

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sel darah yang matang memiliki rentang hidup yang terbatas serta memerlukan regenerasi sepanjang hidup. Sel-sel darah tersebut diproduksi oleh proliferasi dan diferensiasi yang berasal dari *pluripotent hematopoietic stem cell* (HSC), dimana sel tersebut memiliki kemampuan untuk memperbarui diri atau *self-renewing* (Wognum et al, 2015). Lebih dari 25.000 transplantasi *hematopoietic stem cell* ( HSCTs ) dilakukan setiap tahun untuk pengobatan limfoma, leukemia, penyakit *immunodeficiency*, hemoglobinopati, *myelodysplastic* dan sindrom *myeloproliferative* (Hatzimichael et al, 2010). Diferensiasi dan proliferasi *hematopoietik stem cell* diatur oleh interaksi stroma dengan sel-terikat sitokin salah satunya yaitu *Tumor Nekrosis Factor- $\alpha$*  (*TNF- $\alpha$* )(Hatzimichael et al, 2010). Mediator ini akan menciptakan suatu kondisi *homing* dan mengaktifkan *stem cell* (Kang, 2012). Ketika *stem cell* telah diaktifkan maka muncul beberapa sel salah satunya adalah *fibroblast-like cell* yang memiliki morfologi mirip dengan sel fibroblast pada jaringan (Effendi, 2009).

Dekade ini, banyaknya penyakit yang sulit disembuhkan menyebabkan penelitian terkait *stem cell* semakin meningkat (Marr, 2010). Dari hal tersebut, telah banyak penelitian yang dilakukan oleh para ahli dalam penggunaan *stem cell* untuk mengobati penyakit-penyakit atau kelainan-kelainan yang tak mungkin lagi untuk diobati dengan obat-obatan atau

tindakan operatif, khususnya penyakit degeneratif maupun kelainan lainnya seperti trauma, keganasan dan sebagainya. Selain itu *stem cell* juga digunakan dalam penelitian-penelitian guna mencari obat-obat baru pada tingkat laboratorium maupun untuk mempelajari patogenesis penyakit (Jusuf, 2008). Seiring dengan fungsi *stem cell* sebagai terapi penyembuhan, maka dibutuhkan strategi agar tidak terjadi kegagalan pada terapi dengan HSC yang menimbulkan kerugian pada pasien. Kegagalan dimungkinkan terjadi karena HSC yang tidak teraktivasi oleh TNF- $\alpha$  akan menyebabkan mediator-mediator penyembuhan jaringan tidak dapat dibentuk oleh *stem cell* khususnya HSC (Kang,2012).

Jaringan yang mengalami luka akan mengeluarkan mediator-mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan SDF-1 $\alpha$ . Mediator-mediator ini akan menciptakan suatu kondisi *homing* dan mengaktifkan *stem cell* (Kang,2012). TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi kuat dalam regulasi peradangan dan imunitas. Fungsi tersebut terjadi dengan keterlibatan reseptor spesifik permukaan sel (TNFRs). Terdapat 2 jenis reseptor TNF- $\alpha$  yaitu 55 kDa TNFR1 atau TNFRSF1A dan 75 kDa TNFR2 atau TNFRSF1B. Kedua reseptor tersebut dimiliki oleh sel yang berbeda. TNFR1 terdapat dalam sebagian besar jenis sel, sedangkan TNFR2 terdapat pada sel-sel imunitas dan endotel (Aggarwal, 2003). TNF- $\alpha$  signaling yang telah terpicu dapat mengatur aspek hematopoiesis dewasa (Mizeahi dan Askenasy 2014). Signaling tersebut menginduksi dan mengaktifkan faktor transkripsi *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) (Ahn dan Aggarwal, 2005; Brown et al,

2008).TNFR2 adalah activator yang lebih berperan banyak dalam mengaktifkan NF-kB (Ahn dan Aggarwal, 2005; Faustman dan Davis, 2010). NF-kB yang telah aktif berperan dalam mengatur transkripsi gen yang terlibat dalam pengaktifan *hematopoietic stem cell* (Stein dan Baldwin, 2013).*Stem cell* yang telah teraktivasi kemudian berdiferensiasi membentuk *fibroblast-like cell* yang merupakan salah satu ciri bahwa *stem cell* mulai berfungsi (Effendi, 2009).

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pemberian faktor pertumbuhan(*growth factor*) ke dalam medium menunjukkan adanya peningkatan proliferasi serta menjaga sifat pluripotent dari *stem cell* (Effendi, 2009).Penelitian lain dengan menggunakan *mesenchymal stem cell* mengungkapkan bahwa pemberian TNF- $\alpha$  dengan dosis lebih dari 200ng/ml mengakibatkan terjadinya apoptosis pada sel (Jiang et al, 2008).Akan tetapi, penelitian mengenai peningkatan jumlah *fibroblast-like cell* pada *stemcell* khususnya HSCdengan diinduksi TNF- $\alpha$  masih jarang ditemukan.Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitan terkait pengaruh pemberian TNF- $\alpha$  dengan *high dose* pada HSC terhadap jumlah *fibroblast-like cell*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: “Adakah pengaruh TNF- $\alpha$  *high dose* terhadap jumlah *fibroblast-like cell* hematopoietic stem cell ?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh TNF- $\alpha$  *high dose* terhadap jumlah *fibroblast-like cell* HSC

### **1.3.2 Tujuan khusus**

- Untuk mengetahui pengaruh TNF- $\alpha$  *high dose* yaitu 250 ng/ml, 200 ng/ml, 150 ng/ml pada HSC terhadap jumlah *fibroblast-like cell* dibanding dengan control
- Untuk mengetahui beda pemberian TNF- $\alpha$  antar tiap kelompok

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Pengembangan ilmu**

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan tambahan kajian dan pengembangan ilmu pengetahuan
- Hasil penelitian diharapkan juga dapat digunakan sebagai landasan penelitian berikutnya

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan masukan bagi praktisi kedokteran.

