BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah subfamili dari *platelet derived growth family*. VEGF memiliki peranan penting sebagai sinyal protein dalam proses vaskulogenesis dan angiogenesis (Yıldırım, 2015). VEGF memiliki peranan dalam memulai proses regenerasi melalui proses perekrutan dan diferensiasi *stem cell* menjadi sel endotelial penyusun pembuluh darah (Kuchroo *et al.*, 2015). *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) merupakan *stem cell* yang memiliki kemampuan untuk regenerasi dan berdiferensiasi menjadi beberapa garis keturunan pembentuk sel, seperti osteoblas, adiposit, kondrosit, tenosit, dan miosit (Ding *et al.*, 2011). MSCs mempengaruhi *growth factor* seperti VEGF yang dapat membantu proses perbaikan dalam jaringan sel apabila dirangsang atau diaktivasi dengan cara tertentu (Kwon *et al.*, 2013). MSCs dapat dirangsang dengan agen inflamatorik seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) (Madrigal *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan Herrmann *et al* (2010) dengan memberikan TNF- α pada MSCs meningkatkan kadar VEGF secara signifikan pada dosis 50 ng/mL dibandingkan dengan kontrol. MSCs yang di aktivasi TNF- α dengan dosis 10 ng/ml mampu meningkatkan pertumbuhan dari sel tumor (Yu *et al.*, 2017). Namun sejauh ini, penelitian

mengenai kadar VEGF yang dihasilkan oleh MSCs yang distimulasi oleh TNF- α masih sedikit diteliti.

Prevalensi luka di Indonesia terbilang cukup tinggi. Berdasarkan data dari Riskesdas pada tahun 2013, didapatkan luka lecet/memar sebesar 70,9% dan luka robek sebesar 23,2% (Riskesdas, 2013). Bila luka tidak ditangani dengan baik akan timbul komplikasi seperti kerusakan luka, infeksi dan hasil kosmetik yang buruk serta luka yang kronis (Clark *et al.*, 2012). Salah satu alternatif penyembuhan luka terutama luka kronis adalah dengan menggunakan MSCs. Meskipun sudah menggunakan MSCs, akan tetapi beberapa penelitian menyebutkan ada yang berhasil menyembuhkan luka dengan cepat ada yang tidak. Diduga salah satu faktornya oleh karena tidak aktifnya MSCs (Marr *et al.*, 2010). TNF- α merupakan sitokin utama yang meningkat selama tahap awal dari penyembuhan luka (Goel *et al.*, 2010). TNF- α akan berada di jaringan dan dapat menciptakan kondisi *homing* dan mengaktivasi MSCs (Kang, 2012). Aktivasi *stem cell* yang *homing* akan mengeluarkan berbagai *growth factor* seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor* (TGF) (Aydemir *et al.*, 2016). *Growth factor* ini sangat berpengaruh terhadap peran MSCs didalam pengaturan angiogenesis pada luka. Bila *growth factor* ini berkurang, maka akan menyebabkan luka yang kronis (Krisp *et al.*, 2013). Disisi lain MSCs cenderung menyusup ke dalam area tumor dan membentuk komponen

utama lingkungan mikro tumor. TNF- α mampu mengaktivasi MSCs secara signifikan dan meningkatkan pertumbuhan dari sel tumor (Yu *et al.*, 2017). Angiogenesis pada sel tumor merupakan kebutuhan utama untuk pertumbuhan, invasi dan metastasis tumor ganas padat seperti kanker payudara (Woo *et al.*, 2013).

Mediator-mediator proinflamasi seperti TNF- α akan disekresikan saat suatu jaringan mengalami luka, kondisi ini menciptakan lingkungan *homing* ke jaringan dan mampu mengaktivasi MSCs (Kang, 2012; Meleshko *et al.*, 2013). Reseptor MSCs akan berikatan dengan TNF- α dan akan mengaktifkan p38 *mitogen-activated protein kinase* (p38-MAPK). MSCs dapat aktif saat jalur p38-MAPK teraktivasi, sehingga menghasilkan beberapa mediator dalam regenerasi jaringan (Kwon, 2013). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pemberian TNF- α dosis rendah pada MSCs terhadap kadar VEGF untuk mengetahui dosis manakah yang mempengaruhi proses angiogenesis.

1.2. Rumusan Masalah

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

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian rekombinan TNF- α dosis rendah pada *Mesenchymal Stem Cells* 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 2,5 ng/ml.
- 1.3.2.2. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF pada MSCs dengan pemberian rekombinan TNF- α dosis 5 ng/ml.
- 1.3.2.3. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF pada MSCs dengan pemberian rekombinan TNF- α dosis 10 ng/ml.
- 1.3.2.4. Untuk mengetahui rata-rata kadar VEGF pada MSCs pada kelompok 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 Cells* (MSCs) yang diberi TNF- α terhadap kadar VEGF

1.4.2. Manfaat Praktis

Pada tatanan praktis, penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan masukan bagi seorang peneliti mengenai MSCs yang teraktifasi TNF- α .