

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Mesenchymal stem cell* (MSC) merupakan sel induk yang dapat membelah diri sendiri (*self renewal*) dengan ekspansi yang tinggi. MSC dapat berdeferensiasi ke berbagai sel seperti kondrosit, osteoblast, sel adiposa, sel saraf, sel jantung, sel endotel, sel pankreas dan hepatosit (Dehghanifard *et al*, 2012). Saat ini, MSC dipercayai sangat dibutuhkan dalam terapi seluler untuk pengobatan berbagai penyakit (Uccelli *et al*, 2008). Berbagai penelitian di bidang penelitian dasar maupun klinis menjadikan MSC sebagai topik yang paling diminati untuk diteliti. (Madrigal *et al*, 2014). Peran terapi MSC dapat digantikan oleh *secretome* yang dihasilkan dari MSC (Lotfinia, *et al.*, 2014). Untuk mengetahui kemampuan efek parakrin dari MSC itu dapat bekerja secara maksimal, dapat dilakukan berbagai cara salah satunya dengan mengkondisikan MSC dalam keadaan lingkungan yang hipoksia pada saat kultur (Madrigal, *et al.*, 2014). MSCs memiliki kadar O<sub>2</sub> sebesar 20%-21% (Ejtehadifar *et al.*, 2015). MSCs akan mengalami hipoksi apabila kadar O<sub>2</sub> hanya sebesar 2%-9% (Simon *et al.*, 2008).

Hipoksia merupakan keadaan dimana rendahnya konsentrasi oksigen di dalam sel atau jaringan yang dapat mempengaruhi kelangsungan hidup sel tergantung pada beratnya keadaan hipoksia seperti sel dapat mengalami adaptasi, cedera, atau kematian. Hipoksia menyebabkan produksi ATP di

mitokondria berkurang, pada kondisi penurunan ATP, sel akan mengalami penurunan reaksi pemompaan natrium kalium, selain itu sel juga akan mengalami penurunan sintesis protein dan kemudian memulai metabolisme anaerob. Tanpa pemompaan natrium dan kalium tekanan osmotik di dalam sel akan meningkat, sehingga akan terjadi penarikan air ke dalam sel. Sel yang mengalami hipoksia akan mulai membengkak dan terjadi kematian sel (Michiels *et al.*, 2004; Gore., 2010). Banyak kematian yang dijumpai akibat dari hipoksia salah satunya hipoksia prenatal. Hipoksia prenatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju dan berkembang.

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), kurang lebih empat sampai sembilan juta bayi lahir dalam keadaan hipoksia setiap tahunnya. Angka kejadian hipoksia lebih tinggi pada negara berkembang, di Cape Town didapatkan 4,6 per 1000 kelahiran hidup dan di Nigeri didapatkan 26 per 1000 kelahiran hidup (Haider & Bhutta, 2006). Pada kondisi hipoksia, berbagai jaringan mengaktifkan *hypoxia inducible factor* (HIF-1 $\alpha$ ) yang akan menginduksi transkripsi gen angiogenik salah satunya *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF) (Madrigal *et al.*, 2014). VEGF memiliki peranan penting dalam proses *angiogenesis* (Presta *et al.*, 2015). Sampai saat ini, publikasi terkait pengaruh MSC yang dihipoksia terhadap kadar VEGF belum banyak dijumpai.

Banyak *growth factor* yang di keluarkan *stem cell* ketika digunakan sebagai pengobatan luka diantaranya adalah EGF, VEGF, FGF, TGF dan

PDGF (Aydemir *et al.*, 2016). Dalam proses *angiogenesis*, *growth factor* pada MSC sangat dibutuhkan. Jika *growth factor* yang dihasilkan berkurang, maka proses penyembuhan luka semakin melambat bahkan dapat berlanjut menjadi penyakit kronik (Krisp *et al.*, 2013). Banyak dampak yang berat yang dapat dirasakan oleh pasien ketika mengalami luka kronik baik pada kualitas hidup pasien itu sendiri maupun keluarga pasien. Pasien akan mengalami kehilangan fungsi dan mobilitas, sensasi nyeri, kecemasan, depresi, isolasi sosial, amputasi bahkan kematian (Hurd *et al.*, 2008).

*Vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah glikoprotein proangiogenik yang berfungsi meningkatkan proliferasi, dan migrasi pada sel endotel serta meningkatkan permeabilitas kapiler. VEGF merupakan salah satu faktor pertumbuhan proangiogenik yang paling ampuh pada kulit (Johnson KE, 2013). Pada saat inflamasi, VEGF merupakan penanda biologis yang sangat berpengaruh karena memicu pertumbuhan pembuluh darah yang sangat kecil, VEGF akan meningkat ketika berlangsungnya proses penyembuhan luka. Jumlah VEGF yang ada pada luka, memiliki dampak yang signifikan terhadap penyembuhan luka (Johnson KE., 2013). VEGF merupakan penanda yang digunakan oleh sel yang mengalami hipoksia untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah dalam menjalankan proses molekuler. Ekspresi VEGF diatur oleh berbagai hormon, faktor pertumbuhan dan sitokin yang akan meningkat jika dirangsang IL 6, PDGF, EGF, TGF, prostaglandin E2, TSH dan LH serta produk-produk onkogen seperti v-Has-ras/v-raf, stimulasi pejamu, termasuk estrogen, *nitric oxide* (NO) dan berbagai macam

*growth factor*, diantaranya *fibroblas growth factor-4* FGF-4), PDGF, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *keratinocyte growth factor*, *interleukin* (IL-6), IL-1 $\beta$  dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Penelitian terdahulu, hanya dilakukan penelitian hipoksia terhadap kadar TGF- $\beta$  sedangkan penelitian lainnya juga hanya meneliti tentang pengaruh hipoksia terhadap ekspresi CD105 pada MSC.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka perlu dilakukan upaya penelitian berupa pengkondisian MSC dengan cara dihipoksia dengan kadar oksigen sebesar 4% untuk menganalisis kadar VEGF.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut: Adakah pengaruh hipoksia terhadap kadar VEGF pada *mesenchymal stem cell*?

## **1.3. Tujuan**

Dengan mengacu pada latar belakang masalah dan rumusan masalah diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh hipoksia terhadap kadar VEGF pada *mesenchymal stem cell*.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Untuk mengetahui kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang disekresi *Mesenchymal Stem Cell* pada kondisi hipoksia.

1.3.2.2. Untuk mengetahui pengaruh hipoksia terhadap kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dibandingkan dengan control.

## **1.4. Manfaat**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

1.4.1.1. Memberi sumbangan pengetahuan pada masyarakat mengenai pengaruh hipoksia terhadap kadar VEGF pada *mesenchymal stem cell*.

1.4.1.2. Sebagai sumber informasi dan bahan pengembangan penelitian tentang *mesenchymal stem cell* bagi peneliti selanjutnya dan kegunaanya dalam hal klinis.

### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh hipoksia terhadap kadar VEGF pada *Mesenchymal Stem Cell*.