

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

Radiasi sinar ultraviolet B (UVB) merupakan faktor utama penyebab hiperpigmentasi, terhentinya sintesis kolagen dan timbulnya inflamasi pada kulit¹. Hiperpigmentasi yang ditandai dengan pigmen berwarna hitam pada kulit akibat meningkatnya jumlah melanin². Hingga saat ini, pengobatan dengan beberapa agen kimiawi seperti arbutin³, asam azelaic⁴, asam kojic, dan hidrokuinon⁵ merupakan pilihan utama untuk mencegah atau mengobati hiperpigmentasi kulit dan menginduksi sintesis kolagen⁶. Namun, dilaporkan bahwa agen kimia tersebut menimbulkan efek samping yang merugikan seperti genotoksisitas⁷, iritasi kulit⁵, dermatitis kontak⁸, dan kanker kulit⁵. Penelitian terkini membuktikan bahwa sekretom *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) mengandung *soluble molecule* bioaktif seperti *growth factor* dan sitokin anti-inflamasi yang mampu memperbaiki dan menginduksi regenerasi kulit. Namun, peran sekretom terhadap melanin dan kolagen hingga saat ini masih belum jelas.

Sekretom MSC mengandung berbagai komponen yang dilepaskan oleh MSC yang terdiri atas kemokin, faktor pertumbuhan dan sitokin anti inflamasi seperti Interleukin-10 (IL-10) dan *growth factor* yang terdiri dari *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), PDGF (*Platet Derived Growth Factor*), dan Transforming Growth Factor beta (TGF- β)^{9,10}. Beberapa *soluble molecule* yang di sekresikan sekretom termasuk IL-10 dan TGF- β diduga mampu mengendalikan kerusakan kulit akibat radiasi sinar UVB dengan merangsang *fibroblast* menghasilkan

kolagen, menghambat pembentukan ROS^{11,12}, menghambat pembentukan melanin dan menurunkan inflamasi^{13,14}. Keunggulan pemberian sekretom dibanding dengan senyawa lain diantaranya adalah sekretom merupakan bio molekul aktif sehingga tidak memiliki imunogenisitas, tidak menimbulkan efek samping dan ukuran molekulnya yang kecil sangat mudah untuk diabsorpsi menembus barrier kulit menuju dermis.

Penelitian terdahulu melaporkan bahwa hiperpigmentasi akibat paparan sinar UVB diatur oleh gen, protein dan enzim, yaitu tyrosinase, microphthalmia-associated transcription factor (MITF), tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) dan dopachrome tautomerase (TRP-2)^{15,16}. Dalam jalur produksi melanin, tyrosinase bertanggung jawab dalam hidroksilasi L-tyrosine menjadi L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA). L-DOPA selanjutnya dioksidasi menjadi L-DOPAkuinon untuk dibentuk menjadi eumelanin dan pheomelanin¹⁷. Disisi lain, beberapa penelitian juga mengungkapkan bahwa paparan UVB kronis menyebabkan stress oksidatif¹⁸, sehingga mengaktifasi fosforilasi *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), aktivasi jalur ERK, JNK dan p53 yang mempercepat produksi melanin. Aktivasi jalur-jalur tersebut secara signifikan meningkatkan transkripsi MITF yang merupakan kunci aktivasi enzim tyrosinase, TRP-1, dan TRP-2 untuk menginduksi pembentukan melanin. Aktivasi MAPK juga memicu ekspresi *matriks metalloproteinase* (MMPs) yang menyebabkan degradasi matrik ekstraseluler (EMC) seperti kolagen^{19,20}. Lebih lanjut iradiasi sinar UVB menyebabkan upregulasi gen yang berperan pada proses inflamasi, seperti peningkatan reseptor interleukin (IL)-1, IL-6 dan reseptor gamma yang di aktivasi proliferasi

proinflamasi, serta menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α , sehingga menyebabkan peradangan kulit^{21,22}.

Hiperpigmentasi dan menurunnya sintesis kolagen berdasarkan mekanisme tersebut dapat di cegah dan di perbaiki dengan pemberian sekretom yang mengandung IL-10 dan TGF- β . Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa TGF- β mampu menghambat ekspresi MITF melalui penekanan aktivitas protein kinase A sehingga menurunkan produksi protein MITF, tirosinasi, TRP-1 dan TRP-2^{23,24}. Selain itu, TGF- β juga dilaporkan secara signifikan menghambat sintesis melanin dan mengurangi aktivitas tyrosinase. Meskipun penyebab hiperpigmentasi sangat kompleks, faktor inflamasi diketahui berperan dalam patogenesisnya. Studi tertentu mengungkapkan bahwa ekspresi sitokin anti-inflamasi (IL-10) memiliki efek menghambat pigmentasi²⁵. Hal tersebut mendukung hasil penelitian terdahulu bahwa IL-10 dan TGF- β sebagai alat terapeutik baru untuk pengobatan hiperpigmentasi²⁴. Oleh karena itu, memungkinkan adanya potensi sekretom MSC sebagai agen alternatif untuk mencegah hiperpigmentasi dan inflamasi pada kulit akibat paparan sinar UVB. Maka, dalam penelitian ini akan diinvestigasi pengaruh sekretom MSC dalam sediaan gel terhadap aktivitas anti hiperpigmentasi, terutama terhadap kadar IL-10, jumlah melanin, ekspresi tyrosinase dan mekanisme terkait pada kulit tikus model hiperpigmentasi secara *in vivo*.

1.2.Rumusan masalah

Rumusan masalah yang dikemukakan dalam penelitian ini adalah:"Apakah terdapat pengaruh pemberian gel hypMSC-Scr terhadap kadar IL-10, jumlah

melanin, jumlah kolagen dan ekspresi tyrosinase pada kulit tikus model hiperpigmentasi yang diinduksi paparan sinar UVB?”

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian gel hypMSC-Scr terhadap kadar IL-10, jumlah melanin, jumlah kolagen dan ekspresi tyrosinase pada kulit tikus model hiperpigmentasi yang diinduksi paparan sinar UVB.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh peningkatan kadar IL-10 pada kulit tikus model hiperpigmentasi diinduksi paparan sinar UVB setelah pemberian hypMSC-Scr pada dosis (P1) 100 μ l dan (P2) 200 μ l dibandingkan dengan kontrol.
2. Untuk mengetahui pengaruh penurunan jumlah melanin pada kulit tikus model hiperpigmentasi diinduksi paparan sinar UVB setelah pemberian hypMSC-Scr pada dosis (P1) 100 μ l dan (P2) 200 μ l dibandingkan dengan kontrol.
3. Untuk mengetahui pengaruh penurunan jumlah kolagen pada kulit tikus model hiperpigmentasi diinduksi paparan sinar UVB setelah pemberian hypMSC-Scr pada dosis (P1) 100 μ l dan (P2) 200 μ l dibandingkan dengan kontrol.
4. Untuk pengaruh penurunan ekspresi tyrosinase pada kulit tikus model hiperpigmentasi diinduksi paparan sinar UVB setelah pemberian

hypMSC-Scr pada dosis (P1) 100 µl dan (P2) 200 µl dibandingkan dengan kontrol.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian gel hypMSC-Scr dalam dunia kedokteran sebagai agen regeneratif yang berpengaruh terhadap regenerasi/ perbaikan kulit akibat paparan sinar UVB.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat mengungkapkan peran gel hypMSC-Scr dalam regenerasi/ perbaikan kulit dan pencegah hiperpigmentasi yang efektif. Selain itu penelitian ini dapat memberikan sumber informasi pada masyarakat tentang pengaruh gel topikal sekretom terhadap perbaikan/regenerasi kulit. Penelitian lebih lanjut dapat di aplikasikan bagi masyarakat.

1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian (2018-2020)

Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Hasil
Se-Ra Park, Jae-	Stem Cell Sekretom and	In Vitro,	Sekretom
Wan Kim, Hee-	Its Effect on Cellular	Eksperiment	meningkatkan
Sook Jun, Yoo	Mechanisms Relevant	al	kemampuan

Young Roh, Hwa-Yong Lee, In-Sun Hong, 2017	to Wound Healing		proliferasi sel kulit seperti fibroblast, keratinosit, dan epitel vascular, meningkatkan perbaikan kulit
Anny Waloski Robert, Felipe Azevedo Gomes, Michele Patricia Rode, Maira Marques da Silva, Maria Beatriz da Rocha Veleirinho, Marcelo Maraschin, Leila Hayashi, Giordano Wosgrau Calloni, 2019	The skin regeneration potential of a pro- angiogenic sekretom from human skin- derived multipotent stromal cells	In Vivo, Eksperiment al, topikal	Hidrogel poli alcohol mengandung sekretom meningkatkan angiogenesis

Marie-Jeanne Pierrat, Veronique Marsaud, Alain MaUVBiel, and Delphine Javelud, 2012	Expression of Microphthalmia-associated Transcription Factor (MITF), Which Is Critical for Melanoma Progression, Is Inhibited by Both Transcription Factor GLI2 and Transforming Growth Factor- β	In Vitro, Eksperiment al,	TGF- β menghambat ekspresi MITF, menghambat perkembangan melanoma
Sudha Balasubramanian, Chara Thej, Ankita Wavekar, Priyanka Swamynathan, Pawan K Gupta, Raviraja N Seetharam, Anish S Majumdar, 2017	Evaluation of the Secretome Profile and Functional Characteristics of Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells-Derived Conditioned Medium Suggest Potential for Skin Rejuvenation	In Vitro, eksperiment al	<i>Conditional medium</i> MSC/ sekretom menghambat aktivasi Extra Cellular Matrix (ECM)/MMP sehingga terjadi sintesis kolagen.

Natalia	Secretome of	In vitro	Secreptom MSC
Basalova,	Mesenchymal Stromal	Eksperiment	mencegah
Georgiy	Cells Prevents	al,	diferensiasi
eSagaradze,	Myofibroblasts		miofibroblas dan
nMikhail	Differentiation by		pembentukan
eAbartskiy,	Transferring Fibrosis-		ECM yang dapat
lEvgeniy	Associated microRNAs		menyebabkan
iEvtushenko,	within Extracellular		turunnya produksi
tNatalia Kalinina,	Vesicles		kolagen.
i2019			
aVivi	Hypoxia enhances self-	In Vitro,	Hipoksia MSC
nYustianingsih,	renewal properties and	Eksprimenta	meningkatkan
Titiek	markers of	l	proliferasi dan
sSumarawati,	mesenchymal stem cells		stemness MSC,
uAgung Putra,			serta sitokin lebih
d2019			optimal.

h

a

et al., 2017 menggunakan *Conditional medium* MSC tanpa filtrasi untuk untuk meningkatkan sintesis kolagen²⁵. Penelitian basalova *et al.*, 2017 menggunakan secreptom MSC untuk mencegah diferensiasi miofibroblas dan pembentukan ECM sehingga menginduksi pembentuka kolagen pada sel fibroblast secara in vitro. Penelitian yustianingsih *et al.*, 2019 mengungkapkan kondisi hipoksia MSCs meningkatkan produksi sitokin yang di sekresikan MSCs. Penelitian

Robert *et al.*, 2019 menggunakan *hydrogel poli alcohol* yang mengandung sekretom untuk meningkatkan angiogenesis. Penelitian ini berbeda dengan penelitian lain karena dengan menggunakan sekretom hipoksik MSCs yang di filtrasi dengan *tangential flow filtration* (TFF) sehingga diperoleh sekretom dengan ukuran dan kandungan tertentu, pada penelitian ini pemberian sekretom di berikan secara topikal dalam bentuk sediaan gel, dibandingkan pada kontrol dengan mengukur jumlah melanin, kolagen, kadar *tyrosinase* dan kadar IL-10.

