

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) ialah salah satu jenis *stem cells* yang mempunyai kemampuan untuk berubah menjadi sel lain yang spesifik, membentuk kembali dirinya, serta dapat menghasilkan mediator perbaikan (Setiawan, 2008). MSCs dalam menghasilkan mediator perbaikan, perlu diaktivasi terlebih dahulu (Berk, 2010). Sebenarnya mediator perbaikan masih bisa dihasilkan oleh MSCs yang dalam keadaan tidak teraktivasi, namun kadarnya minimal (Kuchroo, 2015). Dengan teraktivasinya MSCs maka kadar mediator perbaikan yang dihasilkan akan meningkat. Salah satu yang dapat mengaktivasi MSCs ialah *Tumor Nekrosis Factor Alpha* (TNF- α) (Berk, 2010).

Dalam mengaktivasi MSCs, dibutuhkan dosis TNF- α yang optimal sehingga mampu menginduksi aktivasi MSCs untuk menghasilkan kadar mediator perbaikan yang adekuat (Zhang et al., 2016). Jika dosis TNF- α terlalu minimal maka kadar mediator perbaikan yang dihasilkan juga minimal, namun sebaliknya jika dosis TNF- α terlalu tinggi maka bisa menyebabkan *apoptosis* dari MSCs (Zhenhua et al., 2017). MSCs yang telah teraktivasi akan menghasilkan berbagai macam faktor pertumbuhan dan sitokin yang dapat membantu proses perbaikan sel dan jaringan, salah satunya yaitu *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) (Janet, 2014).

Hingga saat ini penelitian terkait perbedaan pengaruh pemberian Rekombinan TNF- α berbagai dosis terhadap aktivasi MSCs untuk menghasilkan kadar TGF- β yang adekuat belum banyak dipublikasikan.

Dalam bidang kesehatan, MSCs sudah banyak diteliti dapat menyembuhkan berbagai penyakit yang sulit disembuhkan (Marr, 2015). Telah dibuktikan bahwa terapi MSCs dapat meningkatkan sekitar 30% proses penyembuhan pada penyakit osteoarthritis, proses penyembuhan tersebut ditandai dengan pembentukan kartilago hyalin dan kolagen tipe 2 pada jaringan yang mengalami osteoarthritis setelah diterapi MSCs (Freitag et al., 2016). Perbaikan sel dan jaringan yang mengalami kerusakan tersebut dikarenakan adanya peningkatan dari ekspresi TGF- β , salah satu peran TGF- β ialah mengatur migrasi dan proliferasi dari fibroblast untuk menghasilkan kolagen pada jaringan yang mengalami kerusakan (Freitag et al., 2016). MSCs juga dapat digunakan sebagai terapi osteoporosis (Fromigué, 2017). MSCs yang teraktivasi akan melepaskan TGF- β , salah satu peran dari TGF- β ialah sebagai faktor yang merangsang proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor menjadi osteoblas matur, osteoblas inilah yang berperan dalam mensintesis komponen protein organik dari matriks tulang (Fromigué, 2017). Telah dibuktikan bahwa terjadi penurunan yang signifikan dari ekspresi TGF- β di tulang pada penderita osteoporosis (Fromigué, 2017). Oleh karena itu keberhasilan terapi MSCs dapat terjadi apabila terdapat kadar TNF- α yang optimal dalam tubuh pasien, sehingga

mampu menginduksi aktivasi MSCs untuk menghasilkan kadar TGF- β yang adekuat (Berk, 2010).

TNF- α merupakan sel yang penting pada proses inflamasi dan termasuk sitokin yang berperan dalam aktivasi sel lain. TNF- α ialah salah satu jenis mediator yang dapat menginduksi aktivasi MSCs (Berk, 2010). MSCs dapat menghasilkan mediator perbaikan seperti TGF- β apabila dalam kondisi teraktivasi. Terdapat Penelitian yang membuktikan bahwa MSCs yang dalam kondisi teraktivasi menghasilkan kadar TGF- β yang lebih tinggi dibandingkan dengan MSCs yang tidak teraktivasi (Chen et al., 2015). Penelitian terdahulu membuktikan bahwa dosis Rekombinan TNF- α 10 ng/ml merupakan dosis yang optimal untuk aktivasi MSCs (Kwon et al., 2013). Ada juga penelitian lain yang membuktikan dosis Rekombinan TNF- α 20 ng/ml merupakan dosis yang optimal untuk aktivasi MSCs (Broekman et al, 2016). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhenhua, et al. (2017) menyatakan bahwa dosis Rekombinan TNF- α 20 ng/ml dapat menginduksi *apoptosis* dari MSCs, oleh karena itu dosis Rekombinan TNF- α dibawah 20 ng/ml dikatakan dosis rendah, sedangkan dosis Rekombinan TNF- α diatas 20 ng/ml dikatakan dosis tinggi (Zhenhua et al., 2017). Namun belum diketahui secara pasti mana dosis TNF- α yang paling optimal dalam menginduksi aktivasi MSCs. Dalam proses aktivasi, TNF- α akan berikatan dengan reseptor di MSCs, kemudian akan mengaktifkan jalur Smad2/3. Aktivasi dari jalur Smad2/3 inilah nantinya yang akan mengaktivasi MSCs

(Janet, 2014). MSCs teraktivasi akan menghasilkan mediator perbaikan seperti TGF- β (Tyler, 2005).

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai perbedaan pengaruh pemberian Rekombinan TNF- α berbagai dosis ke MSCs terhadap kadar TGF- β , untuk mengetahui dosis Rekombinan TNF- α manakah yang tepat untuk menghasilkan kadar TGF- β yang adekuat.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh pemberian Rekombinan TNF- α dosis tinggi pada MSCs terhadap kadar TGF- β ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian Rekombinan TNF- α dosis tinggi pada MSCs terhadap kadar TGF- β

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui rata-rata kadar TGF- β dengan pemberian Rekombinan TNF- α dosis 40 ng/mL pada MSCs

1.3.2.2. Untuk mengetahui rata-rata kadar TGF- β dengan pemberian Rekombinan TNF- α dosis 80 ng/mL pada MSCs

1.3.2.3. Untuk mengetahui beda pemberian Rekombinan TNF- α antar tiap kelompok dengan kontrol

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan mengenai perdedaan pengaruh pemberian Rekombinan TNF- α terhadap kadar TGF- β

1.4.1.2. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan mengenai dosis Rekombinan TNF- α yang optimal untuk terapi MSCs

1.4.1.3. Hasil penelitian ini dapat juga digunakan sebagai landasan penelitian berikutnya

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumber informasi pada Praktisi klinik mengenai MSCs yang teraktivasi TNF- α