

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Mesenchymal Stem Cell* (MSC) merupakan salah satu sel punca yang dapat digunakan untuk menekan inflamasi dan menggantikan jaringan yang rusak karena memiliki sifat imunomodulator. Selain itu, MSC memiliki kemampuan yang baik dalam memodulasi respon inflamasi, mempercepat *remodeling* dan meningkatkan migrasi fibroblas dan keratinosit dalam mempercepat proses penutupan luka (1). Hasil penelitian Xie *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa MSC memiliki kemampuan untuk mendorong penyembuhan luka tanpa bekas luka dan menghambat fibrosis jaringan pada kulit (2).

MSC diketahui menghasilkan sekresi dalam bentuk sekretom yang dihasilkan dari media tempat tumbuh MSC yang belum berdiferensiasi. Sekretom turunan *stem cell* mengandung sitokin dan *growth factor* dalam bentuk molekul yang terlarut dan dapat memperbaiki jaringan dalam berbagai kondisi (3). Sekretom yang berasal dari jaringan adiposa manusia diketahui memiliki *growth factor* yang berperan penting dalam perbaikan luka, mengurangi kerutan dan meningkatkan penyembuhan luka (4). Selain itu, sekretom MSC yang berasal dari jaringan adiposa telah terbukti melindungi fibroblas dermal dari apoptosis yang dimediasi stres oksidatif dan mempercepat penutupan luka dengan efek stimulasi pada migrasi fibroblas dalam model *in vitro*. Penelitian Wulandari (2023) menunjukkan pemberian film sekretom MSC memberikan efek percepatan penyembuhan luka bakar pada kulit tikus jantan (5). Kemudian pada penelitian Ahangar *et al.*, (2020) menemukan bahwa luka eksisi tikus yang diobati secara topikal dengan sekretom MSC jaringan adiposa menunjukkan percepatan penutupan luka dan re-epitelisasi yang lebih cepat (6).

Penelitian Pradifta *et al.*, (2021) menunjukkan hasil positif terdapat kandungan protein yang diprediksi sebagai faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh MSC jaringan adiposa menggunakan SDS-PAGE terdeteksi pada ukuran 38 kDa – 98 kDa yang terdiri dari VEGF pada 45 kDa, EGF pada 55 kDa, dan TGF- $\beta$  pada 75 kDa (3). Beberapa molekul yang disekresikan oleh sekretom MSC yang berasal dari jaringan adiposa yaitu *growth factor* (EGF, FGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1,

TGF- $\beta$ 2), sitokin (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-8, IL-12) dan kemokin (CCL5, MCP-1, Eotaxin, IP-10) (4) (7) (8).

Salah satu molekul yang disekresikan sekretom MSC yaitu sitokin IL-10 dan *growth factor* FGF-2. IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang dapat menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi. Selain itu IL-10 telah terbukti mengatur sitokin fibrogenik seperti TGF- $\beta$  yang berperan dalam mengatur aktivitas regulasi *remodeling* jaringan (9). IL-10 meningkatkan penyembuhan luka dan mengurangi pembentukan bekas luka dengan menghambat reaksi inflamasi yaitu menghambat sintesis IL-6 dan IL-8, mengatur matriks ekstraseluler, meningkatkan aktivitas fibroblas, dan meningkatkan regenerasi kulit. Hal ini menunjukkan bahwa IL-10 dapat menghambat pembentukan bekas luka dengan mengatur respon inflamasi dan respon imun (2). FGF-2 memiliki sifat mitogenik dan mempercepat pembelahan dan proliferasi sel endotel, fibroblast kulit dan keratinosit yang dapat mempengaruhi migrasi sel selama penyembuhan luka, sehingga meningkatkan pembentukan pembuluh darah dan epitel baru. Efek angiogenik dan mitogenik dari FGF-2 secara signifikan merangsang periode proliferasi penyembuhan luka dan menginduksi apoptosis fibroblas dan miofibroblas pada luka, sehingga mengurangi pembentukan jaringan parut selama penyembuhan (10).

Komposisi dan kuantitas sekretom turunan MSC dapat diatur dengan melakukan *pretreatment* terhadap MSC saat kultur untuk menghasilkan sekretom dengan potensi regeneratif yang lebih baik. Salah satu metoda yang dapat dilakukan dalam *pretreatment* MSC yaitu dengan menginduksikan agen farmakologis atau kimiawi untuk meningkatkan efek imunomodulator MSC (11). Penelitian Santos *et al.*, (2017) menemukan bahwa penginduksian L-glutamine dan Lipoolisakarida (LPS) pada MSC dari sumsum tulang belakang tikus saat kultur, meningkatkan proliferasi MSC dan memodulasi respons imun dengan menurunkan kadar sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$  dan IL-6), dan meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi IL-10 dan TGF- $\beta$ . Pada konsentrasi 10 mM L-glutamine dan 1,25  $\mu$ g/mL LPS dapat meningkatkan konsentrasi IL-10 sebanyak 6 kali dari sekresi IL-10 awal yaitu  $\pm$  2 pg/mL. L-Glutamine merupakan asam amino nonesensial yang berperan dalam berbagai jalur seluler dan proses metabolisme dan mampu bertindak dalam modulasi respons imun. Selain itu, MSC dikenal dengan kemampuannya dalam

memodulasi respon imun melalui kontak sel-sel, efek parakrin, dan dengan sekresi faktor faktor terlarutnya seperti sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan (12).

Berdasarkan pemaparan diatas dapat dilihat bahwa penginduksian L-glutamine dan Lipopolisakarida pada kultur MSC memiliki potensi untuk membantu sekretom menghasilkan lebih banyak sitokin anti-inflamasi dan faktor pertumbuhan yang dapat bermanfaat untuk membantu proses penyembuhan luka melalui penekanan produksi sitokin proinflamasi, serta mendorong perbaikan dan regenerasi jaringan. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk mengamati kandungan sitokin anti-inflamasi Interleukin-10 dan *growth factor* FGF-2 pada sekretom *mesenchymal stem cell* jaringan adiposa yang diinduksi dengan 10 mM L-glutamine dan 1,25 µg/mL Lipopolisakarida (LPS).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Apakah penambahan L-Glutamine dan Lipopolisakarida pada kultur MSC memiliki pengaruh terhadap sekresi IL-10 dan FGF-2 pada sekretom MSC?
2. Berapakah konsentrasi IL-10 dan FGF-2 pada sekretom MSC dengan penambahan L-Glutamine, Lipopolisakarida, dan kombinasi L-Glutamine Lipopolisakarida?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh penambahan L-Glutamine dan Lipopolisakarida terhadap sekresi IL-10 dan FGF-2 pada sekretom MSC.
2. Mengetahui konsentrasi IL-10 dan FGF-2 pada sekretom MSC dengan penambahan L-Glutamine, Lipopolisakarida, dan kombinasi L-Glutamine Lipopolisakarida.