

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Human mesenchymal stem cell merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri (*self-renewal*) dan berubah menjadi bentuk sel lain yang lebih spesifik dan fungsional (*differentiation*). MSC telah banyak digunakan sebagai terapi seperti terapi untuk diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit degeneratif (Zakrzewski *et al.*, 2019). Terapi *stem cell* akan berhasil apabila MSC mampu bertahan hidup (viabilitas) dan mempertahankan sifat multipotent yang dimiliki ketika ditransplantasikan (Panchalingam *et al.*, 2015). Sifat multipotensi *stem cell* dipengaruhi oleh kondisi *niche*. *Niche* merupakan lingkungan mikroseluler di sekitar *stem cell* yang berperan dalam menentukan arah nasib *stem cell* akan berdiferensiasi, memperbaharui diri atau inaktif (Putra, 2019). Oksigen berperan dalam regulasi lingkungan mikroseluler (*niche*) pada *stem cell* embrionik maupun *stem cell* dewasa (Mohyeldin *et al.*, 2010). Kondisi sel kekurangan pasokan O₂ (hipoksia) dapat merangsang *stem cell* untuk melepaskan berbagai sitokin dan *growth factor* yang terlibat dalam proses proliferasi, migrasi, dan angiogenesis. VEGF-A merupakan gen yang berperan dalam proses angiogenesis dan vaskulogenesis pada proses embriogenesis dan dewasa (Bartaula-Brevik *et al.*, 2017). Angiogenesis merupakan mekanisme adaptasi tubuh ketika terjadi hipoksia lokal (Krock *et al.*, 2011). Proses angiogenesis juga membantu dalam menunjang penyembuhan luka (Putra, 2019). Stimulasi

dari proses angiogenik yang tidak mencukupi menjadi salah satu penyebab utama terjadinya iskemik dan luka kronik (Balaji *et al.*, 2014). Namun hingga kini belum banyak dijumpai penelitian terkait pengaruh hipoksia pada hMSC terhadap ekspresi relatif dari VEGF-A.

Presentasi keberhasilan terapi MSC berbagai penyakit memiliki hasil yang berbeda. Presentase keberhasilan terapi MSC pada penyakit sistem saraf (15%), penyakit kardiovaskuler (10%), penyakit sistem imun (6%), penyakit tulang dan kartilago (9%) (Najar *et al.*, 2017). Perbedaan presentase keberhasilan ini dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi O₂ saat proses kultur sebanyak 20% dengan lingkungan mikroseluler (*niche*) yang memiliki konsentrasi O₂ sebanyak 2 - 9% (Haque *et al.*, 2013). Kondisi dengan kadar O₂ yang berlebih terbukti dapat merusak DNA dan mengganggu proses transplantasi MSC. Apabila MSC yang digunakan sebagai terapi tidak aktif dapat menyebabkan meningkatnya angka kematian dan kecacatan (Haque *et al.*, 2013).

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa MSC yang dikultur pada O₂ rendah (1-5%) menunjukkan peningkatan potensi proliferasi dan aktivitas pembentukan koloni yang lebih besar dibandingkan dengan sel yang dikultur dalam kondisi normoksia (20% O₂) (Liu *et al.*, 2017). Penelitian terdahulu menunjukkan rendahnya kadar O₂ memengaruhi kondisi berbagai jenis sel termasuk *stem cell*. Kondisi hipoksia mampu memodulasi sitokin dan *growth factor* yang diproduksi oleh *Mesenchymal stem cell* (Das *et al.*, 2010). *Mesenchymal stem cell* dalam kondisi kekurangan O₂ memiliki gen yang

lebih stabil, ekspresi *chemokine* reseptor meningkat, dan kecepatan tumbuh yang cepat. *Hypoxia inducible factor* (HIF) merupakan gen perantara dalam tereksresinya berbagai gen dalam rangsangan kondisi hipoksia. (Haque *et al.*, 2015). HIF terdiri dari subunit α yang ekspresinya diatur oleh ketersediaan oksigen, dan subunit β yang diekspresikan dalam semua sel (Cuomo *et al.*, 2018). MSC yang dikultur pada kadar O₂ 5% menunjukkan kadar HIF yang signifikan (Ejtehadifar *et al.*, 2015). HIF yang teraktivasi akan mengaktifkan gen target seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis (S. Ramakrishnan *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan Sidharta (2018) menunjukkan sekresi VEGF hampir tidak terdeteksi dalam kondisi normoksia sedangkan sekresi VEGF meningkat saat dikondisikan hipoksia 5%. Berdasarkan penjelasan yang telah disampaikan sebelumnya, maka peneliti ingin melakukan penelitian yaitu pengaruh hipoksia pada *Human mesenchymal stem cell* (hMSC) terhadap ekspresi relatif VEGF-A.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah hipoksia pada *Human mesenchymal stem cell* berpengaruh terhadap ekspresi relatif VEGF-A ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh hipoksia pada *Human mesenchymal stem cell* terhadap ekspresi relatif VEGF-A.

1.3.2. Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui ekspresi relatif VEGF-A pada kadar O₂ 5% selama 24 jam.
- Untuk mengetahui perbedaan ekspresi relatif VEGF-A pada kadar O₂ 5%, dan 20% selama 24 jam.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh hipoksia pada *Human mesenchymal stem cell* terhadap ekspresi relatif VEGF-A.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan sumber informasi dan acuan untuk penelitian secara *in vivo* tentang pengaruh hipoksia pada *Human mesenchymal stem cell* terhadap ekspresi relatif VEGF-A.