

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) mempengaruhi sekitar 250 juta orang diseluruh dunia dan menyebabkan kecacatan terutama pada populasi yang lebih tua (Palama *et al.*, 2020). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) (2015), prevalensi OA secara global adalah 9,6% pada pria di atas usia 60 tahun dan 18% pada wanita. Di Indonesia, dari total penduduk 255 juta jiwa di Indonesia, prevalensi OA telah mencapai 15,5% ($\pm$ 39 juta) untuk pria dan 12,7% ($\pm$ 32 juta) untuk wanita (Soetjahjo *et al.*, 2022). Operasi penggantian lutut dapat menggantikan kerusakan sendi lutut yang menua pada OA, tetapi sebanyak 20% pasien menderita nyeri dan masalah lain setelah operasi. Oleh karena hal tersebut, terapi berbasis sel seperti *Mesenchymal stem cells* (MSCs) telah muncul sebagai pilihan terapi biologis yang menjanjikan (Song *et al.*, 2020).

Mesenchymal stem cells (MSCs) merupakan sel dengan kapasitas *selfrenewal* yang tinggi dan mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel. MSCs yang diperoleh dari membran sinovial pasien OA terbukti mampu berdiferensiasi menjadi sel osteosit, kondrosit, dan adiposit. Kemampuan MSCs yang dapat berproliferasi dan memperbaiki diri ini menjadi keuntungan untuk digunakan sebagai terapi berbasis stem cell, khususnya pada OA (Marlina *et al.*, 2020, Rahmadian *et al.*, 2021).

MSCs mensekresikan sejumlah protein yang terkumpul dalam medium MSCs sehingga disebut dengan *conditioned medium-mesenchymal stem cells* (CM-MSCs) atau sekretom MSCs. Berdasarkan uji identifikasi protein pada sekretom

MSCs didapatkan hasil yang menunjukkan positif adanya kandungan protein yang diprediksi sebagai faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh MSCs (Pradifta *et al.*, 2021). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sekretom MSCs memiliki efek terapeutik yang potensial terutama pada bidang kecantikan dan kesehatan, seperti untuk *antiaging* (Marlina *et al.*, 2023), penumbuh rambut (Novita *et al.*, 2023), luka bakar (Wulandari *et al.*, 2023) dan OA (Marlina *et al.*, 2021).

Sekretom MSCs memiliki beberapa keunggulan dibandingkan MSCs itu sendiri, seperti imunogenitas yang rendah, memiliki efek antiinflamasi dan non tumorigenesis, mudah disimpan dan lebih mudah mencapai jaringan target (Arrigoni *et al.*, 2020). Sekretom MSCs juga dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan krim sehingga lebih mudah dalam pengaplikasian (Marlina *et al.*, 2023). Hal ini membuat krim sekretom MSCs lebih efektif dan efisien dalam pengobatan OA.

Salah satu sitokin antiinflamasi yang disekresikan oleh MSCs adalah interleukin-4 (IL-4). IL-4 memiliki potensi molekuler yaitu berperan penting dalam menurunkan reaksi peradangan dan membantu proses perbaikan jaringan tubuh. Pada penyakit OA, IL-4 dapat melindungi tulang rawan selama radang sendi dengan menghambat ekspresi bentuk *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan *nitric oxide* (NO) dan kemudian menekan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β) (3). IL-4 juga berperan dalam mempolarisasi makrofag M1 proinflamasi menjadi fenotip M2 regeneratif jaringan, yang meningkatkan diferensiasi dan fungsi MSCs (Ueno *et al.*, 2020, Von Kaeppler *et al.*, 2021).

Namun, MSCs mensekresikan IL-4 dalam jumlah yang sangat sedikit. Melihat pentingnya peran IL-4 pada proses penyembuhan penyakit OA, maka

diperlukan strategi dalam meningkatkan kadar IL-4 pada sekretom MSCs. Penelitian untuk meningkatkan ekspresi IL-4 pada MSCs sudah pernah dilakukan yaitu dengan metode modifikasi genetik. Hal ini dilakukan agar MSCs terus mensekresikan IL-4 dan terbukti berperan penting pada proses penyembuhan OA (Song *et al.*, 2020, Ueno *et al.*, 2020). Namun, metode tersebut relatif rumit dan mahal. Oleh karena itu, diperlukan strategi dalam meningkatkan kadar IL-4 pada sekretom MSCs yang lebih efisien, yaitu dengan induksi Chlorzoxazone (CZ).

CZ merupakan molekul obat yang telah diakui *Food and Drug Administration* (FDA-*approved*) dan saat ini banyak digunakan untuk relaksasi otot. CZ mampu menginduksi MSC menjadi MSC2 yang bersifat antiinflamasi, mendorong kemampuan immunosupresif MSC dan menghambat fosforilasi faktor transkripsional forkhead box O3 (FOXO3), sehingga meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi IL-4, kemokin dan enzim indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) (Deng *et al.*, 2020). Induksi MSCs dengan CZ dapat menjadikan MSCs mensekresikan IL-4 lebih banyak, sehingga kadar IL-4 pada sekretom MSCs menjadi lebih tinggi. Hal ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan keefektifitasan krim sekretom MSCs terutama pada OA.

MSCs bisa diisolasi dari berbagai sumber jaringan dewasa di dalam tubuh, namun MSCs yang diisolasi dari sumber yang berbeda memiliki fungsi dan karakteristik yang berbeda, sehingga memiliki efek terapeutik yang berbeda pula. (Zhou *et al.*, 2022). Jaringan adiposa merupakan salah satu sumber yang sering digunakan untuk mendapatkan MSCs. Keuntungan menggunakan jaringan adiposa sebagai sumber MSCs adalah kelimpahannya yang bisa didapatkan dari berbagai bagian tubuh manusia. MSCs jaringan adiposa dapat diisolasi dalam jumlah besar

dengan menggunakan prosedur yang relatif sederhana. Beberapa penelitian juga mengatakan bahwa efek immunosupresif MSCs jaringan adiposa lebih kuat (Sotjahjo dan Utomo, 2022). Saat ini, MSCs jaringan adiposa merupakan sumber yang sering digunakan untuk menginduksi MSC menjadi tipe MSC2 antiinflamasi (Zhou *et al.*, 2022).

Menurut Rosochowicz *et al.* (2023) MSCs yang berasal dari jaringan adiposa mensekresi kolagen I, II dan III lebih tinggi dibandingkan dari sumber lainnya. MSCs jaringan adiposa juga mengeluarkan faktor proangiogenik dalam jumlah yang lebih tinggi, termasuk VEGF, faktor pertumbuhan hepatosit (HGF), faktor pertumbuhan fibroblast (FBF), faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF) dan angiopoietin-1 (Ang-1) dan angiopoietin-2.

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis melakukan penelitian dengan judul **“Overekspresi IL-4 pada *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dengan induksi Chlorzoxazone dan Uji Stabilitas IL-4 pada Sediaan Krim Sekretom MSCs”**

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan Chlorzoxazone (CZ) dengan konsentrasi berbeda pada *mesenchymal stem cells* (MSCs) terhadap kadar IL-4 pada sekretom MSCs?
2. Bagaimana stabilitasi IL-4 pada sediaan krim sekretom *mesenchymal stem cells* (MSCs)?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh penambahan Chlorzoxazone (CZ) dengan konsentrasi berbeda pada *mesenchymal stem cells* (MSCs) terhadap kadar IL-4 pada sekretom MSCs.
2. Mengetahui stabilitasi IL-4 pada sediaan krim sekretom *mesenchymal stem cells* (MSCs).

D. Hipotesis Penelitian

Overekspresi IL-4 pada *mesenchymal stem cells* (MSCs) yang diinduksi dengan Chlorzoxazone (CZ) dapat meningkatkan kadar IL-4 pada sekretom MSCs.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai overekspresi IL-4 pada *mesenchymal stem cells* (MSCs) dengan penambahan Chlorzoxazone (CZ) dan stabilitasi IL-4 pada sediaan krim sekretom *mesenchymal stem cells* (MSCs). Penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan dalam pengembangan penelitian lebih lanjut.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam meningkatkan efektifitas dari sediaan krim sekretom MSCs. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi informasi dan masukan kepada praktisi kesehatan lainnya sebagai alternatif terapi osteoarthritis dengan menggunakan sediaan krim sekretom *mesenchymal stem cells* (MSCs).