

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis kompleks dimana jaringan rusak akan hilang dan digantikan jaringan baru yang dimulai fase inflamasi.<sup>1</sup> Proses inflamasi yang berkepanjangan dapat melisiskan beberapa growth factor termasuk *Platelet Derived Growth Factor*(PDGF), sehingga berdampak pada penyembuhan luka menjadi lebih lama.<sup>2</sup> Secara spesifik PDGF berperan dalam pembentukan kolagen yang menunjang proses penutupan luka.<sup>3</sup> *Mesenchymal stem cell* (MSC) berperan dalam mempercepat penyembuhan luka dengan menekan inflamasi dan mendorong produksi *growth factor* termasuk diantaranya adalah PDGF.<sup>4</sup> Namun disisi lain, kemampuan MSC masih kurang optimal sehingga diperlukan kondisi perlakuan seperti hipoksia untuk meningkatkan kualitasnya. MSC pada kondisi hipoksia mampu meningkatkan produksi growth faktor, sehingga MSC hipoksik diduga dapat menjadi alternative baru dalam mempercepat penyembuhan luka dalam kondisi luka yang lebih berat.<sup>4</sup>

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa setiap tahun lebih dari 300.000 orang meninggal karena cedera kulit, dengan kematian tertinggi di negara-negara Asia Tenggara. Lebih dari 6 juta orang menderita luka di Amerika Serikat.<sup>5,6</sup> Hampir 2% dari anggaran kesehatan di Eropa dibelanjakan untuk mengobati luka.<sup>7</sup> Menurut Indonesian Nurse Association (INNA) 90% luka pada usia dewasa hingga

lansia membutuhkan waktu penyembuhan lebih lama. Rendahnya tingkat penyembuhan luka dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya diakibatkan oleh luasnya area luka yang dapat menyebabkan proses inflamasi berkepanjangan.<sup>8,9</sup>

MSC dapat mempercepat penutupan dan penyembuhan dengan menurunkan pembentukan fibrosis pada jaringan. Kultur MSC dalam lingkungan hipoksia mampu meningkatkan proliferasi MSC, kemampuan hidup sel, *engraftment* dan membantu mempercepat penutupan luka.<sup>10,11</sup> Kadar oksigen yang rendah mampu meningkatkan sintesis dari *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF-1a) sehingga mengaktifkan sejumlah gen yang terlibat dalam angiogenesis dan penyembuhan luka, termasuk PDGF, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3, SDF-1, VEGF dan bFGF.<sup>12</sup> Peran PDGF dan TGF- $\beta$  yang disekresi MSC berfungsi mengaktifkan fibroblas yang disebut dengan *myofibroblast* yang ditandai dengan ekspresi dari  $\alpha$ -SMA. Disamping itu, aktivitas *myofibroblast* juga ditandai dengan peningkatan replikasi dan proliferasi (pergerakan siklus sel) yang menghasilkan komponen matriks ekstraseluler berupa kolagen.<sup>13, 14</sup> Mekanisme anti fibrotik MSC melalui efek parakrin yaitu dengan peningkatan kadar IL-10 dan melalui penghambatan proliferasi dan migrasi fibroblas.<sup>15</sup> MSC bertanggung jawab atas sekresi kolagen tipe III dan pengaturan rasio kolagen tipe III terhadap tipe I yang lebih tinggi sehingga tidak menghasilkan jaringan fibrosis.<sup>16</sup> MSC hipoksia memiliki kemampuan sebagai immunosupresif dimana mampu meningkatkan sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$ 1 yang merupakan sitokin anti-inflamasi kuat

dalam mengendalikan respon inflamasi berlebihan.<sup>17</sup> Secara khusus IL-10 mampu melemahkan sinyal proinflamasi dengan cara menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi terutama IFN- $\gamma$ , IL-2, dan TNF- $\alpha$  terutama dalam tahapan inflamasi penyembuhan luka.<sup>18</sup>

Chang *et al.* melaporkan kelebihan dari MSC hipoksia yaitu mampu mensekresi lebih banyak growth factor.<sup>19</sup> Penelitian yang dilakukan Hamra melaporkan pemberian  $3 \times 10^6$  sel MSC hipoksia mampu mempercepat penyembuhan luka pada tikus model eksisi dengan meningkatkan ekspresi myofibroblas pada jaringan luka.<sup>20</sup> Meskipun peran MSC hipoksia terhadap penyembuhan luka telah diteliti sebelumnya, namun penelitian yang mengkaji pengaruh MSC hipoksia terhadap kadar PDGF dan jumlah kolagen pada luka eksisi belum dilakukan, oleh karena itu penelitian ini akan mengkaji tentang pengaruh pemberian MSC hipoksia pada dosis  $3 \times 10^6$  sel pada tikus galur wistar terhadap kadar PDGF dan densitas kolagen pada hari ke-3, 6, dan 9 setelah perlakuan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan : "Apakah terdapat pengaruh MSC hipoksia terhadap kadar PDGF dan densitas kolagen pada tikus dengan galur wistar luka eksisi?"

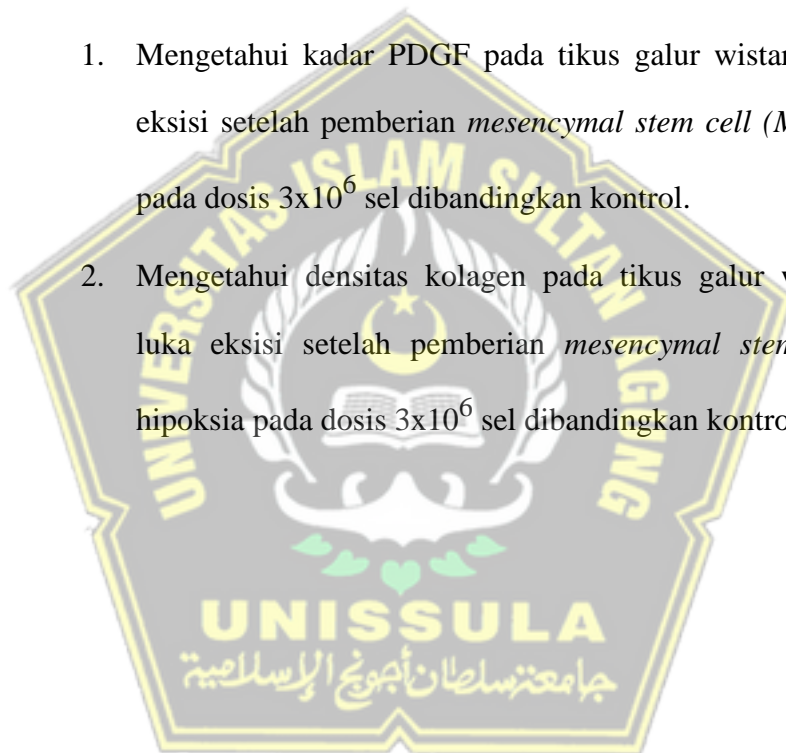
### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian MSC hipoksia terhadap kadar PDGF dan densitas kolagen pada tikus galur wistar dengan luka eksisi.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar PDGF pada tikus galur wistar dengan luka eksisi setelah pemberian *mesencymal stem cell (MSC)* hipoksia pada dosis  $3 \times 10^6$  sel dibandingkan kontrol.
2. Mengetahui densitas kolagen pada tikus galur wistar dengan luka eksisi setelah pemberian *mesencymal stem cell (MSC)* hipoksia pada dosis  $3 \times 10^6$  sel dibandingkan kontrol.



#### 1.4. Originalitas Penelitian

**Tabel 1.1. Originalitas Penelitian**

No	Peneliti, tahun	Judul	Variabel Bebas	Variabel Tergantung	Hasil
1	Hamra, NF 2020 <sup>20</sup>	Pengaruh Hipoksia Terhadap Kecepatan Penutupan Luka Dan Ekspresi A-SMA Pada Fibroblas (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar Yang Dieksisi)	Msc MSC hipoksia dosis 1,5 x10 <sup>6</sup> dan 3 x10 <sup>6</sup>	A-SMA dan kecepatan penutupan Luka	Didapatkan percepatan penutupan diameter luka dan peningkatan ekspresi $\alpha$ -SMA pada fibroblas pada tikus model luka eksisi pada pemberian MSC hipoksia dosis 3x10 <sup>6</sup> sel dibandingkan dosis 1,5x10 <sup>6</sup> sel dan kontrol.
2	Novalia Kuntardjo <i>et al.</i> , 2019 <sup>21</sup>	TNF- $\alpha$ activated MSC-CM topical gel effective increasing PDGF level, fibroblast density, wound healing process compared to subcutaneous injection combination	MSC-CM gel teraktivasi in TNF- $\alpha$ topikal dan kombinasi topikal-injeksi subkutan	PDGF Fibroblas Penutupan luka	Didapatkan peningkatan kadar PDGF dan jumlah fibroblas yang signifikan di hari ke-6 pada MSC-CM gel <i>topical</i> dibandingkan dengan kombinasi <i>topical-injeksi</i> subkutan. Pemberian MSC-CM secara <i>topikal</i> lebih efektif dibanding dengan kombinasi <i>topikal-injeksi</i> subkutan.
3	Bartaula-Breviket <i>al.</i> , 2017 <sup>22</sup>	Secretome of mesenchymal stem cells grown in hypoxia accelerates wound healing and vessel formation in vitro	Mesenchymal stem cell (MSC) in hipoksia	Penutupan luka VEGF-A IL-6 IL-8	<i>Conditioned medium</i> MSC pada kultur prekondisi hipoksia dapat mempercepat penyembuhan luka dan pembentukan pembuluh darah secara <i>in vitro</i> .
4	Textor <i>et al.</i> , 2017 <sup>23</sup>	Allogeneic stem cells alter gene expression and improve healing of distal limb wounds in horses	MSC normoksia	TGF- $\beta$ COX-2 Penutupan luka Epitelisasi Inflamasi Fibrosis	Terapi MSC mempercepat penyembuhan luka ekstremitas distal pada kuda, terutama ketika diterapkan dengan injeksi secara

			Vaskularisasi	langsung ke tepi luka. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terapi MSC hipoksia disbanding normoksia pada penyembuhan luka.
5	Somia et al., 2015 <sup>24</sup>	Evaluation of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Potency on Wound Healing	BM-MSC Penutupan luka VEGF B1 integrin B2 integrin ICAM-1	Pemberian BM-MSC pada tikus luka mempercepat penutupan luka, pada hari ke 12 dengan membentuk reepitelisasi dan regenerasi terjadi sekitar tepi luka.
6	Ohashi et al., 2016 <sup>4</sup>	Stem cells from adipose tissue improve the time of wound healing in rats	<i>Adipose stem cell</i> Fibroblas <i>in vitro</i> Penutupan luka	Pemberian <i>adipose stem cell</i> dengan dosis $3 \times 10^6$ sel/ml meningkatkan waktu penyembuhan luka pada tikus

Penelitian Hamra menunjukkan kecepatan penutupan luka dan peningkatan ekspresi  $\alpha$ -SMA pada fibroblas pada tikus model luka eksisi pada pemberian MSC hipoksia dosis  $3 \times 10^6$  sel dibandingkan dosis  $1,5 \times 10^6$  sel dan kontrol. Penelitian Kuntardjo menggunakan variabel bebas MSC-CM gel secara topikal dan di bandingkan MSC-CM kombinasi topikal-injeksi subkutan, dimana di dapatkan peningkatan kadar PDGF dan jumlah fibroblas yang signifikan pada hari ke 6 pada topikal MSC-CM. Penelitian Textor menggunakan variable bebas MSC hipoksia dan MSC normosia, yang menunjukkan hasil terapi MSC mempercepat penyembuhan luka ekstremitas distal pada kuda dengan injeksi langsung ke tepi luka. Pada penelitian ini mempunyai perbedaan dengan penelitian sebelumnya karena menggunakan satu dosis MSC hipoksia  $3 \times 10^6$  sel, dimana MSC berasal dari

*adult stem cell* yaitu *umbilical cord* tikus galur wistar dengan variabel yang diamati berupa kadar PDGF dan densitas kolagen pada hari ke 3,6 dan 9 setelah perlakuan.

## **1.5. Manfaat penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan ilmu pengetahuan tentang pengaruh MSC hipoksia terhadap kadar PDGF dan densitas kolagen pada tikus galur wistar dengan luka eksisi

### **1.5.2. Manfaat Praktis**

1. Memberikan sumber informasi pada masyarakat tentang pengaruh MSC hipoksia terhadap kadar PDGF dan densitas kolagen pada tikus galur wistar dengan luka eksisi.
2. Penelitian lebih lanjut diharapkan dapat diaplikasikan bagi masyarakat.

