

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sel darah matang memiliki rentang hidup yang terbatas dan harus terus diganti sepanjang hidup. Sel-sel darah tersebut diproduksi oleh proliferasi dan diferensiasi dari *Hematopoietic Stem Cell* (HSC) yang juga memiliki kemampuan untuk *self-renewing* atau pembaharuan diri sendiri (Wognum et al, 2015). *Hematopoietic stem cell* merupakan salah satu jenis *stem cell* yang bertugas memproduksi miliaran sel darah baru setiap hari, terdapat di dalam darah maupun sumsum tulang dan mampu membentuk berbagai macam sel darah, seperti : eritrosit, leukosit, trombosit, dan lainnya (Bongso et al, 2005). Proliferasi dan diferensiasi dari *hematopoietic stem cell* di pengaruhi oleh Tumor Nekrosis Factor- α (TNF- α) (Kang, 2012). TNF- α memiliki peran ganda, apabila di berikan dalam kadar yang tepat dapat memberikan perlindungan dan penyembuhan, namun pada kadar berlebihan akan menyebabkan kerusakan pada jaringan (Plebanski, 2002). Beberapa penelitian membuktikan pemberian TNF- α *low dose* dapat mengaktifkan *Nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) yaitu faktor yang mengatur transkripsi gen dalam pengaktifan *hematopoietic stem cell* (Stein dan Baldwin, 2013). Ketika *hematopietic stem cell* aktif maka akan muncul *fibroblast-like cell*, menandakan bahwa *hematopoietic stem cell* berfungsi (Effendi, 2009). Tetapi untuk penelitian mengenai peningkatan jumlah

fibroblast-like cell hematopoietic stem cell yang diinduksi dengan TNF- α *low dose* hingga saat ini jarang ditemukan.

Hematopoietic stem cell mempunyai potensi yang dapat dimanfaatkan dalam bidang kedokteran untuk terapi penyakit-penyakit yang terbilang susah disembuhkan. Setiap tahunnya, lebih dari 25.000 HSCTs (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) dilakukan untuk pengobatan limfoma, leukemia, penyakit *immunodeficiency*, hemoglobinopati, myelodysplastic dan sindrom myeloproliferative. Seiring dengan fungsi *hematopoietic stem cell* sebagai terapi penyembuhan, maka dibutuhkan strategi agar tidak terjadi kegagalan pada terapi dengan HSC sehingga dapat menimbulkan kerugian ketidak sembuhan penyakit pasien sampai berujung pada kematian. Kegagalan dimungkinkan terjadi karena HSC yang tidak teraktivasi oleh TNF- α akan menyebabkan mediator-mediator penyembuhan jaringan tidak dapat dibentuk oleh HSC (Kang,2012 ; Hatzimichael et al, 2010).

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi kuat yang memainkan peran penting dalam regulasi peradangan dan imunitas yang dibentuk oleh 212 asam amino yang diatur pada homotrimers yang stabil dengan berat molekul 51 kDal (Gonzalez et al, 2008). TNF- α memberikan fungsinya melalui dua reseptor spesifik permukaan sel (TNFRs), yaitu 55 kDa TNFR1 (juga dikenal sebagai TNFRSF1A) dan 75 kDa TNFR2 (juga dikenal sebagai TNFRSF1B) (Mizrahi dan Askenasy 2014). Pada penelitian sebelumnya, TNF- α dapat mengaktifkan *Nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) yang

merupakan faktor transkripsi (Ahn dan Aggarwal, 2005; Brown et al, 2008). NF- κ B mengatur transkripsi gen yang terlibat dalam pengaktifan *hematopoietic stem cell* (Stein dan Baldwin, 2013). Aktifnya *hematopoietic stem cell* ditandai dengan munculnya *fibroblast-like cell* (Effendi, 2009).

Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitian terkait pengaruh pemberian TNF- α *low dose* pada HSC terhadap jumlah *fibroblast-like cell hematopoietic stem cell* perlu dilakukan.

1.2. Rumusan Masalah

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

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh perbedaan pemberian TNF- α *low dose* terhadap *fibroblast-like cell hematopoietic stem cell*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh TNF- α dengan dosis 100 ng/ml, 50 ng/ml dan 25 ng/ml pada *hematopoietic stem cell* terhadap jumlah *fibroblast-like cell hematopoieic stem cell* dibanding dengan kontrol
2. Untuk mengetahui beda pemberian TNF- α antar tiap kelompok

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan tambahan kajian dan pengembangan ilmu pengetahuan.

1.4.2 Manfaat Praktis

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

