

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) memiliki peranan penting dalam perbaikan terhadap kerusakan sel dan jaringan (Zubkova et al, 2016). *Mesenchymal Stem Cells* didefinisikan sebagai salah satu jenis sel punca tipe multipoten yang memiliki kemampuan *self-renewal* dan dapat mengganti sel-sel yang mengalami kerusakan (Kuchroo et al, 2015). *Mesenchymal Stem Cells* menghasilkan berbagai macam sitokin dan faktor pertumbuhan yang dapat membantu perbaikan sel dan jaringan apabila telah di aktivasi oleh rangsangan tertentu (Woo et al, 2013). Salah satu mediator yang dapat dihasilkan yaitu *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Kuchroo et al, 2015). Mediator seperti VEGF dapat dihasilkan dengan cara menginduksi MSCs dengan berbagai macam mediator, seperti TNF- α (Kang et al, 2012). Pemberian TNF- α dengan dosis yang sedikit dapat menghasilkan mediator yang terbatas, sebaliknya dengan dosis yang tinggi dapat mengakibatkan apoptosis MSCs (Kuchroo et al, 2015). Tetapi hingga saat ini, penelitian mengenai pengaruh pemberian TNF- α berbagai dosis terhadap aktivasi MSCs untuk mencari dosis TNF- α yang optimal serta konsisten dan dapat mengekspresikan VEGF belum banyak dipublikasikan.

Dalam penerapan di bidang kesehatan, MSCs telah diteliti dapat menjadi terapi yang menjanjikan untuk berbagai penyakit yang ditandai

dengan kerusakan jaringan (Brunskill et al, 2013). Terapi MSCs dapat meningkatkan perfusi darah pada 80% pasien dengan penyakit arteri perifer stadium lanjut (Si et al, 2011). Pada penyakit kardiovaskular seperti Infark Miokard, VEGF sebagai faktor proangiogenik dapat meningkatkan kemampuan kardio-reparasi lewat peran pentingnya pada proses neovaskulogenesis (Karantalis & M. Hare, 2015). Penderita ulkus diabetik juga mengalami peningkatan *toe brachial index* (TBI) dan tekanan parsial oksigen perkutan hingga 81% dengan terapi MSCs. Pada kasus ini, MSCs secara selektif melalui VEGF meningkatkan suplai darah lokal dan memulai rekonstruksi mikrovaskular yang berujung pada perbaikan jaringan di daerah ulkus (Wu et al, 2016). Data-data tersebut diatas menunjukkan bahwa keberhasilan terapi dapat diakibatkan oleh adanya MSCs yang telah teraktivasi sebelumnya, salah satunya dengan induksi TNF- α .

Hasil penelitian yang telah lalu mengenai dosis optimal TNF- α dalam menghasilkan mediator seperti VEGF yang ditemukan sangatlah beragam. Penelitian (Liu et al, 2017) menunjukkan bahwa TNF- α dalam dosis 20 ng/mL dapat memicu terjadinya apoptosis sel MSCs, sehingga dosis aman yang dapat digunakan untuk di induksikan ke MSCs adalah kurang dari 20 ng/mL. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian yang dilakukan oleh (Egea et al, 2010) berpendapat bahwa TNF- α bila digunakan dalam dosis hingga 50 ng/mL tidak menunjukkan hasil peningkatan jumlah proporsi sel MSCs yang mengalami apoptosis. Sehingga dapat dikatakan MSCs dapat menghasilkan mediator-mediator dalam dosis diatas 20 ng/mL

tanpa mengalami kematian sel, dan tanpa diikuti penurunan jumlah VEGF yang dihasilkan. Dalam pengekspresian, TNF- α yang di induksikan akan berikatan dengan reseptor pada MSCs sehingga akan mengaktifasi *p38 mitogen-activated protein kinase* (p38-MAPK) pathway yang kemudian akan mengaktifasi MSCs sehingga dapat mengekspresikan mediator-mediator seperti VEGF (Woo et al, 2013). Data-data tersebut diatas menunjukkan bahwa dosis optimal TNF- α untuk menghasilkan jumlah mediator seperti VEGF yang adekuat sehingga dapat digunakan untuk terapi masih belum dapat dipastikan.

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai induksi rekombinan TNF- α berbagai dosis ke MSCs terhadap kadar VEGF untuk mengetahui dosis manakah yang tepat yang dapat menghasilkan kadar yang adekuat sehingga dapat meningkatkan keberhasilan terapi.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah perbedaan pengaruh rekombinan TNF- α dosis tinggi pada MSCs terhadap kadar VEGF ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh rekombinan TNF- α dosis tinggi pada MSCs terhadap kadar VEGF

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF pada MSCs dengan pemberian rekombinan TNF- α dosis 40 ng/ml
- 1.3.2.2. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF pada MSCs dengan pemberian rekombinan TNF- α dosis 80 ng/ml
- 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. Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh rekombinan TNF- α terhadap kadar VEGF
- 1.4.1.2. Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan tentang kadar rekombinan TNF- α yang optimal untuk terapi menggunakan MSCs

1.4.2. Manfaat Praktis

Sebagai sumber informasi bagi para klinisi mengenai dosis TNF- α yang optimal yang dapat digunakan pada penderita yang akan diterapi