

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Luka terbuka merupakan suatu proses perubahan struktur jaringan akibat adanya kerusakan dan masih sulit dilakukan pengobatan. Saat ini perkembangan ilmu dibidang kedokteran mengalami kemajuan dengan ditemukannya sebuah sel yang disebut *mesenchymal stem cell*(MSC) (Aydemir *et al.*, 2016). MSC merupakan sel yang bersifat multipoten sehingga mampu berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel. Ketika ada kerusakan jaringan maka tubuh akan mengeluarkan mediator proinflamasi seperti $TNF-\alpha$ yang akan menyebar melalui peredaran darah untuk mengaktifkan MSC. MSC yang teraktivasi akan mengeluarkan mediator – mediator seperti $TGF-\beta$ (Madrigal *et al.*, 2014; Schafer *et al.*, 2016). $TGF-\beta$ merupakan kemotraktan penting karena mengaktifkan fibroblas yang menghasilkan fibrin sehingga membantu penyembuhan dari luka (Falabella, 2005). Saat ini masih belum banyak diketahui bahwa MSC yang teraktivasi $TNF-\alpha$ mampu menghasilkan $TGF-\beta$. Sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai konsentrasi serum luka yang rendah terhadap kadar $TGF-\beta$ pada kultur *mesenchymal stem cell*.

Sebelumnya penelitian terkait pengaruh serum tikus luka konsentrasi tinggi yaitu 50% terhadap kadar $TGF-\beta$ MSC dengan masa inkubasi 24 jam sudah pernah dilakukan dan terdapat kenaikan kadar $TGF-\beta$ MSC yang

signifikan dibandingkan kelompok kontrol (Wu, 2015). Karena penggunaan *stem cell* sebagai terapi sudah banyak dilakukan, untuk maka perlu dilakukan pencegahan terjadinya kegagalan regenerasi pada terapi MSC. Kegagalan regenerasi tersebut dapat disebabkan karena konsentrasi serum luka mengandung mediator proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ gagal mengaktifkan MSC. Sehingga menyebabkan MSC tidak mampu menghasilkan mediator seperti $\text{TGF-}\beta$ (Kang et al., 2012). Pada proses penyembuhan luka bisa terjadi kegagalan yang dapat merugikan pasien, seperti meningkatnya angka kesakitan, kecacatan dan kematian sehingga dapat meningkatkan beban ekonomi. Bagi pihak Rumah Sakit dapat meningkatkan perawatan dan kebutuhan Rumah Sakit yang memberi dampak pada peningkatan pasien rawat inap (Brunner & Suddarth, 2004).

$\text{TNF-}\alpha$ merupakan mediator proinflamasi yang keluar ketika terjadi kerusakan pada jaringan sehingga akan membantu mengaktifkan MSC dalam proses penyembuhan luka. $\text{TNF-}\alpha$ memiliki reseptor yang dapat mengaktifkan p38 *mitogen-activated protein kinase* (p38-MAPK). P38-MAPK yang aktif akan menginisiasi pengaktifan MSC sehingga mengeluarkan faktor-faktor regenerasi jaringan seperti *Transforming Growth Factor beta* ($\text{TGF-}\beta$), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF). Pada tahun 2015 oleh Wu et al. sudah dilakukan penelitian dan terdapat peningkatan kadar $\text{TGF-}\beta$ yang signifikan pada MSC akibat stimulasi dari $\text{TNF-}\alpha$ atau LPS dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kemudian pada tahun 2017 dilakukan penelitian lagi oleh Ghosh *et al.* bahwa peningkatan kadar TGF- β MSC mempengaruhi proses penutupan luka secara signifikan (Ghosh *et al.*, 2017).

MSC memiliki dua mekanisme dalam penyembuhan luka, antara lain: (1) melalui komunikasi parakrin sel-sel yang mengalami kerusakan, infiltrasi sel inflamasi, dan *antigen presenting cell* (APC) dengan pelepasan sitokin salah satunya TNF- α yang mengaktifkan p38-MAPK. Pengaktifan p38-MAPK dapat menginisiasi MSC sehingga mengeluarkan beberapa factor untuk proses perbaikan jaringan seperti TGF- β (Kwon *et al.*, 2013). Peningkatan kadar TGF- β akan mengaktifkan fibroblas yang akan menghasilkan fibrin sehingga mempengaruhi pembentukan pembuluh darah dan terjadi reepitelisasi pada fase penyembuhan luka (Falabella, 2005). (2) adanya diferensiasi sel pada jaringan luka (Ishikawa *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian serum tikus luka konsentrasi rendah terhadap kadar TGF- β *mesenchymal stem cell*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut, “Adakah pengaruh pemberian TNF- α dosis rendah pada *mesenchymal stem cell* terhadap kadar VEGF?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian serum tikus luka konsentrasi rendah terhadap kadar TGF- β MSC.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui pengaruh serum tikus luka konsentrasi 5% dan 10% terhadap rata-rata kadar TGF- β MSC dengan inkubasi 24 jam dan untuk mengetahui perbedaan pengaruh serum tikus luka konsentrasi 5% dan 10% terhadap kadar TGF- β MSC dengan inkubasi 24 jam terhadap kontrol.

1.3.2.2. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok kadar TGF- β pada pemberian serum tikus luka konsentrasi 5% dan 10% pada MSC dengan inkubasi 24 jam terhadap kontrol.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Untuk menambah khasanah ilmu kedokteran tentang pengaruh pemberian serum tikus luka konsentrasi rendah terhadap kadar TGF- β *mesenchymal stem cell*.

1.4.1.2. Untuk memberi tambahan informasi tentang pemberian konsentrasi serum tikus luka yang mampu mengaktivasi TGF- β *mesenchymal stem cell*.

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1 Secara praktis manfaat penelitian ini agar diperoleh informasi bahwa *Mesenchymal Stem Cell* dapat teraktivasi dengan pemberian serum tikus luka.

1.4.2.2 Untuk memberi informasi kepada masyarakat bahwa *mesenchymal stem cell* dapat dijadikan salah satu pilihan terapi terhadap luka terbuka.