

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Mesenchymal Stem Cell (hMSC) adalah sel *multipotent* yang dapat berpengaruh sebagai regenerasi dan immunomodulator, sehingga MSC dapat sebagai terapi sel (Brooke *et al.*, 2008). MSCs untuk dapat replikasi dan differensiasi memiliki kriteria lingkungan atau medium yang sesuai, antara lain kadar CO₂ 5% dan kadar O₂ sekitar 20% (Ahmed *et al.*, 2016). Penelitian MSC kondisi normoksi memiliki kekurangan yaitu terjadi kerusakan DNA, mutasi sel dan penurunan efisiensi terapi lebih sering terjadi (Estrada *et al.*, 2012). Berdasarkan kekurangan dari prosedur tersebut, mulai dikembangkan prosedur MSC kondisi hipoksia sesuai dengan kondisi organ tubuh manusia. Untuk mengetahui keberhasilan prosedur hipoksia, diperlukan marker yang dapat menjadi alat ukur untuk mengetahui tingkat aktivasi dari hMSC. Salah satu marker positif hMSC adalah CD73 yang diekspresikan mencapai kadar 90% (Estrada *et al.*, 2012). Namun hingga saat ini, penelitian terkait pengaruh hMSC kondisi hipoksia terhadap konsentrasi ekspresi marker CD73 belum pernah dilakukan sebelumnya.

MSC membutuhkan lingkungan medium untuk dapat bertahan dari fase *in vitro* (kondisi kultur) sampai fase *in vivo* (dari isolasi sampai transplantasi). Lingkungan medium MSC dengan kadar oksigen 20% dapat menyebabkan kerusakan DNA, kematian yang terlalu dini, dan menurunkan

ketahanan MSC setelah proses transplantasi (Haque *et al.*, 2013). Menurut *National Institutes of Health Clinical Trial* sampai pada tahun 2016, keberhasilan terapi MSC kondisi normoksi pada kasus Multiple Skelotis (10%), Diabetes Mellitus tipe 1 (5%), Osteoarthritis dan Rematoid Arthritis (19%), *Inflammatory Bowel Disease* (8%), inflamasi pada saluran pernapasan (13%), dan penyakit lain (11%) (Wang *et al.*, 2014). Dari penelitian tersebut dapat menunjukkan bahwa MSC kondisi normosik dapat merugikan dari efisiensi terapi dan *biosafety* (Haque *et al.*, 2013).

Kondisi kultur normoksia dengan kadar oksigen 20% secara fisiologis tidak sesuai dengan lingkungan sumber tali pusat yang memiliki konsentrasi oksigen 1,5 – 5%. Konsentrasi oksigen yang tinggi dapat membentuk stress oksidatif dengan mengekspresikan radikal bebas ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat merusak lipid, protein dan DNA (Lavrentieva *et al.*, 2010).

MSCs kondisi hipoksia (oksigen 1–10%) meningkatkan kemampuan bertahan dari kekurangan nutrisi, meningkatkan proliferasi, differensiasi, keseimbangan metabolisme dan proses fisiologis pada kultur *in vitro* (Ejtehadifar *et al.*, 2015). Marker positif MSC adalah CD73 memiliki kemampuan dalam pengaturan sinyal adenosinergik dan mengatur interaksi sel dengan komponen matriks ekstraselular (Mimeault, 2008). *Umbilical Cord-derived Human Mesencymal Stem Cell* yang berada dalam kondisi hipoksia meningkatkan pertumbuhan, konsumsi dan metabolisme energi sel (Haque *et al.*, 2013). Kondisi hipoksia mengaktifkan HIFs (*hypoxia*–

inducable factor), HIF yang teraktivasi dapat mengaktifkan ekspresi *Matrix Metalloprotease-1* (MMP1). MMP yang diekspresikan meningkatkan kemampuan migrasi MSC (Ejtehadifar *et al.*, 2015). Namun untuk saat ini penelitian pengaruh MSC yang dikondisikan hipoksia terhadap persentase CD73 belum pernah dilakukan.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka diperlukan upaya penelitian berupa pengkondisian hMSC dalam kondisi hipoksia sebesar 4% selama 24 jam untuk menganalisis kadar CD73.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan : **“Apakah pengaruh Human Mesenchimal Stem Cell kondisi hypoxia terhadap konsentrasi CD73?”**

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Untuk mengetahui pengaruh hipoksia O₂ 4% pada *Human Mesenchymal Stem Cell* terhadap persentase CD73

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui pengaruh rerata persentase CD73 pada *Human Mesenchymal Stem Cell* kondisi hipoksia O₂ 4% dalam waktu 24 jam.
- Untuk mengetahui pengaruh rerata persentase CD73 pada *Human Mesenchymal Stem Cell* kondisi normoksi dalam waktu 24 jam.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

- Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh *Human Mesenchymal Stem Cell* pada kondisi hipoksia 4% terhadap kadar CD73.

1.4.2 Manfaat Praktis

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan masukan bagi praktisi kedokteran.