

Peranan Sel Punca dalam Penyembuhan Luka

Santi

Dokter umum RS Stella Maris, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

ABSTRAK

Penyembuhan luka yang optimal melibatkan berbagai proses biologi dan molekuler berupa migrasi sel, proliferasi, deposisi matriks ekstraseluler, dan *remodelling*. Berbagai pendekatan penelitian berbasis sel dapat membantu penggunaan sel punca (*stem cells*) untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Tinjauan ini mengenai tipe sel punca yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka namun penggunaan klinisnya masih terbatas.

Kata kunci: *Mesenchymal stem cells*, terapi sel, *wound healing*

ABSTRACT

Optimal wound healing includes various biological and molecular processes. Adult stem cells can promote more effective wound therapy. Choosing the right stem cells through in vivo study is important. Further studies is needed for the identification of appropriate adult stem cells, protocols, and building the bioscaffold used for optimal wound healing in the future. **Santi. The Role of Stem Cells in Wound Healing**

Keywords: Cell therapy, mesenchymal stem cells, wound healing

PENDAHULUAN

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasi tubuh dari lingkungan. Luas kulit orang dewasa sekitar 1,5 m² dengan berat kira-kira 15% berat badan. Fungsi utama kulit ialah sebagai proteksi, absorpsi, ekskresi, persepsi, pengaturan suhu tubuh (termoregulasi), pembentukan pigmen, pembentukan vitamin D, dan keratinisasi. Kulit terbagi menjadi tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, dermis, dan subkutis.¹⁻³

Stem cells (sel punca atau sel induk) adalah sel yang tidak/belum terspesialisasi menjadi sel tertentu, dan dapat berkembang menjadi berbagai jenis sel yang dibutuhkan.⁴ Sel punca mempunyai 2 sifat:⁴⁻⁵

1. Kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain (*to differentiate*). Dalam hal ini sel punca mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang, misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dan lain-lain.
2. Kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri (*to self-regenerate/self-renew*). Dalam hal ini

sel punca dapat membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel.

Terapi sel adalah terapi yang menggunakan sel hidup. Tujuan terapi sel adalah untuk memperbaiki, mengganti, atau mengembalikan fungsi jaringan atau organ yang telah rusak. Berbagai penelitian penggunaan terapi sel ini dilakukan di banyak area kesehatan.^{3,6}

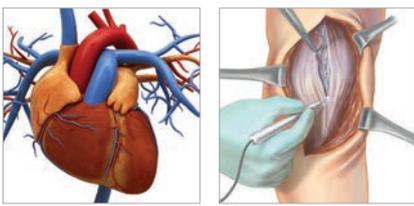
Sel Punca dan Pembagiannya

Berdasarkan sumbernya, sel punca dapat berasal dari:⁴⁻⁵

1. Zigot, yaitu pada tahap sesaat setelah sperma bertemu dengan sel telur.
2. *Embryonic stem cell* (sel punca embrio). Diambil dari massa dalam sel (*inner cell mass*) suatu blastokista (embrio yang terdiri dari 50 – 150 sel, kira-kira hari ke-5 setelah pembuahan).
3. Fetus.
4. Sel punca darah tali pusat (*umbilical cord*). Diambil dari darah plasenta dan tali pusat segera setelah bayi lahir. Sel punca dari darah tali pusat merupakan

jenis sel punca hematopoietik; ada yang menggolongkannya ke dalam sel punca dewasa.

5. *Adult stem cells* (sel punca dewasa) atau *somatic stem cells* (sel punca somatik). Diambil dari jaringan yang telah matang/dewasa. Sel punca dewasa dapat diperoleh dari hampir semua jaringan dewasa, namun sumsum tulang menjadi sumber yang paling umum. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel punca yang berasal dari sumsum tulang dapat memperbaiki berbagai kerusakan jaringan, mulai dari miokardium, tulang, tendon, kartilago, hingga kulit.^{4,6}
1. Sumsum tulang. Ada 2 jenis sel punca dari sumsum tulang:
 - *Hematopoietic stem cells* (HSCs) atau sel punca hematopoietik. Selain dari darah tali pusat dan dari sumsum tulang, HSCs dapat diperoleh juga dari darah tepi.
 - *Stromal stem cell* (sel punca stroma) disebut juga *mesenchymal stem cells*/ sel punca mesenkim (*bone marrow*



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

mesenchymal stem cells/sel punca mesenkimal sumsum tulang atau BMMSCs), disebut juga *bone marrow stromal stem cells* /sel punca stroma sumsum tulang atau BMSSCs.

- Jaringan dewasa lain seperti susunan saraf pusat (*neural stem cells*/sel punca saraf), adiposa/jaringan lemak (*adipose-derived stem cells*/sel punca lemak), traktus digestivus atau saluran cerna (sel punca epitel/*epithelial stem cells*), kulit (sel punca kulit atau *skin stem cells/epidermal stem cells*).

Sel Punca Mesenkim Sumsum Tulang/*Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*

Sumsum tulang terdiri dari berbagai populasi sel, termasuk fibroblas, adiposit, dan sel mononuklear (*mononuclear cells*/MNCs). *Bone*

Marrow Mononuclear cells atau BM-MNCs terdiri atas *hematopoietic stem cells* (HSCs), *mesenchymal stem cells* (MSCs), sel progenitor endotel (*endothelial progenitor cells*/EPCs), dan prekursor seluler. HSCs berperan dalam pembentukan seluruh keturunan sel darah (eritrosit, trombosit, leukosit). MSCs adalah grup sel punca yang berasal dari lapisan mesoderm germinal dan kandungannya sangat kecil di dalam sumsum tulang (sekitar 0,001-0,01% dari BM-MNCs).^{3,6}

Sel Punca Lemak/*Adipose-derived Stem Cells*

MSCs dapat diambil dari jaringan selain sumsum tulang. *Adipose-derived stem cells* atau *adipose-derived mesenchymal stem cells* (ASCs) yang diambil dari jaringan adiposa dapat menjadi sumber baru MSCs karena mudah diambil dari biopsi lemak (eksisi) atau aspirasi lemak (*lipoaspirate*), dengan prosedur yang

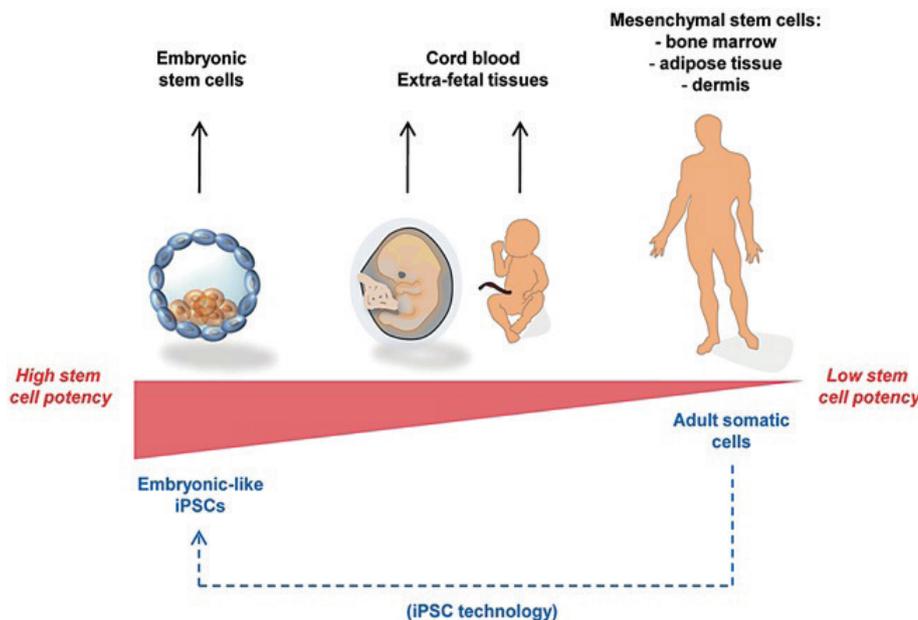
tidak terlalu agresif dan nyeri. BM-MSCs ada di stroma sumsum tulang, namun jumlahnya sangat sedikit jika dibandingkan dengan ASCs yang memiliki jumlah 500 kali lipat lebih banyak dengan kadar jaringan yang sama.^{6,7}

ASCs dapat berdiferensiasi melalui jalur adipogenik, kondrogenik, miogenik, dan osteogenik dengan rangsangan khusus. Berbeda dengan sumber sel punca lainnya, ASCs dapat segera digunakan tanpa pembiakan *in vitro* atau kultur.⁷

Sel Punca Kulit/*Skin Stem Cells*

Ada tiga lokasi *stem cells* di epidermis yang bertanggung jawab terhadap homeostasis permukaan kulit, yaitu interfolikuler, bagian dasar folikel rambut atau *bulge region*, dan dasar kelenjar sebium. Di dermis, terdapat dua lokasi yaitu papilla dermis folikel rambut dan daerah perivaskular. Meskipun sel punca kulit tidak banyak digunakan sebagai sumber terapi sel untuk penyembuhan luka, manipulasi dan stimulasi sel punca kulit ini dengan bantuan *bioscaffold-based stem cells* dapat membantu percepatan penyembuhan luka.^{2,7,8}

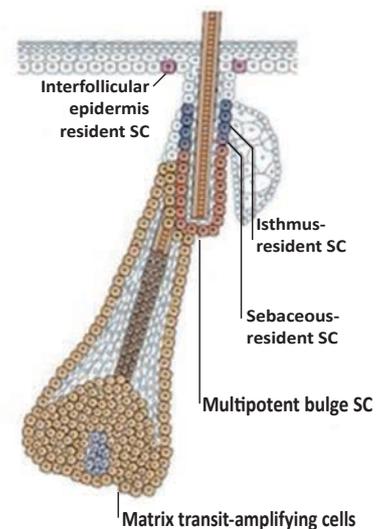
Sebagai respons terhadap trauma, sel punca dari folikel rambut dan epidermis interfolikuler (IFE) memiliki peran dalam re-epitelialisasi luka. Pada *full-thickness wound*, sel dari folikel rambut dan IFE tampak bermigrasi menuju daerah luka.^{7,8}



Gambar 1. Sumber sel punca. Sel-sel progenitor untuk terapi luka dapat berasal dari berbagai sumber, masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan untuk aplikasi klinis.⁷

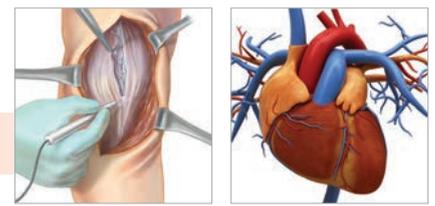
Tabel 1. Beberapa contoh sel punca beserta lokasi dan *markernya*.²

Stem cells	Location (Niche)	Markers
Interfollicular epidermal stem cells	Epidermal basal layer	p63, $\beta 1^{high}$ /melanoma chondroitin sulfat proteoglycan + (MCSP+), $\alpha 6^{high}$ /CD71 ^{dim}
Hair follicle stem cells	Bulge region	K15, CD34, Lgr5, Sox9, Lhx2, NFATC1, NFIB, K15, PHLDA1, CD200, K19, bromodeoxyuridine dye retention
Hair follicle stem cells	Isthmus	Lrig1, MST24, Lgr6, Gli1
Hair follicle stem cells	Hair germ at base of hair follicle	K15, Lgr5, Gli1
Sebaceous gland stem cells	Sebaceous glands, infundibulum	Blimp1
Melanocyte stem cells	Hair follicle bulge region and hair germ	Dct, Sox, Pax3
Neural progenitor cells	Bulge region	Nestin



Gambar 2. Lokasi sel punca di kulit.⁸

Pada kulit manusia, populasi sel punca lain dalam folikel rambut adalah sel punca melanosit/*melanocyte stem cells*, sel punca mirip mesenkimal (*mesenchymal-like stem*



cells) yang berasal dari *dermal sheath (DS)* dan papilla dermis (DP), dan *nestin-positive stem cells*.²

Proses Normal Penyembuhan Luka^{3,6,9}

Proses penyembuhan luka yang normal melibatkan tiga fase, yaitu fase inflamasi (peradangan), proliferasi, dan *remodelling* (renovasi).

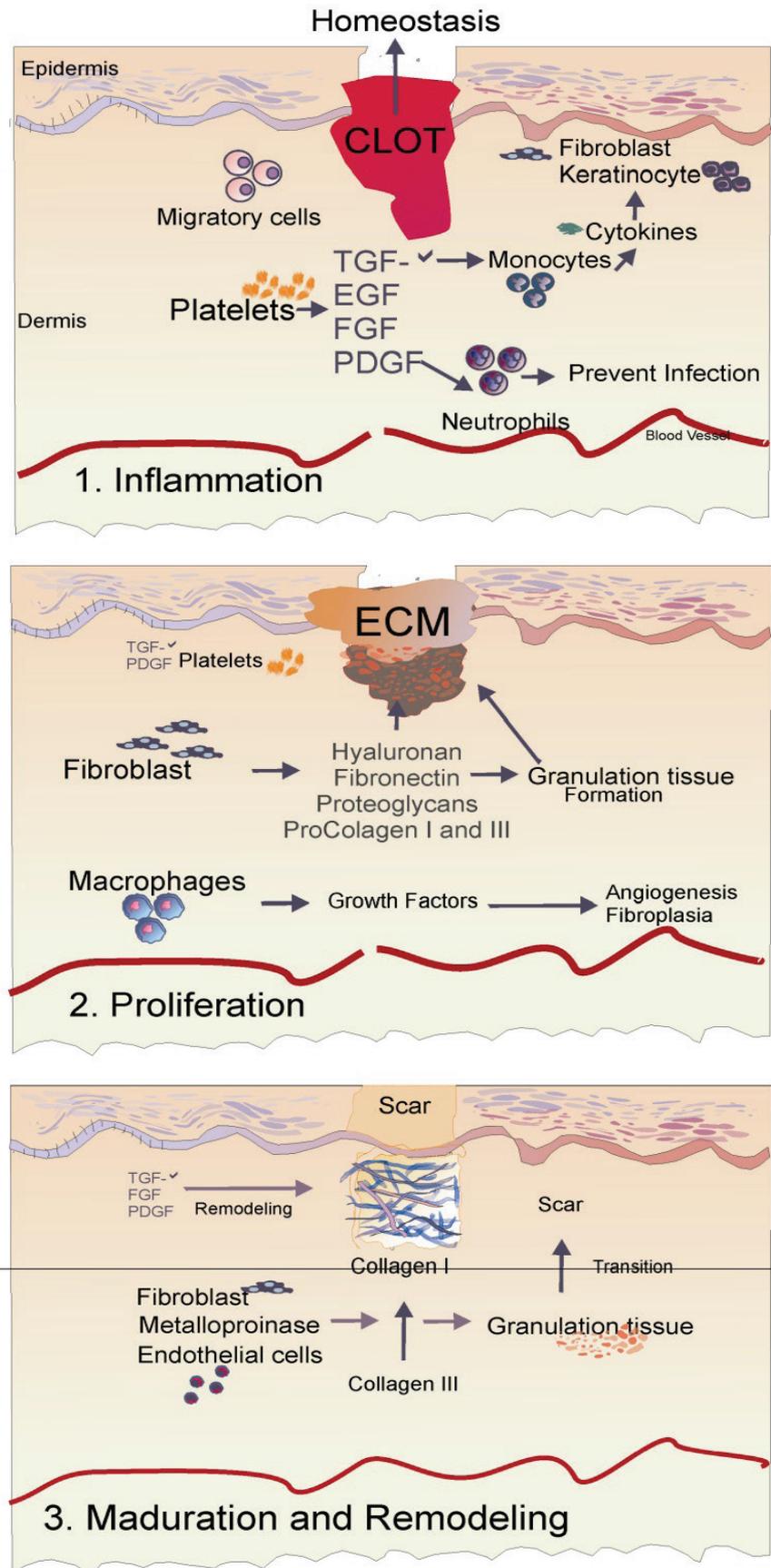
1. Inflamasi

Segera setelah trauma, terjadi proses koagulasi dan hemostasis untuk mengurangi perdarahan pada luka. Tingkatan koagulasi teraktivasi melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik, sehingga terjadi agregasi trombosit dan pembentukan trombus. Saat hemostasis telah stabil, fase inflamasi dimulai. Dalam 24-36 jam setelah trauma sel neutrofil banyak dijumpai. Neutrofil berpindah dari sirkulasi menuju daerah luka dengan bantuan kemokin dan agen kimia lain (TGF- β , *transforming growth factor- β* ; *formylmethionyl peptides* yang diproduksi bakteri, dan lainnya). Neutrofil ini membuang benda asing, bakteri, sel-sel mati, dan matriks ekstraseluler yang telah rusak melalui proses fagositosis. Sel *mast* juga menjadi aktif dan melepaskan granula berisi enzim, histamin, dan senyawa amin aktif lainnya. Mediator-mediator ini merupakan mediator inflamasi yang khas pada daerah luka, yaitu: *rubor (redness)*, *calor (heat/panas)*, *tumor (edema/swelling)*, dan *dolor (nyeri)*.

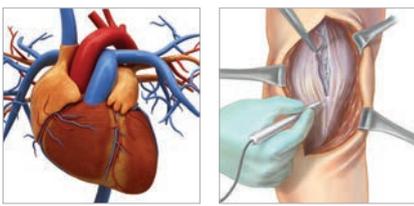
Sel monosit, muncul pada daerah luka dalam 48-72 jam setelah trauma melanjutkan proses fagositosis. Monosit berjalan ke daerah luka karena adanya agen-agen kemoatraktif seperti faktor pembekuan, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, TGF- β , dan produk pemecahan elastin dan kolagen. Makrofag juga berperan sebagai sel regulator dan memproduksi beberapa *tissue growth factor*, di antaranya TGF- β , *tumor necrosis factor- β (TNF- β)*, *heparin binding epidermal growth factor*, dan *fibroblast growth factor (FGF)*. Faktor-faktor ini berperan dalam aktivasi keratinosit, fibroblas, dan sel endotel.

2. Proliferasi

Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga dan bertahan selama dua minggu.



Gambar 3. Tiga fase penyembuhan luka.⁶



Pada fase ini terjadi migrasi fibroblas, deposisi matriks ekstraseluler yang baru, dan pembentukan jaringan granulasi. Pelepasan TGF- β oleh trombosit dan makrofag meningkatkan produksi komponen matriks, termasuk kolagen, proteoglikan, dan fibronektin. Di saat bersamaan TGF- β menurunkan sekresi enzim protease yang berfungsi menghancurkan matriks dan merangsang produksi TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinases*). Sitokin lain yang berperan selama fase ini adalah interleukin, FGF, dan TNF- β .

Selama fase proliferasi, proses epitelialisasi dirangsang oleh *epidermal growth factor* (EGF) yang diproduksi oleh trombosit dan keratinosit, dan TGF- β yang diproduksi oleh makrofag luka yang teraktivasi. Faktor lokal pada lingkungan luka (rendahnya pH, menurunnya tekanan oksigen, peningkatan kadar laktat) merangsang proses angiogenesis. Angiogenesis juga dirangsang oleh *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), dan TGF- β yang diproduksi oleh sel epidermal, fibroblas, makrofag, dan sel endotel vaskular.

Pada fase ini, fibroblas memproduksi matriks baru yang diperlukan untuk membangun kembali jaringan yang rusak. Fibroblas melekat pada matriks fibrin dan mulai memproduksi kolagen (khususnya kolagen tipe 1). Saat kolagen telah matang, jaringan intramolekuler dan intermolekuler mulai terbentuk, yang berperan meningkatkan kekuatan jaringan.

3. *Remodelling* atau Renovasi

Merupakan fase terakhir penyembuhan luka. Fase ini berlangsung selama satu sampai dua tahun, bahkan lebih. Fase ini diperlukan untuk menyeimbangkan proses degradasi dan sintesis, dengan diameter gumpalan kolagen yang membesar dan asam hialuronat dan fibronektin mengalami degradasi. Kekuatan (*tensile strength*) luka meningkat sejalan dengan deposisi kolagen. Aktivitas TIMP meningkat bertahap, sehingga terjadi penurunan aktivitas enzim metalloproteinase dan peningkatan akumulasi matriks yang baru. Matriks kolagen yang baru terbentuk ini akan menjadi teratur dan kuat seiring waktu.

Di saat yang sama, kontraksi luka juga terjadi pada fase ini. Jaringan ikat yang telah ada sebelumnya mengecil dan mendekatkan pinggir luka. Proses ini diatur oleh beberapa faktor, seperti PDGF, TGF- β , dan FGF, merupakan faktor yang paling berperan.

Seiring menyembuhnya luka, kepadatan fibroblas dan makrofag dikurangi dengan cara apoptosis. Pertumbuhan kapiler berhenti, sirkulasi ke daerah menurun, dan aktivitas metabolik menurun, menghasilkan luka yang sembuh total.

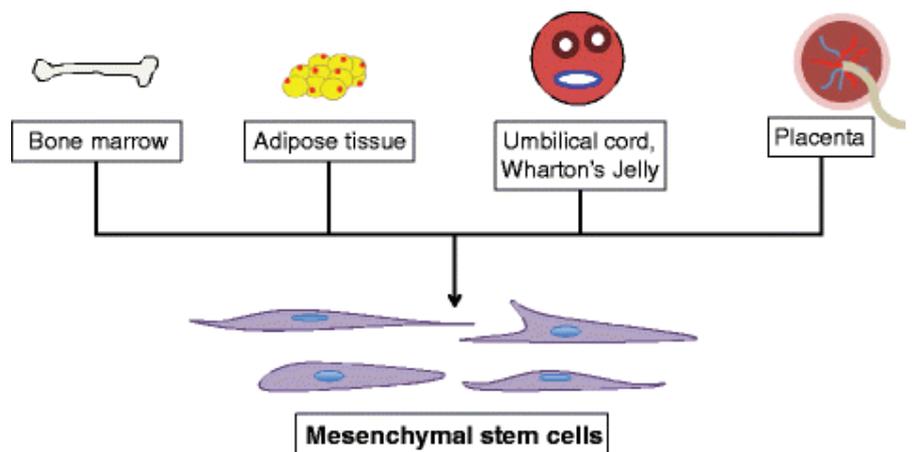
berdiferensiasi menjadi beberapa sel seperti osteoblas, kondrosit, adiposit, tenosit, dan miosit, dalam kondisi lingkungan tertentu. Sumsum tulang dikatakan sebagai sumber utama MSCs, namun MSCs dapat ditemukan di berbagai jaringan, misalnya *Wharton's jelly*, darah tali pusat, jaringan lemak, sumsum tulang, pulpa gigi, otot, dan kulit.^{3,6}

Peran MSCs dalam Proses Penyembuhan Luka

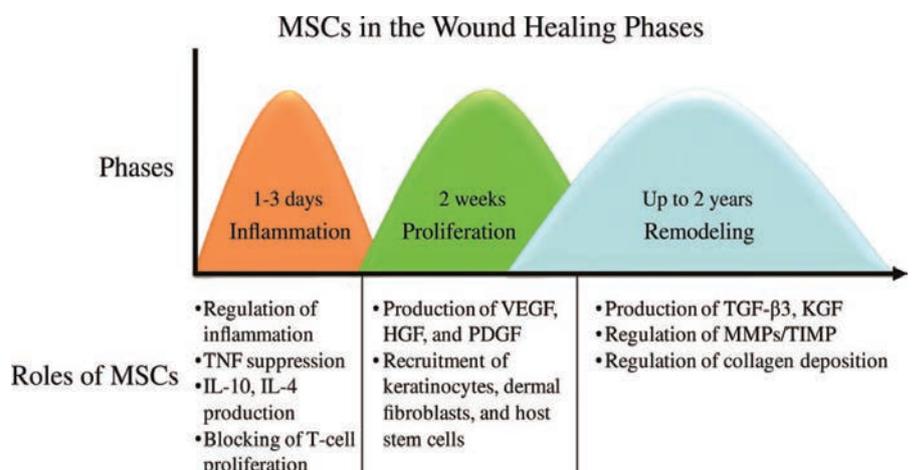
1. Fase inflamasi
Selama fase inflamasi, MSCs mengatur sel-sel inflamasi dan menghambat sitokin inflamasi seperti TNF dan IFN- γ , pada saat bersamaan MSCs meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi interleukin-10 (IL-10) dan IL-4. Peran anti-inflamasi ini yang diperlukan dalam penanganan luka kronis, proses penyembuhan diulang kembali

Mesenchymal Stem Cells atau Sel Punca Mesenkim

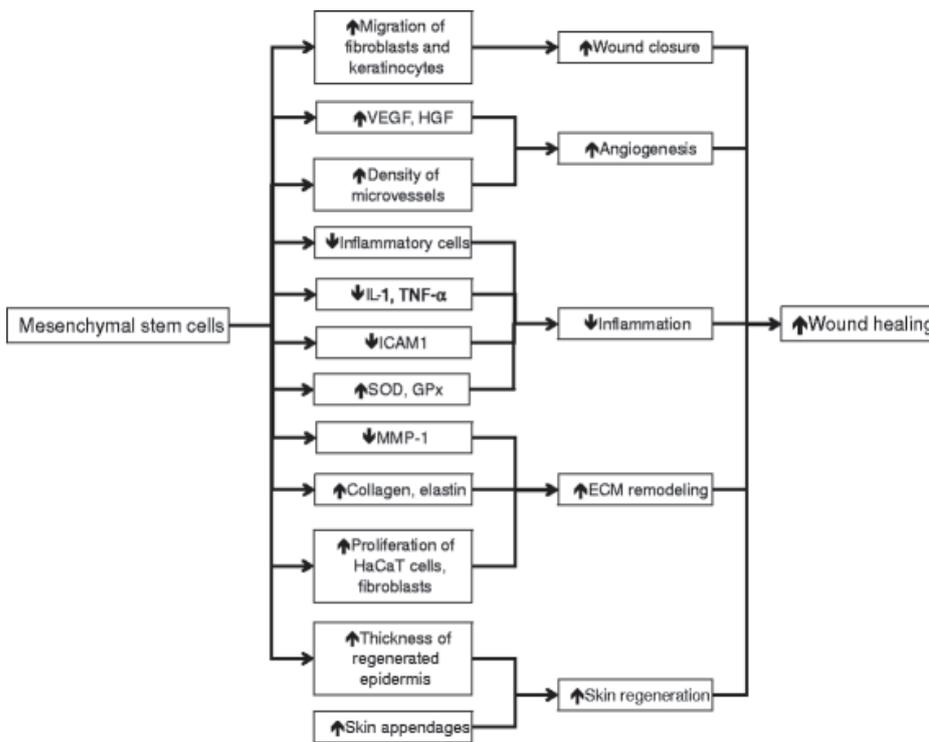
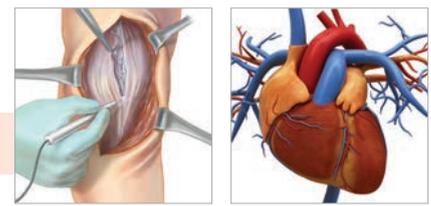
Sel punca mesenkim atau *mesenchymal stem cells* (MSCs) adalah sel multipoten yang berasal dari jaringan ikat embrio (mesenkim). Sifat multipoten ini membuat sel ini dapat



Gambar 4. Sumber-sumber sel punca mesenkim (MSCs).¹⁰



Gambar 5. Peran MSCs di tiap fase penyembuhan luka. HGF: *hepatocyte growth factor*; IL: interleukin; KGF: *keratinocyte growth factor*; MMP: *matrix metalloproteinase*; PDGF: *platelet-derived growth factor*; TGF: *transforming growth factor*; TIMP: *tissue inhibitor of metalloproteinases*; TNF: *tumor necrosis factor*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*.⁹

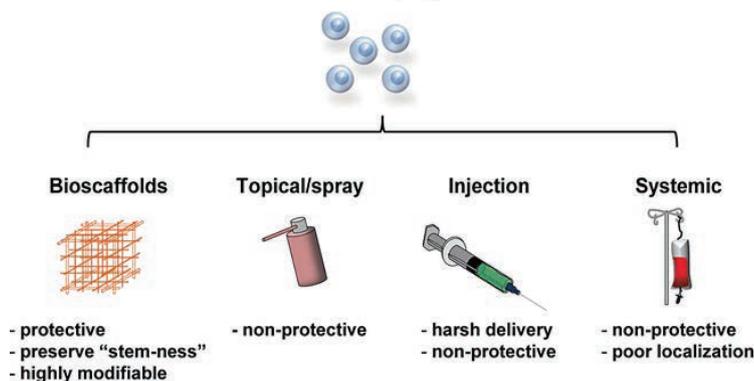


Gambar 6. Peningkatan penyembuhan luka dengan sel punca mesenkim.¹⁰

Tabel 2. Beberapa penelitian menggunakan sel punca sebagai penanganan luka.

Wound type	Cell type	Administration details	Outcomes
Various chronic wounds ^{3,6,9}	Fresh BM aspirate Cultured adherent BM	Fresh BM aspirate injected into wound; 3 additional topical applications of cultured cells	All wounds healed with 3 applications or fewer
Acute surgical ^{3,6,9} Chronic lower limb ^{3,6,9}	Cultured and profiled BM-MSCs	Topically suspended in fibrin spray	All acute wounds closed by 8 weeks Chronic wounds healed faster with more cells
Intractable dermatopathies ^{6,9}	Cultured BM-MSCs	MSCs on collagen sponges used as wound dressings	Wound healed in 18 of 20 patients
Nonhealing ulcer or lower extremities ⁹	Cultured autologous BM-MSCs	Single intramuscular injection and topical application on wound with standard wound care or standard wound care alone	By 12 weeks: improvement in pain-free walking Ulcer size decreased by 72% in MSC-treated group
Diabetic critical limb ischemia with foot ulcers ⁹	Cultured autologous BM-MSCs Fresh uncultured BM-mononuclear cells	Single intramuscular injection of cells or normal saline control	Improvement in painless walking time in MSC-treated group Fastest rate of healing in MSC-treated group

Stem cell delivery approaches



Gambar 7. Beberapa cara pemberian sel punca untuk luka.⁷

dengan mempercepat fase inflamasi kronis untuk segera masuk ke fase proliferasi, karena tingkat inflamasi tinggi mempengaruhi penyembuhan luka.⁹ Saat ini diketahui peran lain MSCs sebagai antimikroba yang penting untuk penanganan infeksi. Peran antimikroba ini melalui dua mekanisme, yaitu: secara langsung melalui sekresi faktor antimikroba seperti LL-37, dan secara tidak langsung melalui sekresi faktor-faktor imunomodulasi agar sel-sel imun meningkatkan proses fagositosis.⁹

2. Fase proliferasi

Pada fase proliferasi, MSCs berperan dalam sekresi berbagai mediator untuk perbaikan jaringan seperti faktor-faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, khususnya VEGF, PDGF, bFGF, EGF, *keratinocyte growth factor* (KGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), dan TGF-β. Adanya MSCs pada jaringan luka juga merangsang *dermal fibroblasts* untuk merangsang granulasi dan epitelialisasi, sehingga mempercepat penutupan luka. MSCs juga mensekresi mitogen yang dapat merangsang proliferasi dari keratinosit, *dermal fibroblasts*, dan sel endotel pada percobaan *in vitro*.^{9,10}

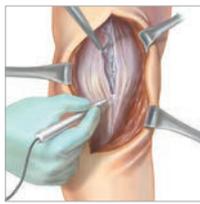
3. Fase *remodelling/renovasi*

Pada fase renovasi, MSCs berperan menekan enzim *matrix metalloproteinase* (MMP)-1 (enzim degradasi matriks kolagen), regenerasi fibroblas untuk membentuk kolagen dan elastin yang digunakan untuk membuat matriks ekstraseluler yang baru.¹⁰

Cara Pemberian

Banyak studi menggunakan metode injeksi intradermal ke dalam luka atau tepi luka.^{6,9} Penggunaan metode injeksi lokal dari MSC ini terbatas karena penanaman sel yang kurang efisien. Pada luka kronik dengan jaringan parut tebal dan jaringan nekrotik luas, dibutuhkan *debridement* untuk mempermudah transfer sel ke dalam luka.^{3,10}

Penggunaan langsung BM-MSC dapat membantu penutupan luka dan pembentukan jaringan, sebagai contoh dengan mengkombinasikan sel punca dengan *fibrin spray*, ataupun spons kolagen.^{3,6,9}



Pemberian MSC secara sistemik juga diamati untuk membantu penyembuhan luka, terutama jika disertai kondisi lain seperti diabetes dan gangguan sistemik lain. Pemberian melalui intramuskuler yang telah dilaporkan berhasil dalam penyembuhan luka.⁹

Namun, pemberian sel punca secara sistemik terbatas karena tingginya gesekan sel dengan sel lainnya dan sulitnya penentuan lokasi target. Karena itu, untuk penanganan luka lebih dipilih pemberian sel punca secara lokal atau topikal. Meski demikian faktor-faktor

keadaan luka seperti hipoksia, stres oksidatif, dan inflamasi membuat lingkungan luka sulit menerima sel punca.⁷ Pemberian melalui perantara *bioscaffold* makin populer pada transplantasi sel punca.⁷ Matriks *bioscaffold* terdiri dari kolagen, asam hialuronat, atau bahan alami atau buatan, menyediakan perlindungan pada sel punca yang telah ditanam sehingga diharapkan dapat membentuk kumpulan sel punca yang dapat berfungsi melindungi luka.⁷

SIMPULAN

Para peneliti berusaha menjelaskan peran

berbagai sel punca dewasa, jalur molekuler yang berkaitan pada proses penyembuhan luka, komponen matriks yang dibutuhkan untuk mengembalikan homeostasis kulit dengan tujuan untuk pengembangan terapi luka yang lebih efektif. Pemilihan sel punca yang tepat melalui percobaan *in vivo* sangat penting. Studi lebih lanjut mengenai identifikasi dan pemisahan sel punca dewasa, pengaturan protokol untuk pembibitan sel punca pada matriks, dan perancangan komposisi *bioscaffold* dibutuhkan untuk perbaikan jaringan luka yang optimal di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wasitaatmadja SM. Anatomi kulit. In: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, editors. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 5th Ed. Jakarta: FKUI; 2010. p. 3.
2. Nkemcho O, Irena P, Marjana TC, Olivera S. Stem cells in skin regeneration. *Int J Mol Sci*. 2015;16:25476-501.
3. Kirby GTS, Mills SJ, Cowin AJ, Smith LE. Stem cells for cutaneous wound healing. *BioMed Res Internat*. 2015;2015:11.
4. Saputra V. Dasar-dasar stem cell dan potensi aplikasinya dalam ilmu kedokteran. *CDK*. 2006;153:1-2.
5. The National Institutes of Health. Stem cells basics [Internet]. 2015. Available from: <https://stemcells.nih.gov/info/basics.htm>
6. Yolanda MM, Maria AV, Amaia FG, Marcos PB, Silvia PL, Dolores E, et al. Adult stem cell therapy in chronic wound healing. *J Stem Cell Res Ther*. 2014;4:1.
7. Duscher D, Barrera J, Wong V, Maan ZN, Whittam AJ, Januszzyk M, et al. Stem cells in wound healing: The future of regenerative medicine? A mini review. *Gerontol*. 2016;62:216-25.
8. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, Leroux MA. Concise review: Role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Translat Med*. 2012;1:142-9.
9. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:37.
10. Studying adult stem cells during cancer [Internet]. 2010. Available from: http://blanpainlab.ulb.ac.be/research_02.html