

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menua merupakan proses alamiah yang berlangsung terus-menerus sejak awal kehidupan dan ditandai dengan penurunan bertahap pada kemampuan fisik, psikologis, dan sosial akibat berkurangnya kemampuan jaringan tubuh untuk memperbaiki diri serta mempertahankan fungsi normalnya, sehingga individu menjadi lebih rentan terhadap gangguan kesehatan dan perubahan lingkungan. Laju serta dampak proses menua sangat bervariasi antar individu dan tidak selalu sejalan dengan usia kronologis, karena dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, serta gaya hidup, sehingga perubahan yang terjadi dapat mempengaruhi kapasitas fungsional dan adaptasi dalam kehidupan sehari-hari tanpa menghilangkan potensi untuk tetap aktif dan produktif di masyarakat.

Pada tahun 2020, populasi usia 60 tahun melebihi populasi usia 5 tahun. Diantara tahun 2015 hingga 2050 populasi usia 60 tahun akan mengalami kenaikan dua kali lipat dari 12% menjadi 22%. Pada tahun 2050 diperkirakan 80% populasi usia lanjut terdapat pada negara pendapatan menengah dan kebawah. Dengan memiliki kehidupan yang lebih panjang maka seseorang memiliki kesempatan juga untuk dapat tetap beraktifitas, seperti kesempatan pendidikan, pekerjaan dan bersosialisasi. Akan tetapi semua kesempatan tersebut sangat tergantung pada satu faktor, yaitu kesehatan. Apabila perubahan proporsi usia lanjut ini dimiliki oleh masyarakat yang kesehatannya rendah, maka implikasinya akan sangat buruk (WHO, 2021).

Pencegahan dan pengobatan pada penuaan telah menjadi perhatian khusus dunia. *United Nations* (UN) telah mendeklarasikan “*Decade of Healthy Aging 2020-2030*” dengan tujuan agar terdapat kolaborasi antara pemerintah, masyarakat umum, sektor swasta, profesional dan akademisi bersama-sama meningkatkan kualitas hidup lanjut usia (lansia). Capaian dari “*Decade of Healthy Aging 2020-*

2030” salah satunya adalah seseorang berhak hidup lebih lama, dengan tetap menjamin tingkat kesehatan, sosial dan ekonomi yang baik (WHO, 2021).

Proses penuaan pada tingkat seluler disebabkan faktor ekstrinsik dan intrinsik. Faktor ekstrinsik penuaan dapat diakibatkan oleh polusi dan gaya hidup tidak sehat. Sedangkan faktor intrinsik dapat disebabkan hormonal, radikal bebas, ketidakstabilan genetik dan terbentuknya sel senesen. Selama proses perkembangan manusia, sel senesen tersebut jumlahnya masih sedikit dibanding jumlah sel yang masih sehat, sehingga proses fisiologis tubuh manusia masih berfungsi dengan baik. Pada ambang batas tertentu maka jumlah sel senesen akan lebih dominan, maka akan timbul penyakit-penyakit yang diakibatkan oleh proses penuaan ini (Flint and Tadi, 2023).

Sekretom merupakan semua molekul organik dan anorganik yang disekresikan sebuah sel ke ruang ekstraseluler. Molekul-molekul tersebut diantaranya adalah *growth factors*, asam nukleat bebas, lipid, vesikel ekstraseluler, enzim, sitokin, kemokin, interferon, faktor pertumbuhan *colony-stimulating factors* (CSFs) dan *tumor necrosis factors* (TNFs). Sekretom fibroblas yang kaya akan berbagai jenis protein, materi genetik, *growth factor* dan enzim diharapkan dapat meningkatkan respon seluler dalam proses regenerasi. Penggunaan sekretom untuk pengobatan regeneratif mengalami peningkatan yang sangat pesat karena sekretom merupakan terapi bebas sel sehingga terhindar dari kompatibilitas kekebalan tubuh, tumorigenisitas dan transmisi infeksi. Selain itu sekretom dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama dan dapat diproduksi massal (Vizoso et al., 2017).

Untuk pertumbuhan sel membutuhkan faktor pertumbuhan, salah satunya adalah *Keratinocyte Growth Factor* (KGF). KGF merupakan bagian dari *Fibroblast Growth Factor Family* (FGF-7) yang memiliki potensi aktifitas mitogenesis. Transkripsi protein KGF terlihat pada hampir semua sel mesenkim dan sel stromal khususnya sel fibroblas dermis, namun sel epitel tidak dapat memproduksi KGF. Sel epitel hanya memiliki reseptor KGF, oleh karena itu pertumbuhan dan diferensiasi sel epitel salah satunya merupakan akibat induksi parakrin dari KGF yang dihasilkan oleh sel fibroblas. KGF akan berikatan dengan reseptor di sel epitel yaitu *tyrosine kinase receptor* (FGFR2-IIIb/KGFR), yang akan menginduksi jalur

kaskade *Ras-mitogen-activated protein kinase* (Ras/MAPK) dan *phosphoinositide 3-kinase-Akt* (PI3K/AKT) (Amidzadeh *et al.*, 2022).

Mitogen-activated protein (MAP) kinase adalah jenis protein kinase yang memiliki peran sentral transduksi sinyal pada sel eukariotik dan merupakan jalur utama untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel. Salah satu bentuk dari MAP kinase adalah *extracellular signal-regulated kinase* (ERK). Kerja ERK dimediasi oleh 2 jenis protein kinase, yang pertama adalah RAS yang akan mengaktifkan *Raf protein-serine/threonine kinase* sehingga terjadi fosforilasi dan aktivasi protein kinase kedua yaitu MEK 1/2 yang merupakan salah satu protein jalur *mitogen-activated protein kinase kinase* (MAPKK) . MEK 1/2 akan memfosforilasi treonin dan tirosin dari ERK, sehingga ERK akan teraktivasi untuk memfosforilasi protein kinase lainnya dan faktor-faktor transkripsi gen, sehingga sel dapat melakukan fungsinya seperti metabolisme, siklus sel, proliferasi, migrasi, diferensiasi ataupun apoptosis (Morrison, 2012).

Kolagen memiliki peran penting pada bentuk sel fibroblas dan tekanan mekanik pada berbagai jaringan. Pada lapisan dermis usia muda, ikatan antara sel-sel fibroblas dengan fibril kolagen sangat erat sehingga dapat mempertahankan bentuk dan ukuran sel fibroblas serta dapat mempertahankan kekencangan jaringan kulit. Pada lapisan dermis usia lanjut, ikatan fibril kolagen berkurang sehingga bentuk dan ukuran sel fibroblas mengecil (Tu and Quan, 2016).

Kolagen merupakan protein matriks ekstraseluler (ECM) dalam mengendalikan kelangsungan hidup sel, proliferasi, migrasi dan diferensiasi. Kolagen pada *study in vitro* diperlukan untuk meningkatkan daya rekat sel yang tinggi pada permukaan kultur sel. Kolagen secara signifikan mendorong proliferasi sel sehingga menghasilkan waktu penggandaan yang singkat. Selain itu, matriks kolagen efisien dalam melindungi sel dari kematian akibat stres oksidatif. Pelekatan sel pada kolagen juga tinggi dan terjadi dalam waktu singkat, oleh karena itu melakukan kultur sel dengan menggunakan kolagen akan membantu mencapai proliferasi dan kelangsungan hidup sel yang tinggi (Somaiah *et al.*, 2015).

Sekretom untuk terapi dapat diperoleh dari berbagai jenis sel, salah satunya adalah berasal dari sel fibroblas hal ini dikarenakan sel fibroblas memiliki sifat dan

fungsi yang sama dengan *mesenchymal stem cells* (MSCs). Selain itu penggunaan sel fibroblas berasal dari kulit kulit akan lebih praktis dan ekonomis dikarenakan tidak memerlukan tindakan invasif untuk pengambilan jaringan seperti *liposuction* ataupun pengambilan darah tali pusat. Sekretom fibroblas yang kaya akan berbagai jenis protein dan *growth factor* diharapkan dapat meningkatkan respon sel melalui aktivasi jalur MEK 1/2 sebagai *drug target* dan merupakan kebaruan pada penelitian ini. Sekretom fibroblas juga diharapkan mampu meningkatkan pemanfaatan kolagen sebagai matriks ekstraseluler untuk mendukung pertumbuhan sel, sehingga sekretom fibroblas dapat menjadi kandidat modalitas terapi untuk penyakit degeneratif ataupun penuaan patologis.

1.2. Rumusan Masalah

Populasi tahun 2050 akan didominasi oleh usia lanjut. Seiring dengan bertambahnya usia, seseorang akan banyak timbul berbagai penyakit. Apabila hal ini tidak segera dilakukan pencegahan dan pengobatan, maka populasi dunia yang didominasi oleh usia lanjut tersebut akan berimplikasi buruk bagi masyarakat dan negara. Penuaan dapat terjadi secara alami ataupun patologis, salah satu penyebabnya adalah akumulasi sel senesen.

Sekretom mengandung banyak faktor pertumbuhan, enzim, sitokin dan molekul lainnya yang berfungsi untuk kehidupan sel. Sel fibroblas merupakan sel mesenkim yang memiliki karakteristik yang sama dengan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs). Oleh karena itu sekretom fibroblas diharapkan menjadi kandidat utama *non cell-based therapy* untuk pengobatan ataupun pencegahan penyakit-penyakit degeneratif dan penuaan patologis.

Berdasarkan uraian tersebut maka timbul pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah sekretom fibroblas dapat meningkatkan proliferasi sel senesen?
2. Apakah kandungan total protein pada sekretom fibroblas dapat meningkatkan proliferasi sel senesen?
3. Apakah kandungan *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) pada sekretom fibroblas dapat meningkatkan proliferasi sel senesen?

4. Apakah jalur intraseluler MEK 1/2 teraktivasi oleh sekretom fibroblas dalam meningkatkan proliferasi sel senesen?
5. Apakah sekretom fibroblas dapat meningkatkan pemanfaatan kolagen tipe 1 dalam meningkatkan proliferasi sel senesen?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Secara umum tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efektivitas sekretom fibroblas dalam mengembalikan fungsi sel yang telah mengalami penuaan atau senesen, sebagai solusi penyakit-penyakit penuaan patologis ataupun penyakit degeneratif.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis kemampuan sekretom fibroblas dalam meningkatkan proliferasi sel senesen.
2. Menganalisis kemampuan kandungan total protein sekretom fibroblas dalam meningkatkan proliferasi sel senesen.
3. Menganalisis kemampuan kandungan *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) sekretom fibroblas dalam meningkatkan proliferasi sel senesen.
4. Menganalisis aktivasi jalur intraseluler MEK 1/2 oleh sekretom fibroblas dalam meningkatkan proliferasi sel senesen.
5. Menganalisis kemampuan sekretom fibroblas dalam meningkatkan pemanfaatan kolagen tipe 1 untuk meningkatkan proliferasi sel senesen.

1.4. Manfaat dan Potensi Kebaruan Penelitian

1.4.1. Manfaat Penelitian

Secara teoritis penelitian ini memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Hasil penelitian ini memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas sekretom fibroblas dalam meningkatkan proliferasi sel senesen sebagai solusi untuk penyakit-penyakit penuaan patologis dan degeneratif.

2. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi ilmiah mengenai jenis sekretom yang dapat digunakan sebagai terapi penyakit-penyakit penuaan patologis dan degeneratif.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi ilmiah yang baru mengenai mekanisme kerja jalur intraseluler sebagai *drug target* yang teraktivasi akibat pemaparan sekretom fibroblas.

1.4.2. Potensi Kebaruan Penelitian

Memperhatikan potensi sekretom yang berasal dari sel fibroblas, maka dari hasil penelitian ini dapat diketahui peran sekretom fibroblas sebagai *non cell-based therapy* dalam meningkatkan proliferasi sel untuk menunjang proses regenerasi jaringan. Dengan demikian, setelah melalui uji klinik dapat diproduksi dan dikembangkan lebih lanjut untuk digunakan sebagai terapi penuaan patologis ataupun degeneratif.