

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mesenchymal Stem Cell (MSC) merupakan sel induk yang mempunyai kemampuan pembaharuan diri (*self renewal*) dan kemampuan ekspansi yang tinggi, dengan potensi diferensiasi ke berbagai sel termasuk osteoblas, kondrosit, sel adiposia, sel endotel, sel saraf, sel jantung, hepatosit dan sel pankreas (Dehghanifard *et al.*, 2012). Baru-baru ini, aktivitas MSC telah menjadi topik sejumlah penelitian di bidang dasar dan klinis (Madrigal *et al.*, 2014). MSC merupakan kandidat yang penting dalam terapi seluler untuk pengobatan berbagai penyakit (Uccelli *et al.*, 2008). *Secretome* dari MSC dapat menggantikan peran terapi MSC itu sendiri (Lotfinia *et al.*, 2017). Untuk dapat memaksimalkan potensi efek parakrin dari MSC dapat menggunakan berbagai cara salah satunya dengan pengkondisian MSC dalam kondisi lingkungan yang hipoksia saat kultur (Madrigal *et al.*, 2014).

Kondisi lingkungan hipoksia pada MSC dapat meningkatkan produksi dari *growth factor* dan molekul anti-inflamasi. *Growth factor* yang meningkat akibat stimulasi hipoksia salah satunya adalah *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) (Madrigal *et al.*, 2014). TGF- β melalui subtipenya yaitu TGF- β 1 menginduksi ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada sel endotel vaskular (Ferrari *et al.*, 2006). VEGF dan TGF- β 1 ini memainkan peran penting dalam pembentukan

pembuluh darah baru (angiogenesis) (Ferrara, 2004; Massague *et al.*, 2000; Presta *et al.*, 2005). Hingga saat ini publikasi terkait pengaruh MSC yang di hipoksia terhadap kadar TGF- β belum banyak dijumpai.

Stem cell yang digunakan sebagai pengobatan luka mampu mengeluarkan berbagai *growth factor* seperti EGF, FGF, TGF, VEGF dan PDGF (Aydemir *et al.*, 2016). *Growth factor* ini sangat berpengaruh terhadap peran MSC didalam pengaturan angiogenesis pada proses penyembuhan luka. Bila *growth factor* ini berkurang, maka akan menyebabkan penyembuhan luka yang lama bahkan menjadi luka kronik (Krisp *et al.*, 2013). Luka kronik dapat memberikan dampak yang berat pada kualitas hidup pasien dan keluarga pasien. Pasien dapat merasakan sensasi nyeri, kehilangan fungsi dan mobilitas, kecemasan, depresi, isolasi sosial, kesulitan keuangan, amputasi, atau bahkan kematian (Graham *et al.*, 2003; Hurd *et al.*, 2008).

TGF- β merupakan faktor angiogenik potensial lain yang dikeluarkan oleh MSC (Rehman, 2004). TGF- β mempertahankan ketenangan sel endotel dan menginduksi kematangan pembuluh darah, meningkatkan deposisi membran basal, dan meningkatkan interaksi antara sel endotel dan sel mural (Ma *et al.*, 2007). Selain itu, TGF- β mengatur angiogenesis dengan mempengaruhi ekspresi dan aktivitas faktor angiogenik lainnya VEGF dan PDGF, yang merupakan gen target langsung TGF- β melalui protein Smad (Taylor *et al.*, 2000; Sanchez-Elsner *et al.*, 2001). TGF- β juga dilaporkan mempromosikan angiogenesis setidaknya sebagian melalui sekresi faktor

kelangsungan hidup TGF- α dan VEGF, yang mengaktifkan jalur PI3K / Akt dan MAPK (Kwon *et al.*, 2014). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa TGF- β diproduksi oleh MSC yang berasal dari jaringan adiposa (Potapova *et al.*, 2007). Penelitian lainnya menyebutkan TGF- β juga diproduksi oleh MSC yang berasal dari sumsum tulang (Jose *et al.*, 2014) dan tali pusat (Seib *et al.*, 2009).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka diperlukan upaya penelitian berupa pengkondisian MSC dengan cara dihipoksia dengan kadar O₂ sebesar 4% selama 24 jam untuk menganalisis kadar *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β).

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh *Mesenchymal Stem Cell* yang dihipoksia terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β)?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh *Mesenchymal Stem Cell* yang dihipoksia terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β).

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui gambaran *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) yang disekresi *Mesenchymal Stem Cell* pada kondisi hipoksia.

1.3.2.2. Untuk mengetahui pengaruh *Mesenchymal Stem Cell* yang dihipoksia dengan kadar O₂ sebesar 4% terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* (TGF-β) dibandingkan kontrol

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Memberikan sumber pengetahuan kepada bidang ilmu kedokteran.

1.4.1.2. Sebagai acuan untuk peneliti selanjutnya tentang pengaruh *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) yang dihipoksia terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* (TGF-β).

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai *Mesenchymal Stem Cell* yang dihipoksia terhadap kadar *Transforming Growth Factor Beta* (TGF-β).