

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*

¹Eka Lestari, ²Evi Kurniawati, ³Fitria Saftarina

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia (*WJMSc*) memiliki kemampuan dalam membantu proses penyembuhan luka bakar dan *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* adalah salep ideal untuk perawatan luka bakar. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan 27 ekor tikus putih yang diinduksi luka bakar derajat 2 dan dibagi menjadi kelompok kontrol (K1), kelompok *MEBO* (P1) dan kelompok *WJMSc* (P2). Pengamatan terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar menggunakan waktu penyembuhan dan diameter luka bakar yang dilakukan selama 28 hari. Data dianalisis menggunakan uji statistik *One way ANOVA* dan *Kruskal wallis* dengan nilai $\alpha : 5\%$. *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. 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: Penyembuhan luka bakar, *MEBO*, *WJMSc*

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 dawley Strain*, Male White Rat (*Rattus Norvegicus*)

Abstract

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. 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 was conducted for 28 days. Data were analyzed using *One way ANOVA* and *Kruskal wallis* statistic test with 5% of α value. 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: Burn healing, *MEBO*, *WJMSc*

Korespondensi: Eka Lestari, Alamat Gg. Bougenvil No.9, Jl. Purnawirawan, Rajabasa, Bandar Lampung, Hp 082186277868, email: ekalestari746@gmail.com

Pendahuluan

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

penderita¹. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa angka kematian di dunia ini setiap tahunnya sekitar 300.000 di sebabkan oleh luka bakar². Di Indonesia prevalensi luka bakar sebesar 0.7%³. 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. 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 dermis⁴.

Perawatan luka bakar sangat penting karena dapat mempercepat penyembuhan luka bakar, salah satunya adalah dengan memberikan agen antimikroba dan burn wound dressing seperti salep, lotion yang dapat mengoptimalkan reepitelisasi dan melindungi kulit dari agen infeksi⁵. *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* merupakan salep berbasis minyak yang didalamnya terdapat kandungan wijen, beta-sitosterol, beberine, dan sejumlah kecil bahan tanaman lainnya yang telah di rekomendasikan sebagai perawatan ideal luka bakar⁶. Terapi dengan menggunakan sel punca mesenkimal (MSCs) baru-baru ini telah menjadi fokus penelitian klinis yang menemukan bahwa sel punca berhasil di tempatkan pada pengobatan beberapa kondisi kulit, sel tersebut dapat meningkatkan regenerasi kulit pasca cedera dan akibat penuaan dini⁷. 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*).

Metode

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 *Sprague dawley*. Penelitian ini dilakukan selama 28 hari di Laboratorium Biologi Molekuler dan *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan Januari sampai Febuari 2018.

Populasi utama penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan kriteria inklusi yaitu Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dengan berat badan normal (250-300 gram), berusia 2-3 bulan, tampak sehat, bergerak aktif, serta tidak terdapat kelainan anatomis pada pengamatan secara visual dan kriteria eksklusi yaitu tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang memiliki kelainan pada kulit, mati selama masa perlakuan, tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang memiliki luka bakar derajat 3. Sampel penelitian dihitung dengan menggunakan rumus Federer untuk data homogen yaitu sebesar 9 ekor untuk masing-masing kelompok perlakuan dengan pemilihan secara acak. Pengambilan sampel dilakukan dengan *carasimple random sampling*. Sampel dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (K) adalah group yang tidak dilakukan perlakuan, kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi *Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)* 1x sehari, dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan ekstrak sel punca mesenkimal *wharton's jelly* tali pusat manusia 1x sehari.

Penilaian penyembuhan luka bakar pada kulit tikus di lakukan setiap hari selama 28 hari pada masa perlakuan mencakup kecepatan penyembuhan luka bakar yaitu dengan menghitung waktu penyembuhan luka bakar dan diameter luka bakar dihitung dengan jangka sorong (*einbill*) dengan rumus yaitu sebagai berikut⁸.

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

dx: diameter pada hari ke x.

Kemudian dihitung presentase perbaikan luka bakar 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

Hasil

Data di analisis dengan komputer yaitu menggunakan *software* statistik. Jenis statistik yang di gunakan adalah uji *One way ANOVA* untuk menguji perbedaan kecepatan penyembuhan luka bakar. 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

Tabel 1. Analisis Univariat Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar

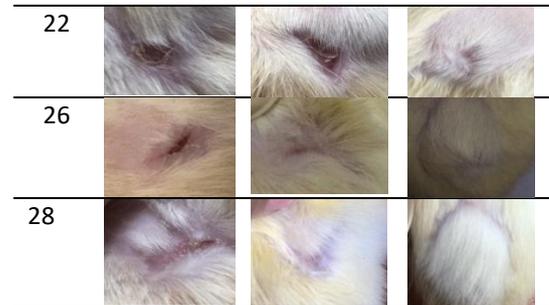
Kelompok Perlakuan	n	\bar{x} (hari)	SD
Kontrol negative (K1)	9	26,78	0,97
<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	24,56	1,130
<i>WJMSc</i> (P2)	9	19,67	1,000

Tabel 2. 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 <i>WJMSc</i> (P2)	7,444	6,25	8,63	0,001
MEBO(P1) vs <i>WJMSc</i> (P2)	4,889	3,70	6,08	0,001

Tabel 3. Penyusutan diameter luka bakar

Hari	Kontrol	MEBO	<i>WJMSc</i>
4			
6			
10			
12			
16			



Pembahasan

Proses penyembuhan luka merupakan proses biologis yang melibatkan serangkaian kejadian dinamis meliputi homeostasis, inflamasi, proliferasi, diferensiasi, revaskularisasi, pembentukan jaringan granulasi, sintesis kolagen, dan epitelisasi. 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 nutrisi¹⁰.

Pada penelitian ini dilakukan percobaan untuk melihat perbedaan kecepatan penyembuhan luka dan diameter luka bakar derajat 2. Pengukuran kecepatan penyembuhan luka dilakuan analisis univariat dan bivariat dengan melihat rata-rata waktu penyembuhan luka. Pada table 2 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 2 (P2), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kontrol negatif (K1). Hal

tersebut 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 fibroblas¹¹.

Tabel 4. Hasil Uji Analisis Univariat diameter luka bakar

Hari	Kelompok Perlakuan	n	\bar{x}	SD
Hari Ke-4	Kontrol Negatif (K1)	9	0,87	0,43
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	2,05	0,60
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	2,62	0,48
Hari Ke-8	Kontrol Negatif (K1)	9	6,12	0,76
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	13,68	2,04
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	18,81	4,81
Hari Ke-12	Kontrol Negatif (K1)	9	16,53	1,53
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	35,28	1,75
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	52,01	3,71
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
	<i>WJMSc</i> (P2)	80,00	49,58	87,60
Hari ke-20	Kontrol Negatif (K1)	59,26	56,25	63,67
	<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)	-	-	-

Tabel 5. 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 6. 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 (MEBO)</i> (P1)	9	
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	
Hari ke-20	Kontrol Negatif (K1)	9	0,001
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	
Hari ke-24	Kontrol Negatif (K1)	9	0,001
	<i>Moist Exposed Burn Ointment (MEBO)</i> (P1)	9	
	<i>WJMSc</i> (P2)	9	

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. Penelitian ini sejalan 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 dibanding dengan 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^{12,13}.

Pengamatan diameter luka bakar pada hari ke-4 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*. 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 hari ke-4 dilakukan uji *One way ANOVA* dengan bonferroni dan *Kruskal Wallis*, 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 $p > 0,05$ bahwa tidak terdapat perbedaan diameter luka bakar. Namun pada hari ke-8 dan 12 terdapat perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

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. 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 bioplacenta. Pada hari ke-4 presentase diameter luka pada masing-masing kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan ($p>0,05$) yaitu kelompok *MSC-CM* dan kelompok bioplacenta¹³. 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. Pada sel punca mesenkimal yang memiliki kemampuan dalam memodulasi sistem imun yang berperan dalam proses inflamasi^{11,14}.

Pada *MEBO* terkandung bahan-bahan seperti *radix scutellariae*, *cortex phillodendri* dan *rizhoma coptidis* yang berperan sebagai anti inflamasi. Oleh karena itu hal tersebut mempengaruhi hasil presentase penyusutan diameter pada hari ke-4 yaitu pada tahap memasuki fase inflamasi¹³. Sel punca mesenkimal 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- α , 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 luka¹⁵.

WJMSC dapat meningkatkan ekspresi gen penyembuhan luka melalui sinyal parakrin. Ekspresi gen tersebut yang terlibat dalam proses re-epitelisasi, neovaskularisasi dan

remodeling. Sel punca mesenkimal telah terbukti memiliki sifat imunomodulator yang dapat memberikan efek immunosupresif yang dimediasi oleh faktor-faktor seperti *PGE2*, *galectin-1* dan *HLA-G5* yang dilepaskan dari sel punca mesenkimal^{11,14,15}.

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)*.

Daftar Pustaka

1. Lee KC, Joory K, Moiemmen N. History of burns: the past, present and the future. *Burn Trauma*. 2014;2(4):169–180.
2. Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MD. Animal Model In Burn Research. *Cellular and Molecular Life Science*. 2015; 71(17):3241–3255
3. Departemen Kesehatan RI. Laporan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;2013.
4. WHO. Burns 2017. Geneva: WHO ;2017.Library Cataloguing Data. [Online Article] [diakses 10 Juni 2020]. Tersedia dari: www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/.
5. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management. *Journal Burn Care Research*. 2016;38(1):469–481
6. Li W, Ma Y, Yang Q, Pan Y, Meng Q. Moist exposed burn ointment for treating pressure ulcers. *Medicine*. 2017; 96(29):1-8.
7. Aydemir I, Ozturk S, Sonmez PK, Tuglu MI. Mesenchymal stem cells for wound healing. *International journal of experimental and clinical anatomy*. 2016; 10(3):228-234
8. Suratman S A, Sumiwi, Gozali D. Pengaruh ekstrak antanan dalam bentuk salep, krim dan jelly terhadap penyembuhan luka bakar. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1996.

- ;108: 31-36
9. Dahlan, MS. Besar sampel dan cara pengembalian sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika;2009.
 10. Tang QL, Han SS, Feng J, Di JQ, Qin WX, Fu J. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF. *Molecular Medicine Report*. 2014; 9(4):1277-1282.
 11. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cells Research and Therapi*. 2016;7(1):1-14.
 12. Liu L, Yu Y, Chai J, Duan H, Chu W, Zhang H. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats. *Plos One*. 2014;9(2):1-10
 13. Padeta I, Nugroho WS, Kusindarta DL, Fibrianto YH, Budipitojo T. Mesenchymal stem cell-conditioned medium promote the recovery of skin burn wound. *Asian J and Veterinary Advances*. 2017;12(3):132–41
 14. Arno AI, Amini-nik S, Blit PH, Al-Shehab M, Belo C, Herer E, et al. Human wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem Cell Research and Therapy* 2014;5(1):1-16.
 15. Savitri NMA, Ayu PR. Sel punca mesenkimal sebagai terapi dermatitis atopik yang menjanjikan. *Majority*. 2017. ;7(1):83-87.