

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) merupakan salah satu jenis *stem cell* yang memiliki kemampuan untuk membentuk kembali dirinya, serta dapat berubah menjadi sel lain yang spesifik (Setiawan, 2008). MSCs dapat menghasilkan mediator perbaikan dan sitokin yang berguna dalam proses penyembuhan sel maupun jaringan yang rusak (Setiawan, 2008). Salah satu mediator perbaikan yang dihasilkan MSCs adalah *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) (Janet, 2014). TGF- β merupakan sitokin antiinflamasi yang berfungsi memediasi respon dari MSCs dan memiliki efek terhadap sel T (Li *et al.*, 2016). TGF- β berperan dalam mengatur migrasi, proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel (Rifai, 2011). TGF- β juga berfungsi sebagai faktor pertumbuhan yang dapat membantu proses perbaikan sel yang mengalami kerusakan (Janet, 2014). Sebagai contoh, TGF- β akan disekresikan oleh MSCs saat terjadi luka dan akan membantu proses angiogenesis sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Lu *et al.*, 2016). MSCs harus dalam keadaan teraktivasi sebelum dapat menghasilkan mediator perbaikan (Berk, 2016). *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α) merupakan salah satu mediator inflamasi yang dapat mengaktifkan MSCs (Berk, 2010). Diperlukan dosis TNF- α yang optimal untuk mengaktifkan MSCs sehingga mampu menghasilkan mediator

perbaikan dengan kadar yang adekuat (Lu *et al*, 2016). Namun hingga saat ini penelitian mengenai pengaruh pemberian *TNF- α recombinant* berbagai dosis terhadap aktivasi MSCs dalam menghasilkan TGF- β belum banyak dipublikasi dan dimengerti.

Banyaknya penyakit yang sulit disembuhkan menyebabkan penelitian terkait *stem cell* semakin dibutuhkan (Marr, 2010). Pada penelitian terdahulu dikatakan bahwa terapi MSCs meningkatkan sekitar 30% proses penyembuhan penyakit *osteoarthritis* (Freitag *et al.*, 2016). TGF- β akan mengatur migrasi dan proliferasi fibroblast sehingga menghasilkan kolagen tipe 2 dan membentuk kartilago hyalin pada jaringan yang mengalami *osteoarthritis* (Freitag *et al*, 2016). Selain pada *osteoarthritis*, TGF- β juga berfungsi sebagai *chemoattractan* untuk IL-2 sehingga mengaktifkan sel-sel NK yang berfungsi mendorong potensi antitumor (Rifai, 2011). Pada penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis, ekspresi TGF- β berfungsi memperbaiki struktur pembuluh darah arteri yang rusak khususnya pada sel-sel dan struktur matriks di tunika intima (Seay, 2015). TGF- β juga memiliki fungsi protektif dengan cara mekanisme apoptosis dari jaringan yang bersangkutan supaya pertumbuhan sel pembuluh darah tidak terjadi secara berlebihan (Seay, 2015). Terapi MSCs akan berhasil apabila terdapat kadar *TNF- α* yang optimal dalam tubuh untuk menghasilkan TGF- β dengan kadar adekuat, sehingga proses penyembuhan suatu penyakit menjadi lebih cepat dan maksimal (Freitag *et al.*, 2016).

Mesenchymal Stem Cells akan teraktivasi apabila terdapat mediator inflamasi seperti TNF- α (Berk, 2016). Dalam proses aktivasinya, reseptor MSCs akan berikatan dengan TNF- α dan mengaktifkan jalur Smad 2/3 (Janet, 2014). Setelah MSCs teraktivasi, maka dapat menghasilkan mediator perbaikan seperti TGF- β (Janet, 2014). Dengan adanya TGF- β maka akan menstimulasi proses perbaikan sel maupun jaringan yang rusak (Felicia, 2008). Jika dosis TNF- α terlalu rendah maka mediator perbaikan yang dihasilkan MSCs juga minimal, namun jika dosis TNF- α terlalu tinggi maka akan menyebabkan apoptosis pada MSCs (Zhenhua *et al.*, 2016). Penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa dosis TNF- α *recombinant* 10 ng/ml merupakan dosis yang optimal untuk aktivasi MSCs (Xiao, 2012). Pada penelitian lain, dosis 20 ng/ml TNF- α *recombinant* menyebabkan apoptosis pada MSCs (Zhenhua *et al.*, 2016). Belum diketahui secara pasti dosis manakah yang paling optimal dalam mengaktivasi MSCs.

Berdasarkan uraian tersebut, maka penting untuk dilakukan penelitian terkait pengaruh pemberian TNF- α *recombinant* berbagai dosis pada MSCs terhadap kadar TGF- β . Dengan dilakukan penelitian menggunakan dosis yang berbeda, diharapkan dapat diketahui dosis TNF- α *recombinant* mana yang paling efektif untuk mengaktivasi MSCs sehingga menghasilkan TGF- β dengan kadar yang adekuat guna mempercepat proses penyembuhan suatu penyakit.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh induksi TNF- α *recombinant* dosis rendah pada *Mesenchymal Stem Cells* terhadap kadar TGF- β ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh induksi TNF- α *recombinant* dosis rendah pada *Mesenchymal Stem Cells* terhadap kadar TGF- β .

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui rata-rata kadar TGF- β pada MSCs yang tidak mendapatkan pemberian TNF- α *recombinant*.
2. Untuk mengetahui rata-rata kadar TGF- β dengan pemberian TNF- α *recombinant* dosis 2,5 ng/mL pada MSCs.
3. Untuk mengetahui rata-rata kadar TGF- β dengan pemberian TNF- α *recombinant* dosis 5 ng/mL pada MSCs.
4. Untuk mengetahui rata-rata kadar TGF- β dengan pemberian TNF- α *recombinant* dosis 10 ng/mL pada MSCs.
5. Untuk mengetahui perbedaan kadar TGF- β pada pemberian TNF- α *recombinant* antar tiap kelompok dengan kontrol.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan mengenai pengaruh

pemberian TNF- α *recombinant* dosis rendah pada MSCs terhadap kadar TGF- β .

2. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan mengenai dosis TNF- α *recombinant* yang optimal terhadap kadar TGF- β dalam terapi MSCs.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian berikutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumber informasi pada praktisi klinik mengenai kadar TGF- β pada MSCs yang teraktivasi TNF- α *recombinant*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi seorang peneliti untuk melihat dosis TNF- α *recombinant* terhadap kadar TGF- β .