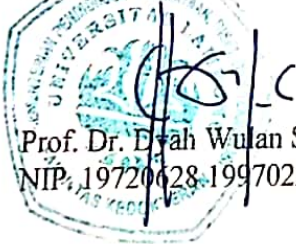


## LEMBAR PENGESAHAN

1. Judul : Peran Sel Punca Mesenkimal dalam Meperbaiki Kerusakan Parenkim Paru
2. Penulis : Andini Pramesti Ningrum, **Evi Kurniawaty**
3. NIP : 19760120 200312 2001
4. Jabatan / Golongan : Lektor/ III C
5. Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
6. Publikasi : Majority Vol 8. No.1 2019
7. ISSN : 2337- 3776
8. Website/Email : <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2320/2287>
9. Email : evikurniwati800@gmail.com

Bandar Lampung, 20 September 2022

Mengetahui,  
Dekan FK Unila



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M., M. Kes  
NIP. 19720628 1997022001

Penulis,

Dr. dr Evi Kurniawaty, M.Sc.  
NIP. 19760120 200312 2001

Menyetujui  
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian  
Universitas Lampung



Prof. Dr. Lusnelia Afriani, D.E.A  
NIP. 196505101993032008

DOKUMENTASI LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT UNIVERSITAS LAMPUNG	
TGL	30/09/2022
NO. INVEN	1031/S/10/14/ FK/2022
JENIS	Jurnal
PARAF	J

## Peran Sel Punca Mesenkimal Dalam Memperbaiki Kerusakan Parenkim Paru

Andini Pramesti Ningrum<sup>1</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kerusakan parenkim paru dapat disebabkan oleh banyak hal termasuk paparan asap rokok dan *acute lung injury* (ALI). Dimulai dengan meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi dilanjutkan dengan peningkatan ekspresi *cleaved caspase-3* pada sel alveolar tipe II, hal ini menyebabkan penurunan ekspresi VEGF. Menurunnya ekspresi VEGF akan menyebabkan kematian sel pneumosit sehingga terjadi apoptosis sel endotel alveolar yang berujung kepada emfisema dan kerusakan parenkim paru. Hal yang berkebalikan akan terjadi bila diberikan terapi sel punca mesenkimal tali pusat manusia karena kemampuannya untuk mensekresikan metabolit bioaktif. Sel punca mesenkimal memiliki efek imunomodulator dengan menekan proliferasi dari sel T, inhibisi proliferasi dari sel B, menekan migrasi, maturasi, dan presentasi dari sel dendritik. Sel punca mesenkimal juga mensekresikan molekul bioaktif berupa PGE2 dan IL-10 yang berfungsi sebagai antiinflamasi, TGFβ1 dan HGF yang berfungsi untuk supresi proliferasi sel T, LL-37 sebagai antimikroba untuk mengurangi sel inflamasi, Angiopoietin-1 untuk mengembalikan permeabilitas epitel, MMP3 dan MMP9 untuk memediasi neovaskularisasi, serta VEGF dan EGF untuk percepatan reepitelisasi dengan meningkatkan proliferasi endotel. Potensi ini telah dibuktikan dalam penelitian terhadap hewan percobaan yang hasilnya terbukti bahwa terdapat perbaikan pada kerusakan parenkim paru yang telah diberikan terapi sel punca mesenkimal. Hal ini dapat menjadi salah satu modalitas terapi bagi kerusakan parenkim paru.

**Kata kunci:** kerusakan parenkim paru, mesenkimal, sel punca

## The Role of Mesenchymal Stem Cells in repairing Lung Parenchymal Damage

### Abstract

Lung parenchymal damage can be caused by many things including exposure to cigarette smoke and acute lung injury (ALI). By increasing the release of proinflammatory cytokines followed by being raised at caspase-3 in type II alveolar cells, this causes a decrease in VEGF expression. Decreasing VEGF expression will cause pneumocyte cell death which occurs in alveolar endothelial cell apoptosis which leads to emphysema and lung parenchymal damage. The opposite will occur when given human cord mesenchymal stem cell therapy because of its ability to secrete bioactive metabolites. Mesenchymal stem cells have immunomodulatory effects by reversing the proliferation of T cells, inhibiting proliferation of B cells, exchange of migration, maturation, and presentation of dendritic cells. Mesenchymal stem cells also secrete bioactive molecules in the form of PGE2 and IL-10 which function as anti-inflammatory, TGFβ1 and HGF which serve to suppress T cell proliferation, LL-37 as antimicrobial to reduce inflammatory cells, Angiopoietin-1 to repair epithelial permeability, MMP3 and MMP9 to mediate neovascularization, as well as VEGF and EGF to accelerate reepithelization by increasing endothelial proliferation. This potential has been proven in research on experimental animals whose results prove that there is an improvement in lung parenchymal damage that has been given mesenchymal stem cell therapy. This can be a therapeutic modality for lung parenchymal damage.

**Keywords:** lung parenchymal damage, mesenchymal, stem cell

Korespondensi: Andini Pramesti Ningrum, Alamat Perum Korpri Blok C8 No.17-18, Sukarame, Bandar Lampung, HP 08117901997, email andinpramesti97@gmail.com

### Pendahuluan

Kerusakan parenkim paru dapat disebabkan oleh banyak hal termasuk paparan asap rokok dan *acute lung injury* (ALI).<sup>1,2</sup> ALI merupakan penyebab utama kematian pada anak-anak dengan penyakit kronis, ditandai oleh neutrofilik alveolitis sebagai respon peradangan akut dengan edema paru akibat cedera epitel-interstitial-endotelial alveolar.<sup>2</sup>

Pajanan asap rokok menyebabkan kerusakan parenkim paru melalui mekanisme stress oksidatif, inflamasi menetap, degradasi matriks ekstraseluler oleh aktivitas protease, apoptosis, serta perbaikan abnormal jaringan

paru yang bermuara pada terjadinya penyakit paru obstruksi kronik (PPOK).<sup>3</sup>

Sel punca adalah sel yang tidak atau belum terspesialisasi. Sel punca memiliki dua sifat utama, pertama ia memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain, kedua ia mampu memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri.<sup>4</sup> Kemampuan sel punca berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dan kemampuan imunomodulator-nya berguna untuk perbaikan jantung, meningkatkan hasil transplantasi sumsum tulang, mengobati penyakit degeneratif, dan meregenerasi jaringan ikat.<sup>5</sup> Salah satu sumber sel punca

mesenkimal adalah tali pusat. Tali pusat manusia berisi dua arteri dan satu vena yang tertanam dalam jaringan ikat mukus atau gelatinosa yang sering disebut *Wharton's jelly*.<sup>6</sup> *Wharton's jelly* dengan ukuran sekitar 5-10 mm<sup>3</sup> berpotensi menghasilkan satu miliar sel punca mesenkimal.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa efek regenerasi sel punca tidak dimediasi oleh kemampuan diferensiasi sel punca untuk memperbaiki jaringan yang rusak, melainkan oleh kemampuan sel punca untuk mensekresikan metabolit bioaktif.<sup>5</sup> Sebuah penelitian di China memodifikasi angiopoietin-1 (Ang1) sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap tikus yang mengalami ALI menunjukkan penurunan jumlah sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ 1), dan interleukin 6 (IL-6) serta terjadi peningkatan ekspresi dari sitokin anti-inflamasi IL-10.<sup>2</sup>

Penelitian lain mengenai injeksi intramuskular sel punca mesenkimal tali pusat manusia terhadap tikus yang mengalami dilatasi kardiomiopati memberikan hasil terjadi peningkatan fungsi jantung.<sup>8</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan di Surakarta juga mengatakan bahwa terdapat pengaruh media terkondisi sel punca mesenkimal selaput amnion terhadap jaringan paru yang terpapar asap rokok melalui induksi aktivasi jalur *Akt* yang merupakan sinyal penting dalam *survival* dan proliferasi sel.<sup>1</sup>

## Isi

*Acute Lung Injury* (ALI) merupakan bentuk yang lebih ringan dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).<sup>9,10</sup> Kriteria ARDS dan ALI menurut *American European Consensus Conference Committee* (AECC) terdiri dari empat komponen yaitu gagal napas akut, perbandingan antara PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$ 300mmHg untuk ALI dan  $\leq$ 200mmHg untuk ARDS, terdapat gambaran infiltrat alveolar bilateral yang sesuai dengan gambaran edema paru pada foto toraks dan tidak ada tanda klinis dari peningkatan tekanan atrium kiri, serta tekanan kapiler paru  $\leq$ 18mmHg.<sup>10</sup>

Huang, *et al.* (2017) di China dalam penelitiannya memodifikasi angiopoietin-1 (Ang1) sel punca mesenkimal tali pusat

manusia terhadap tikus yang mengalami ALI menunjukkan penurunan jumlah sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , dan IL-6 serta terjadi peningkatan ekspresi dari sitokin anti-inflamasi IL-10. Ang1 merupakan faktor penting untuk stabilisasi vaskular dan kelangsungan hidup endotel melalui penghambatan permeabilitas endotel dan interaksi antara leukosit dan endotelium.<sup>2</sup>

Pajanan asap rokok terhadap paru meningkatkan ekspresi *cleaved caspase-3* pada sel alveolar tipe II yang akan menyebabkan penurunan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Hal ini memicu kerusakan sel endotel alveolar melalui kematian sel pneumosit yang kemudian berdampak pada terjadinya apoptosis. Apoptosis sel epitel alveolar merupakan mekanisme penting yang terlibat dalam kerusakan dinding alveolar yang bermuara pada terjadinya emfisema.<sup>1</sup>

Tabel 1 menunjukkan bahwa berbagai penyebab seperti merokok, polusi udara, infeksi yang menetap atau berat, imunologi atau etiologi yang tidak jelas, asap tembakau, dan asap rokok mampu memberikan perubahan gambaran patologis utama pada organ-organ yang berperan dalam pernapasan. Perubahan ini menimbulkan kerusakan parenkim paru berupa hipertrofi, hiperplasia, dan hipersekresi kelenjar mukus, delesi dan skar jalan napas, hipertrofi dan hiperplasia otot polos, radang, pembesaran rongga udara, destruksi dinding serta penyumbatan. Dari perubahan patologis utama tersebut menimbulkan berbagai entitas klinis seperti bronkitis kronis, bronkiektasis, asma, emfisema, dan bronkiolitis. Hal tersebut akan menimbulkan beberapa tanda dan gejala seperti yang tercantum dalam tabel 1.<sup>23</sup>

Berdasarkan kata yang menyusunnya *stem* adalah batang dan *cell* adalah sel, seperti batang pohon yang menjadi tumpuan dalam pertumbuhan ranting dan daunnya, *stem cell* juga merupakan awalan dari berbagai sel yang menyusun tubuh.<sup>11</sup> Terdapat beberapa padanan kata *stem cell* dalam bahasa Indonesia yaitu sel punca, sel induk, sel dasar, sel stem, sel tunas, sel premordial, dan sel batang. Hasil konsultasi antara Komisi Bioetika Nasional (KBN) dengan Pusat Bahasa menentukan sel punca sebagai padanan baku untuk *stem cell* dalam bahasa Indonesia.<sup>12</sup>

**Tabel 1. Kelainan yang Berkaitan dengan Obstruksi Aliran Udara: Spektrum Penyakit Paru Obstruktif Kronis<sup>23</sup>**

Entitas Klinis	Lokasi Anatomik	Perubahan Patologis Utama	Etiologi	Tanda/Gejala
Bronkitis Kronis	Bronkus	Hipertrofi dan hiperplasia, serta hipersekresi kelenjar mukus	Merokok, polusi udara	Batuk, produksi sputum
Bronkiektasis	Bronkus	Delesi dan skar jalan napas	Infeksi yang menetap atau berat	Batuk, sputum purulen, demam
Asma	Bronkus	Hipertrofi dan hiperplasia otot polos, mukus berlebihan, radang	Imunologi atau etiologi yang tidak jelas	Napas berbunyi berulang, batuk, sesak napas
Emfisema	Asinus	Pembesaran rongga udara, destruksi dinding	Asap tembakau	Sesak napas
Penyakit jalan napas kecil, bronkiolitis	Bronkiolus	Skar peradangan, sumbatan sebagian bronkiolus	Asap rokok, polusi udara	Batuk, sesak napas

*Stem cell* memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri dalam jangka waktu yang lama, belum memiliki fungsi spesifik, dan mampu berdiferensiasi menjadi tipe sel tertentu yang membangun sistem jaringan dan organ dalam tubuh.<sup>13</sup> Proses diferensiasi sel punca dipicu oleh sinyal yang berasal dari dalam dan luar sel. Sinyal dari dalam sel yang mempengaruhi proses diferensiasi adalah gen pada DNA yang membawa kode untuk struktur dan fungsi sel, sedangkan zat kimia yang disekresi oleh sel lain, kontak fisik dengan sel disebelahnya, dan molekul tertentu dalam lingkungan mikro merupakan sinyal dari luar sel yang mempengaruhi proses diferensiasi. Hal tersebut menyebabkan DNA mengalami perubahan ekspresi dan berujung pada diferensiasi menjadi sel tertentu yang diturunkan melalui pembelahan sel.<sup>14</sup>

Berdasarkan asalnya, sel punca diklasifikasikan ke dalam empat kelompok yaitu sel punca embrionik, sel punca fetal, sel punca ekstraembrional dan sel punca dewasa. Sel punca dewasa disebut juga sel punca somatik yang mengacu pada berbagai sel tubuh yang bukan sel germinal. Sel ini berperan dalam memelihara dan memperbaiki jaringan tempat sel punca tersebut ditemukan. Saat ini hampir seluruh jaringan dan organ tubuh yang telah matur terbukti mengandung sel punca dewasa. Penggolongan sel punca dewasa dilakukan berdasarkan organ atau golongan sel yang akan menjadi alur diferensiasinya, seperti sel punca hematopoietik, sel punca jantung, sel punca saraf, sel punca mesenkimal, sel punca kulit, dan sebagainya. Sel punca dewasa dapat

diambil dari sumsum tulang, darah perifer atau tali pusat, pembuluh darah, kulit, pulpa gigi, jantung, saluran cerna, hati, epitel, ovarium, testis, jaringan lemak, dan masih akan bertambah lagi seiring dengan penelitian mengenai sel punca.<sup>14,15,16</sup>

Sel punca mesenkimal merupakan sumber penting untuk perbaikan dan regenerasi jaringan. Kemampuannya berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dan kemampuan imunomodulator-nya membuat mereka sangat berguna untuk perbaikan jantung, meningkatkan hasil transplantasi sumsum tulang, mengobati penyakit degeneratif, dan meregenerasi jaringan ikat. Sel punca mesenkimal juga mensekresi berbagai sitokin dan mediator angiogenik yang dapat memperbaiki jaringan rusak. Sebuah studi sebelumnya mengindikasikan tali pusat manusia adalah alternatif dari sumsum tulang yang biasa digunakan sebagai sumber sel punca mesenkimal untuk terapi, mereka memiliki berbagai karakteristik yang sama seperti morfologi, imunofenotipe, status siklus sel, potensi untuk berdiferensiasi dan fungsinya sebagai pendukung hematopoiesis.<sup>17</sup>

Sel punca mesenkimal memiliki efek imunomodulator dengan menekan proliferasi dari sel T, inhibisi proliferasi dari sel B, menekan migrasi, maturasi, dan presentasi dari sel dendritik. Sel punca mesenkimal juga mensekresikan molekul bioaktif berupa prostaglandin E2, IL-10 yang berfungsi sebagai antiinflamasi, TGF $\beta$ 1 dan *hepatosit growth factor* (HGF) yang berfungsi untuk supresi proliferasi sel T, LL-37 sebagai antimikroba

untuk mengurangi sel inflamasi, Ang1 untuk mengembalikan permeabilitas epitel, *matrix metalloproteinase 3* (MMP3) dan MMP9 untuk memediasi neovaskularisasi, serta VEGF dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) untuk percepatan reepitelisasi dengan meningkatkan proliferasi endotel.<sup>18</sup>

Penelitian Guan, *et al.* (2013) melaporkan bahwa pemberian sel punca mesenkimal secara intrapulmonal dapat memperbaiki kerusakan jaringan paru akibat pajanan asap rokok melalui penurunan sitokin pro inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , *monocytes chemoattractant protein-1* (MCP-1), IL6, MMP9, dan MMP12, peningkatan aktivasi VEGF, VEGF *receptor* (VEGFR), dan TGF $\beta$ 1 yang sejalan dengan penurunan apoptosis.<sup>19</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian Zang (2011) yang menyebutkan bahwa transplantasi sel punca mesenkimal sumsum tulang dapat memperbaiki emfisema akibat pajanan asap rokok. Pada penelitian tersebut tidak didapatkan *engraftment* sel punca pada jaringan paru tikus setelah 2 bulan yang menunjukkan bahwa sel punca memperbaiki emfisema melalui mekanisme parakrin yang dimediasi oleh sekresi metabolit bioaktif. Mekanisme parakrin adalah suatu keadaan sel penyekresi bekerja pada sel-sel target yang berdekatan dengan melepas molekul regulator lokal ke luar sel.<sup>20</sup>

Sel punca mampu menginduksi aktivasi jalur *Akt* yang merupakan sinyal penting dalam *survival* dan proliferasi sel. Selain itu, sel punca mesenkimal dapat menekan apoptosis sel alveolar melalui modifikasi ekspresi protein apoptosis dan antiapoptosis. Beberapa *growth factor* seperti *fibroblast growth factor* (FGF), EGF, dan VEGF berperan dalam menghambat apoptosis sel endotel dan sel alveolar melalui peningkatan ekspresi protein antiapoptosis *Bcl-2* dan NOS melalui jalur Akt. VEGF merupakan *growth factor* yang bersifat pluripoten dan berperan penting dalam proliferasi sel endotel, perkembangan jaringan paru, dan beberapa kondisi patologis seperti PPOK, kanker paru, dan ALI. Penelitian menyebutkan bahwa pada pasien PPOK terjadi penurunan ekspresi VEGF-A dan VEGFR 2. Selain itu, sel punca mesenkimal mampu menekan tingkat ekspresi *cleaved caspase-3* dan meningkatkan VEGF-A pada sel alveolar yang mengindikasikan kemampuan sel punca

mesenkimal dalam menurunkan apoptosis sel alveolar pada emfisema.<sup>19,21</sup>

Salah satu cara dalam menggunakan sel punca sebagai terapi untuk perbaikan dan regenerasi sel adalah dengan terapi gen. Terapi gen merupakan proses penyisipan gen kepada sel resipien yang dapat dilakukan melalui dua cara yaitu *in vivo* dan *ex vivo*. Pada teknik *in vivo*, gen disalurkan langsung kepada jaringan target dengan cara *naked DNA application*, DNA diisolasi dan dapat langsung diaplikasikan ke jaringan target, dapat secara topikal maupun injeksi. Teknik *ex vivo* dimulai dengan mengisolasi gen dan ditanam pada sel tertentu, setelah itu gen disalurkan ke resipien. Teknik *in vivo* lebih sering digunakan karena prosesnya lebih mudah.<sup>22</sup>

### Ringkasan

Kerusakan parenkim paru dapat disebabkan oleh banyak hal termasuk paparan asap rokok dan *acute lung injury* (ALI). Kerusakan parenkim paru dimulai dengan meningkatnya pelepasan sitokin proinflamasi dilanjutkan dengan peningkatan ekspresi *cleaved caspase-3* pada sel alveolar tipe II, hal ini menyebabkan penurunan ekspresi VEGF. Menurunnya ekspresi VEGF akan menyebabkan kematian sel pneumosit sehingga terjadi apoptosis sel endotel alveolar yang berujung kepada emfisema dan kerusakan parenkim paru. Sel punca mesenkimal tali pusat manusia mampu memperbaiki kerusakan parenkim paru dengan mensekresikan metabolit bioaktif.

### Simpulan

Sel punca mesenkimal memiliki mampu berdiferensiasi menjadi tipe sel tertentu yang membangun sistem jaringan dan organ dalam tubuh. Potensi ini telah dibuktikan dalam penelitian terhadap hewan percobaan yang hasilnya terbukti bahwa terdapat perbaikan pada kerusakan parenkim paru yang telah diberikan terapi sel punca mesenkimal. Hal ini dapat menjadi salah satu modalitas terapi bagi kerusakan parenkim paru.

### Daftar Pustaka

1. Priambodo H, Suradi, Reviono, Yusup S, Ana R, Harsini, *et al.* Pengaruh media terkondisi sel punca mesenkimal selaput amnion terhadap jaringan paru yang

- terpapar asap rokok; (studi eksperimental pada mencit). *J Respir Indo*. 2016; 36(4).
2. Huang ZW, Ning L, Dong L, Hai-Yan Z, Ying W, Yi L, *et al.* 2017. Angiopoietin-1 modified human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for endotoxin induced acute lung injury in rats. *Yonsei Med Journal*. 2017; 58(1):206-216.
  3. Huh JW, Kim SY, Lee JH. Bone marrow repair cigarette smoke-induced emphysema in rats. *Am J Physiol lung Cell mol physiol*. 2011; 301:255-66.
  4. Saputra V. Dasar-dasar stem cell dan potensi aplikasinya dalam ilmu kedokteran. *Majalah cermin dunia kedokteran* No. 153. Jakarta: PT. Kalbe Farma; 2006.
  5. Lane SW, Williams DA, Watt FM. Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Journal Nature Biotechnology*. 2014; 32:1-9.
  6. Li J. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats. *Journal of inflammation*. 2012; 9(1):1.
  7. Batsali AK. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Current stem cell research & therapy*. 2013; 8(2):144-55.
  8. Mao C, Xu H, Benzhen W, Jingwei C, Yanjie J, Caining Z, *et al.* Intramuscular injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improves cardiac function in dilated cardiomyopathy rats. *Journal Stem Cell Research & Therapy*. 2017; 8:18.
  9. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18):1334-1349.
  10. Amin Z, Purwoto J. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Balai Penerbit FK UI; 2009. hlm. 4072-4079.
  11. Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T, Setiawan B. *Stem cell: Dasar teori dan aplikasi klinis*. Penerbit Erlangga: Jakarta; 2010.
  12. Soenarso WS, Rahayu EC, Sriharjo S. *Prospek dan tinjauan bioetik pengembangan teknologi kloning sel punca untuk terapi di bidang kedokteran*. Jakarta: Kementrian Negara Riset dan Teknologi; 2007.
  13. Rantam FA, Ferdiansyah, Nasronudin, Purwati. *Stem cell exploration: method of isolation and culture*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press; 2009. hlm. 25-39
  14. Yuliana I, Suryani D. Terapi sel punca pada infark miokard. *Jurnal Bioteknologi*. 2012; 11(2), hlm.176–190.
  15. Setiawan B. Aplikasi terapeutik sel stem embrionik pada berbagai penyakit degeneratif. *Majalah cermin dunia kedokteran*. 2006; (153), hlm.5–8.
  16. Djauhari T. Sel punca. *Jurnal saintika medika*. 2010; 6(13) 91–96.
  17. Li L, Xiongwen C, Wei EW, Chunyu Z. How to improve the survival of transplanted mesenchymal stem cell in ischemic heart?. *Journal Stem Cells International*; 2016.
  18. Kurniawaty E. *Terapi Gen: Miracle of placenta*. Bandarlampung: CV. Anugrah Utama Raharja; 2017.
  19. Guan XL, Song L, Han FF, Cui ZL, Chen X, Guo XJ, *et al.* Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF–VEGF receptors. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2013; 114:323-35.
  20. Zang X. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke. *USA: Elsevier*. 2011; 56:717-25.
  21. Rangasamay T, Misra V, Zhen L. Cigarette smoke induced emphysema in A/J mice associated with oxidative stress, apoptosis of lung cells, and global alteration of gene expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 296:888900.
  22. Branski LK, Gerd GG, David NH, Marc GJ. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *J Burns*. 2009; 35(2): 171–180.
  23. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and cotran pathologic basis of disease 9th edision*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.