, Jia R, Song X, Li L, et al. 2015. Antibacterial activity and

mechanism of berberine against streptococcus agalactiae. *International Journal Clinical & Experience Phatology*. 8(5):5217–5223.

Prasetyo AT, Herihadi E. 2013. The application of moist exposed burn ointment: a case report. *JPR Jurnal*. 2(4):142–146.

Puranik SB, Nagesha A, Guttedar RS. 2012. Isolation of mesenchymal-like cells from wharton's jelly of umbilical cord. *International Journal of Pharmaceutical*. 2(3):218-224.

Rihatmadja R. 2015. Anatomi dan faal kulit. Dalam: Menaldi SL. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: FK UI.

Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. 2015. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical Care*. 7(12):1–12.

Sabarahi S. 2010. Principle and practice of burn care. New Delhi: Jaypee.

Saeidnia S, Manayi A, Gohari AR. 2014. The story of beta-sitosterol a review. *European Journal of Medical Plants*. 4(5):590-609.

Sastroasmoro S, Sofyan I. 2014. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-5. Jakarta: CV Sagung Seto.

Savitri NMA, Ayu PR. 2017. Sel punca mesenkimal sebagai terapi dermatitis atopik yang menjanjikan. *Majority*. 7(1):83-87.

Senarath-yapa K, Enoch S. 2009. Management of burns in the community. *Wound UK*. 5(2):41-44.

Sayed MSB, Karim SMR, Sharmin T, Morshed MM. 2016. Critical analysis on characterization, systemic effect and therapeutic ptential of beta sisterol: a plant-derivat orphan phytosterol. *Medicines*. (4):2–25.

Singer AJ, Taira, BR, Lee CC. 2014. Thermal burns. Dalam: Marx JA, Hockberger RS, Wallis RM. Rosen's emergency medicine concepts and clinical practice. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Sterling JP, Heimbach DM, Gibran NS. 2010. 15 management of the burn wound. *ACS Surgery Principles and Practice*. 4(1):8–10.

Tang QL, Han SS, Feng J, Di JQ, Qin WX, Fu J. 2014. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF. *Molecular Medicine Report*. 9(4):1277-1282.

Tiwari VK. 2012. Burn wound: how it differs from other wounds?. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 45(2):364-373.

Toussaint J, Singer AJ. 2014. The evaluation and management of thermal injuries. *Clinical and Experience Emergency Medicine*. 1(1):8–18.

Wasitaatmodjo SM. 2010. Anatomi kulit. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, penyunting. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Edisi ke-6. Jakarta: FK UI.

WHO. 2008. Burns 2008. Geneva: WHO Library Cataloguing Data. [Online Artikel] [diakses 10 Desember 2010]. Tersedia dari: [www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/other\\_injury/burns/en/](http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/).

WHO. 2017. Burns 2017. Geneva: WHO Library Cataloguing Data. [Online Article] [diakses 10 Desember 2017]. Tersedia dari: [www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/other\\_injury/burns/en/](http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/).

Xian YF, Mao QQ, Ip SP, Lin ZX, Che CT. 2011. Comparison on the anti-inflammatory effect of cortex phellodendri chinensis and cortex phellodendri amurensis in 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat-induced aer edema in mice. *Journal Ethnopharmacology*. 137(3):1425-1430.

Yuliana I, Suryani D, Pawitan JA. 2012. Terapi sel punca pada infark miokard. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 11(2):176–190.

Zhao Q, Cathie XC. 2016. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants. *Science Bulletin*. 61(18):1391–1398.