



Buku Monograf

**SEL PUNCA MESENKIMAL
UNTUK LUKA BAKAR**



Gusti Revilla

Buku Monograf

SEL PUNCA MESENKIMAL UNTUK LUKA BAKAR

- Penulis** : Gusti Revilla
Desain Sampul : Kei Hiroshi Alvaro Dyrma
Tata Letak : Dyans Fahrezionaldo
Ikhsanul Anwar
Syamsul Hidayat
ISBN : 978-602-6953-64-3
Ukuran Buku : 15,5 x 23 cm
Tahun Terbit : April 2019
Cetakan : Pertama
Anggota : : *Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)*

Dicetak dan diterbitkan oleh :
*Andalas University Press
Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129
Telp/Faks. : 0751-27066
email : cebitunand@gmail.com*

Hak Cipta Pada Penulis © 2019

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebahagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

PRAKATA

Dengan mengucapkan Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat, hidayah dan inayahNya. seraya mengumandangkan shalawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW dan keluarganya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Buku Monograf Sel Punca Mesenkimal untuk luka bakar

Penulisan buku Monograf ini merupakan salah satu wujud dalam rangka Pengembangan Bahan Penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Buku Monograf ini terdiri atas lima bab. Bab pertama, pendahuluan yang membahas tentang latar belakang, rumusan permasalahan dan tujuan serta metode pemecahan masalah. Bab Kedua membahas tentang sel punca dan jenis sel punca. Bab tiga membicarakan tentang sel punca mesenkimal, luka bakar dan penyembuhan luka, dan bab empat dibicarakan peran sel punca mesenkimal terhadap penyembuhan luka sayat dan luka bakar. Bab lima sebagai penutup yang berisi kesimpulan tentang pengaruh sel punca dapat mempercepat penyembuhan luka.

Harapan penulis buku ini dapat digunakan sebagai bahan rujukan bagi mahasiswa, pengajar, peneliti atau pihak lain yang berminat mempelajari tentang sel punca mesenkimal

Pendapat dan saran yang bersifat konstruktif dari pembaca, para ahli, dan teman sejawat sangat penulis harapkan.

Semoga tulisan ini bermanfaat bagi yang berminat.

Padang, Maret 2019

Gusti Revilla

DAFTAR ISI

Prakata	iii
Daftar Isi	v
Daftar Singkatan	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Bab I Pendahuluan	1
A Latar Belakang Masalah	1
B Permasalahan dan Tujuan	4
C Metode pemecahan masalah	4
Bab II Sel Punca dan Jenisnya	5
2.1 Definisi dan sejarah sel punca	5
2.2 Jenis-jenis Sel Punca	5
2.2.1 Jenis Sel Punca berdasarkan kemampuan diferensiasi	6
2.2.2 Jenis Sel Punca berdasarkan sumber asal sel	7
Bab III Sel Punca Mesenkimal dan Penyembuhan luka	12
3.1 Sel Punca Mesenkimal	12
3.1.1 Sejarah Sel punca Mesenkimal	12
3.1.2 Biologi Sel punca Mesenkimal	12
3.1.3 Sel Punca Niche dan homing	14
a. Sel Punca Niche	14
b. Homing Sel Punca	15
3.1.4 Fungsi Sel Punca Mesenkimal	17
3.1.5 Isolasi Bone marrow Sel Punca Mesenkimal	21
3.1.5.1. Alat yang diperlukan untuk isolasi	21
3.1.5.2. Zat yang diperlukan untuk isolasi	22
3.1.5.3. Cara Isolasi sel punca mesenkimal	23

3.2 Luka Bakar dan Penyembuhan luka	26
3.2.1 Pengertian dan klasifikasi Luka bakar	26
3.2.2 Patofisiologi Luka bakar	29
3.3 Penyembuhan Luka	31
3.3.1 Fase inflamasi	32
3.3.2 Fase proliferasi	35
a. Fibroplasia	35
b. Sintesis matriks ekstraseluler	36
c. Angiogenesis	36
d. Pembentukan jaringan granulasi	37
e. Epitelisasi	38
3.3.3 Fase Remodelling	38
Bab IV Peran Sel Punca Mesenkimal pada Penyembuhan Luka	42
4.1 Peran Sel Punca Mesenkimal pada Penyembuhan Luka	42
4.1.1 Peran Sel Punca Mesenkimal pada fase inflamasi	42
4.1.2 Peran Sel Punca Mesenkimal pada fase proliferasi	43
4.1.3 Peran Sel Punca Mesenkimal pada fase remodelling	45
4.2 Peran Sel Punca Mesenkimal dalam penyembuhan luka bakar	49
Bab V Penutup	57
Daftar Pustaka	58

DAFTAR SINGKATAN

ADSCs	= Adiposa stromal derivat cells
Ang-1	= Angiopoitin
APC	= Antigen presenting cell
ARDS	= Acute respiratory distress syndrome
ASCs	= Adult Stem cells
ASI	= Air susu ibu
BDNF	= Brain-derived neurotrophic factor
BMP	= Bone morphogenic protein
BM-MSK	= Bone marrow mesenchymal stem cell
BSL	= Bio safety level
CD	= Cluster differentiation
COX	= Cyclooxygenase
CTGF	= Connective tissue growth factor
CXCR	= Chemokine receptor
DMCs	= Dermis derivat multipotent cells
DNA	= Deoxyribonucleic acid
ECM	= Extracellular matrix
EDTA	= Ethylen diamin tetra acetic acid
EGF	= Epidermal growth factor
EPC	= Endothelial progenitor cell
EndoMT	= Endothelial to mesenchymal transdifferentiation
FCS	= Foetal calf serum
FGF	= fibroblast growth factor
Flt -ligand	= FMS-related tyrosine kinase ligand
GAG	= Glykosaminoglikan
GDNF	= Glial cell line-derived neurotrophic factor
GRO	= Growth-related oncogene
HGF	= Hepatocyte growth factor
HLA	= Human leucocyte antigen
HSC	= Hematopoietic stem cells

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Terapi luka bakar dan luka kronis yang tidak sembuh telah dilakukan dengan berbagai cara yaitu dengan melakukan pencangkokan kulit, pemberian faktor pertumbuhan, terapi gen dan pemberian biofilm, namun keadaan ini masih belum memberikan hasil penyembuhan yang memuaskan serta memberikan efek negatif terhadap pasiennya sendiri. Untuk itu, diperlukan pengobatan untuk membangun kembali anatomi dan fungsi kulit yang normal. Pada saat ini, perhatian para peneliti sangat terfokus pada penggunaan stem sel untuk pengobatan berbagai penyakit diantaranya luka bakar (Metcalf *et al.*, 2007).

Stem cell di Indonesia dikenal dengan sel punca atau sel induk merupakan sel yang mempunyai kemampuan untuk berproliferasi dan berdiferensiasi sehingga mempunyai fungsi untuk perbaikan sel, jaringan maupun organ. Secara garis besar sel punca dapat dikelompokkan menjadi sel punca embrionik dan sel punca dewasa. Sel punca embrionik didapatkan dari embrio pada fase blastosit yang berusia 3-5 hari. Sel ini akan mampu berdiferensiasi menjadi banyak sel yang mewakili 3 lapisan germinal embrio (ectoderm, mesoderm dan endoderm). Sel punca dewasa adalah sel yang mampu berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel yang karakteristik dan fungsi khusus.

Perkembangan terapi dengan menggunakan sel punca untuk terapi sel semakin mendapat perhatian dari para peneliti di seluruh dunia. Berbagai kemajuan dan manfaat yang telah dipublikasikan juga telah dirasakan oleh masyarakat. Beberapa terapi dengan sel punca telah dilakukan yaitu untuk terapi beberapa penyakit degeneratif seperti infark jantung, stroke, parkinson, dan diabetes, maupun kelainan lainnya seperti trauma dan keganasan.

Di Indonesia sekarang ini penggunaan sel punca telah dimanfaatkan untuk uji klinis dan pengobatan beberapa penyakit. Terapi sel punca saat ini masih terbatas yang hanya bisa dilakukan di beberapa rumah sakit di Indonesia. Untuk menghadapi kondisi ini maka pada 2014, pihak Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengeluarkan peraturan menteri yang menyebutkan bahwa tidak semua rumah sakit dan klinik kecantikan dapat melakukan terapi sel punca. Ada 9 Rumah

Sakit yang ditugaskan untuk mengembangkan layanan sel punca dan 2 Rumah Sakit sebagai pembina yaitu RSUD Dr Sutomo Surabaya dan RSCM Jakarta. Terapi sel punca yang telah dilakukan adalah dengan menggunakan sel punca dewasa yang berasal dari sumsum tulang dikenal dengan sel punca mesenkimal atau *Bone marrow mesenchymal stem cell* disingkat dengan BM-MSCs.

Sel punca mesenkimal merupakan sel bersifat potent progenitor dan berperan dalam perbaikan serta regenerasi sel pada jaringan yang rusak, termasuk regenerasi jaringan kulit (Kim *et al.*, 2007 cit Jeon *et al.*, 2010). Sel punca mesenkimal mampu berdiferensiasi menjadi osteoblast, kondrosit, sel endotel, sel neuron dan hepatosit. Penelitian kemampuan diferensiasi sel punca mesenkimal lainnya yaitu menjadi keratinosit yang merupakan sel yang penting dalam penyembuhan luka (Wang *et al.*, 2005; Medina *et al.*, 2006 and Wu *et al.*, 2007).

Penelitian sel punca mesenkimal untuk penyembuhan luka bakar yang dalam pada tikus dan luka insisi yang diberikan secara injeksi ternyata sel punca ini mampu mempercepat penyembuhan luka dengan cara mengurangi infiltrasi sel inflamasi ke dalam luka, mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan meningkatkan reepitelisasi (Wu *et al.*, 2007 dan Jeon *et al.*, 2010). Penelitian lain dari sel punca mesenkimal yang ditanamkan dalam *scaffold* pada babi luka bakar partial dalam, ternyata pada minggu ke empat terdapat kepadatan pembuluh darah yang signifikan pada luka bakar yang diberi sel punca mesenkimal yang ditanamkan dalam *scaffold* dibandingkan dengan yang diberi *scaffold* saja. Pada keadaan ini sel punca mesenkimal mungkin mengeluarkan mediator-mediator yang mampu mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel-sel di jaringan luka, sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka (Liu *et al.*, 2008). Namun belum banyak diketahui mekanisme seluler pemberian sel punca mesenkimal ini terhadap proses penyembuhan luka bakar. Untuk itu perlu dilakukan penelitian dan mencari referensi secara meta analisis dari sel punca mesenkimal terhadap luka bakar sehingga penggunaan sel punca mesenkimal bisa disarankan sebagai terapi untuk luka bakar.

Luka bakar merupakan salah satu masalah kesehatan yang serius bagi masyarakat di dunia, karena luka bakar menimbulkan kerusakan fisik dan bahkan ada yang menimbulkan kematian. Kerusakan fisik ini dapat berupa kecacatan yang akan mempengaruhi psikologis penderita (Evers *et al.*, 2010). Berdasarkan data *World Health*

Organization's (WHO) pada tahun 2014, diperkirakan 265.000 orang meninggal akibat luka bakar setiap tahunnya diseluruh dunia. Di Negara Mediterian Timur diperoleh data 187/100.000 orang pertahun, Asia Tenggara 243/100.000 orang pertahun (Othman *et al.*, 2010). Di Indonesia, prevalensi luka bakar pada tahun 2013 adalah sebesar 0.7% dan telah mengalami penurunan sebesar 1.5% dibandingkan pada tahun 2008 (2.2%). Provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah Papua (2.0%) dan Bangka Belitung (1.4%) (Depkes, 2013). Sedangkan di Sumatera Barat, berdasarkan data yang didapatkan dari ruangan rawat inap Luka Bakar RSUP DR. M.Djamil Padang, angkanya setiap tahun bervariasi antara 86 sampai 106 kasus dan penyebab luka bakar yang sering terjadi adalah kasus luka bakar akibat sengatan listrik.

Penanganan luka bakar dipengaruhi oleh luas dan derajat luka bakar itu sendiri. Penanganan untuk derajat superficial partial thickness burns dan sebagian dari deep partial thickness burns ditatalaksana dengan pemberian antibiotik topikal tanpa / dengan balutan. Untuk *full thickness burns* di tatalaksana dengan eksisi dan skin graft. Beberapa sediaan *Topical treatment* yang dipakai untuk luka bakar derajat I dan II saat ini adalah *Silver sulphadiazine cream 1%*, *Silver nitrat solution 0,5%* dan *mafenide acetate cream*. *Silver sulphadiazine cream 1%* dan *Silver nitrat solution* merupakan antibiotik topikal berspektrum luas yang efektif menyerang bakteri gram negative (e.g *Pseudomonas*). (Hermans,2005) Tetapi disamping itu mempunyai kelemahan dalam pemakaian. Sediaan ini harus diulangi tiap 2-4 jam dan tempat aplikasi harus dibersihkan dari bekas pemberian sebelumnya. Penelitian dengan menggunakan bahan alam di antaranya propolis dan madu lebah diketahui bahwa SSD1% membutuhkan waktu penyembuhan yang lebih lama dibandingkan dengan propolis dari madu. (Karosghani *et al* 2010 dan Baghel *et al* 2009).

Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks, terjadi dalam 3 fase yaitu inflamasi, proliferasi dan pematangan (remodelling). Mekanisme proses penyembuhan baik luka bakar maupun luka sayat adalah sama. Fase masing-masing penyembuhan luka ini saling berkaitan/*overlapping*, dan berlangsung sejak terjadinya luka, sampai terjadi resolusi dari luka. Semua luka harus melewati proses seluler dan biokimia yang berkelanjutan, agar tercapai pengembalian integritas jaringan yang sempurna. Proses seluler dapat terjadi jika dibantu oleh faktor pertumbuhan yang akan menstimulasi proses migrasi, proliferasi dan fungsi sel. Faktor pertumbuhan mempengaruhi

aktivitas sel dengan cara berikatan pada reseptor permukaan sel. Jika terdapat gangguan dan perubahan pada pola ekspresi faktor pertumbuhan, menyebabkan terjadinya penyembuhan luka yang tidak adekuat. Pemberian sel punca mesenkimal mempunyai kelebihan karena sel punca ini mensekresi mediator-mediator yang akan mempengaruhi proliferasi, apoptosis dan diferensiasi sel yang ada pada jaringan luka, sehingga penyembuhan luka akan dipercepat dan struktur anatomi kulit sendiri mendekati normal.

B. Permasalahan dan tujuan

Berdasarkan pada latar belakang, maka permasalahan yang akan dikaji dalam tulisan ini adalah Bagaimana peran sel punca mesenkimal terhadap mekanisme fase-fase proses penyembuhan luka bakar yang dilihat secara histologis, ekspresi faktor pertumbuhan dan proteinase secara imunohistokimia dan ketebalan kolagen tipe 1.

Tujuan dari penulisan ini adalah mengkaji peran sel punca mesenkimal terhadap mekanisme proses penyembuhan luka bakar yang dilihat secara histologis, ekspresi faktor pertumbuhan proteinase secara imunohistokimia dan ketebalan kolagen tipe 1.

C. Metode pemecahan masalah

Untuk menjawab permasalahan tentang peran terhadap mekanisme proses penyembuhan luka bakar maka metode pemecahan masalahnya melalui penelitian meta analisis yaitu kajian terhadap beberapa hasil penelitian yang terkait dengan peran sel punca mesenkimal terhadap penyembuhan luka bakar. Beberapa jurnal hasil penelitian tentang penyembuhan luka bakar dikumpulkan dari penerbit publikasi seperti PubMed, Medline Plos One, Google Scholar dan jurnal-jurnal lainnya yang terkait luka bakar dan pengaruh sel punca mesenkimal terhadap penyembuhan luka sayat dan luka bakar.

SEL PUNCA MESENKIMAL UNTUK LUKA BAKAR

Pada buku ini dijelaskan peran sel punca mesenkimal untuk terapi berbagai penyakit termasuk luka bakar, dan dalam buku ini juga di jelaskan beberapa mekanisme molekuler peran sel punca untuk penyembuhan luka sayat dan luka bakar.

Pertama Menjelaskan tentang macam-macam sel punca terutama sel punca mesenkimal. Penjelasan tentang sel punca mesenkimal mencakup tentang biologi, niche dan homing, dan fungsi dari sel punca mesenkimal dan cara isolasi sel punca mesenkimal.

Kedua menguraikan tentang luka bakar dan proses penyembuhan luka. Uraian tentang luka termasuk derajat dan luasnya luka bakar sedangkan proses penyembuhan luka mencakup 3 fase penyembuhan luka yang terdiri dari fase hemostasis dan inflamasi, proliferasi dan fase remodelling

Ketiga Menjelaskan secara rinci efek sel punca mesenkimal pada fase-fase penyembuhan luka sayat dan luka bakar. Dalam buku ini juga dijelaskan hasil penelitian peran sel punca mesenkimal dalam penyembuhan luka sayat dan luka bakar. Hasil penelitian sel punca mesenkimal untuk luka sayat lebih diuraikan menurut fase-fase proses penyembuhan luka, sedangkan pada luka bakar hanya di jelaskan berdasarkan hasil penelitian dari masing-masing peneliti