

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mesenchymal Stem Cell dalam dunia medis memiliki peran dan potensi yang dapat dimanfaatkan dalam bidang kedokteran untuk menyembuhkan berbagai penyakit. *Mesenchymal Stem Cell* biasa ditemukan didalam sumsum tulang, jaringan adiposa, usus, paru-paru, hati, plasenta, cairan ketuban, pulpa gigi. Sel-sel yang paling umum digunakan dalam uji klinis sampai saat ini berasal dari sumsum tulang, jaringan adiposa, dan tali pusat (Karantalis and Hare, 2015). MSC merupakan salah satu produk *stem cell* yang dibutuhkan pengembangan strategi agar tidak terjadi suatu kegagalan pada terapi yang akan menimbulkan kerugian pada pasien. Kegagalan dimungkinkan terjadi karena MSC memiliki beberapa keterbatasan dalam aplikasi klinisnya. MSC merupakan sel hidup yang membutuhkan perawatan khusus memerlukan oksigen, membutuhkan makanan setiap harinya seperti protein dan asam amino yang berguna untuk kelangsungan hidupnya. Selain itu, MSC tidak dapat bertahan terlalu lama diluar lingkup hidupnya sehingga menjadi suatu masalah karena kurang optimal dalam pemanfaatannya di dunia medis. Maka dikembangkanlah teknik baru berupa *Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium* memiliki potensi yang dapat dimanfaatkan dalam bidang kedokteran sebagai terapi

penyembuhan luka. MSC-CM memiliki keunggulan dibandingkan dengan *Stem Cell* yaitu penyimpanannya lebih mudah karena bukan merupakan sel hidup, sehingga penyimpanannya dapat dilakukan dalam jangka waktu yang lama asalkan tidak langsung terpapar suhu panas yang tinggi (Pawitan, 2014). *Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium* (MSC-CM) yang menghasilkan beberapa faktor pertumbuhan, sitokin seperti VEGF, bFGF, PDGF, IGF-1, EGF, KGF, MCP-1 molekul-molekul ini dikenal penting dalam penyembuhan luka normal (Chen *et al.*, 2008). MSC-CM yang mengandung kombinasi faktor pertumbuhan dan sitokin seperti VEGF, PDGF, EGF, KGF, bFGF, MCP-1 secara signifikan mempercepat penutupan diameter luka ditandai dengan jumlah fibroblas yang besar pada daerah luka, terjadi kepadatan yang tinggi dari serat kolagen pada daerah luka, pembentukan pembuluh darah baru pada area luka dan mengurangi waktu penutupan luka sehingga menjadi lebih cepat dalam penyembuhan luka (Padeta *et al.*, 2017) Namun sejauh ini, penelitian mengenai pengukuran diameter penutupan luka pada jaringan luka yang diberikan MSC-CM belum banyak diteliti.

Luka merupakan suatu masalah yang perlu ditanggapi dengan serius oleh tenaga medis. Angka kejadian luka menurut etiologinya setiap tahunnya alami peningkatan, menurut MedMarket Diligence sebuah lembaga penelitian kesehatan di Amerika diperoleh data dari berbagai negara bahwa dari tahun 2007 sampai 2009 luka operasi alami peningkatan menjadi 110,3 juta kasus, untuk luka trauma terdapat 1,6 juta peristiwa, luka laserasi terdapat 20,4 juta

peristiwa, luka bakar ada 10,1 juta peristiwa, untuk luka ulkus dikategorikan berdasarkan penyebabnya ulkus karena tekanan 8,5 juta peristiwa, ulkus vena terdapat 12,5 juta peristiwa, ulkus diabetik terdapat 13,5 juta peristiwa, amputasi karena ulkus terdapat 0,2 juta peristiwa, dan kanker kulit seperti karsinoma terdapat 0,6 juta peristiwa, melanoma terdapat 0,1 juta peristiwa, sedangkan komplikasi dari kanker kulit terdapat 0,1 juta peristiwa (Diligence, 2009). Berdasarkan waktu penyembuhan luka dibedakan menjadi dua yaitu luka akut yang serangannya cepat dan waktu penyembuhannya dapat diprediksi sedangkan luka kronis waktu penyembuhan tidak dapat dipastikan dan dikatakan kembali normal secara fisiologi dan struktur anatomi kulit telah kembali utuh (Lazarus *et al.*, 1994). Penyembuhan luka menjadi lebih lama dapat terjadi akibat adanya gangguan pada proses penyembuhannya seperti kegagalan perpindahan fase-fase dari Hemostasis, Inflamasi, Proliferasi, Remodelling menyebabkan penyembuhan luka menjadi tertunda dan menjadikannya luka kronis. Luka kronis lama-lama akan terjadi iskemia, hipoksia dan mudah terjadi infeksi bakteri (Schultz *et al.*, 2011; Willenborg *et al.*, 2010) Luka kronis menyebabkan vaskularisasi terganggu, disregulasi dari komposisi matriks ekstraseluler serta gangguan fungsi fibroblas. Luka kronis menyebabkan penuaan dini dari fibroblas sehingga fibroblas kehilangan kemampuan untuk berproliferasi yang mana proliferasi tersebut berperan besar dalam penyembuhan luka kronis di kulit (Stanley and Osler, 2001). Saat luka masih dalam kondisi akut, *Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium* dapat mencegah terjadinya luka kronik dengan

mensekresikan faktor pertumbuhan dan sitokin dengan cara meningkatkan kemampuan bertahan sel-sel fibroblas dan *Conditioned Medium* juga mempromosikan produksi atau sekresi kolagen, elastin, dan fibronectin dalam upaya penutupan luka (Jeon *et al.*, 2010)

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa MSC-CM meningkatkan penyembuhan luka dengan mempercepat penutupan luka. MSC-CM mengandung molekul bioaktif yang disekresikan seperti mengeluarkan kombinasi faktor pertumbuhan dan sitokin, yang telah terbukti mempercepat penyembuhan luka. Kombinasi faktor pertumbuhan dan sitokin ini berhasil menyebabkan angiogenesis, mengurangi peradangan, dan merangsang migrasi fibroblas dan produksi kolagen (Yew *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Tamama dan Kerpedjieva pada tahun 2012 menunjukkan bahwa pemberian *Mesencymal Stem Cell Conditioned Medium* akan mempromosikan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin termasuk VEGF, bFGF, IL-6, IL-8, dan CXCL1 yang terlibat dalam penyembuhan luka dan regenerasi jaringan (Tamama and Kerpedjieva, 2012). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Padeta *et al* pada tahun 2017 menunjukkan bahwa area luka bakar dimasing-masing punggung tikus kelompok kontrol diobati dengan Bioplacenton, sedangkan untuk kelompok perlakuan diberi MSC-CM secara topikal diobati dengan krim sebanyak dua kali sehari. Diameter luka bakar diukur setiap 5 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSC-CM meningkatkan pemulihan luka bakar kulit

lebih cepat dibandingkan dengan kelompok bioplancementon (Padeta *et al.*, 2017).

Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitian terkait pengaruh pemberian MSC-CM terinduksi serum inflamasi dengan dosis tertentu terhadap diameter pada penyembuhan luka.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh MSC-CM terinduksi serum inflamasi dosis rendah terhadap diameter pada penyembuhan luka?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Untuk membuktikan pengaruh MSC-CM terinduksi serum inflamasi dosis rendah terhadap diameter pada penyembuhan luka eksisi kulit tikus putih jantan galur *Wistar*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui rerata diameter pada penyembuhan luka tikus putih jantan galur *Wistar* tanpa pemberian MSC-CM.
- Untuk mengetahui rerata diameter pada penyembuhan luka tikus putih jantan galur *Wistar* setelah pemberian MSC-CM terinduksi serum inflamasi dosis rendah dengan dosis MSC-CM sebesar 25%.
- Untuk mengetahui rerata diameter pada penyembuhan luka tikus putih jantan galur *Wistar* setelah pemberian MSC-CM terinduksi

serum inflamasi dosis rendah dengan dosis MSC-CM sebesar 50%.

- Untuk mengetahui perbedaan rerata diameter pada penyembuhan luka tikus putih jantan galur *Wistar* setelah pemberian MSC-CM terinduksi serum inflamasi dosis rendah dengan dosis MSC-CM 25%, 50%, dan tanpa pemberian dosis MSC-CM.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran tentang pengaruh MSC-CM terinduksi serum inflamasi dosis rendah terhadap diameter pada penyembuhan luka.
- Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran tentang dosis yang optimal untuk terapi dengan menggunakan MSC-CM terinduksi serum inflamasi dosis rendah terhadap diameter pada penyembuhan luka.

1.4.2 Manfaat Praktis

- Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai MSC-CM terhadap penyembuhan luka.
- Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan masukan bagi praktisi kedokteran untuk penelitian selanjutnya dan kegunaannya dalam hal klinis.