

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian di zaman kontemporer salah satunya berupa penyakit arteriosklerosis. Arteriosklerosis adalah penyakit yang ditandai dengan akumulasi lipid, elemen berserat, dan kalsifikasi di dalam arteri besar. Proses ini dimulai oleh aktivasi endotelium, diikuti oleh serangkaian peristiwa, yang menyiratkan penyempitan pembuluh darah dan aktivasi jalur inflamasi yang mengarah ke pembentukan plak ateroma. Secara keseluruhan, proses ini menghasilkan komplikasi kardiovaskular yang tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia (Jebari-Benslaïman *et al.*, 2022). Oleh karena itu, kebutuhan akan terapi yang efektif semakin mendesak.

Metode yang digunakan untuk mempelajari penyembuhan luka melalui uji migrasi, yang mensimulasikan kerusakan pada sel endotel arteri. Metode ini memungkinkan peneliti untuk mengamati proses migrasi dan proliferasi sel dalam konteks penyembuhan luka. Migrasi sel ditemukan pada banyak gangguan patologi seperti kanker dan arteriosklerosis. Migrasi sel melibatkan pergerakan sel individu, lembaran sel, atau kelompok sel dari satu lokasi ke lokasi lainnya. (Bobadilla *et al.*, 2019).

Penelitian tentang stem cell telah berkembang pesat dalam beberapa dekade terakhir, berfokus pada aplikasinya dalam terapi regeneratif dan pengobatan

berbagai penyakit. Stem cell dinilai sebagai salah satu pendekatan yang bersifat inovatif. Khususnya, sel induk mesenkim manusia memiliki sifat sekresi yang dibentuk oleh faktor anti-inflamasi, angiogenesis, dan regulasi reaksi kekebalan. Penerapan terapi oleh MSC (*Mesenchymal Stem Cells*) terhadap penyakit yang berkaitan dengan imun dan inflamasi dengan cepat terjadi, sebanyak dua kali lipat uji klinis untuk kondisi ini dalam 5 tahun terakhir. Keunggulan Mesenchymal Stem Cells adalah sifat imunomodulatornya yang kuat, karena memiliki sel CD4, juga memiliki karakteristi *low immugenic* yang berarti penolakan pada tubuh lebih rendah. (Wang *et al.*, 2021).

Sel dalam kultur 2D tidak memiliki kriteria dikelilingi oleh elemen seluler dan matriks ekstraseluler seperti dalam lingkungan *in vivo*, sedangkan kultur 3D meniru habitat ini dan menawarkan sel yang dikultur, sampai batas tertentu, lingkungan yang meniru kondisi *in vivo*. Kultur stem cell tiga dimensi (3D) telah mendapat perhatian sebagai alternatif kultur adheren konvensional. Sel punca membentuk agregat sel 3D, sering disebut sebagai sferoid sel, melalui perakitan sendiri dalam kondisi yang tidak melekat. Bola multiseluler 3D ini dianggap lebih mirip dengan lingkungan mikro asli dengan memberikan interaksi sel-sel dan matriks sel yang lebih besar daripada kultur monolayer konvensional (Ohori-Morita *et al.*, 2022).

Penelitian sebelumnya banyak dilakukan dalam kultur 2D, sel-sel sering kali kehilangan karakteristik morfologis dan fungsional yang penting. Penelitian ini penting bertujuan untuk membuktikan bahwa kombinasi antara sferoid sel punca mesenkim dan teknologi 3D tidak hanya efektif dalam memperbaiki jaringan yang rusak tetapi juga dapat meningkatkan kualitas dan fungsi jaringan yang dihasilkan,

memberikan kontribusi signifikan terhadap pengembangan terapi regeneratif dalam bidang medis. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk pengembangan obat yang efisien menggunakan teknik kultur sel 3D yang dapat meniru lingkungan seluler *in vivo* dan model tumor yang disesuaikan dengan setia mewakili heterogenitas tumor pasien individu (Lee *et al.*, 2023).

Penelitian ini bersifat penting karena akan memfokuskan pada teknologi 3D yang dinamakan spheroid yang berasal dari stem cell tali pusat manusia sebagai terapi migrasi sel. Hal ini didasarkan pada kemampuan unik spheroid sel punca mesenkim untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel spesifik dan mengeluarkan faktor pertumbuhan yang mendukung proses penyembuhan. Dengan memanfaatkan teknologi 3D spheroid sel, diharapkan struktur yang dihasilkan dapat lebih baik dalam meniru lingkungan biologis alami, sehingga meningkatkan interaksi seluler dan mempercepat proses regenerasi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah:

1. Apakah pengembangan model 3D spheroid dari MSC (*Mesenchymal Stem Cells*) dapat meningkatkan relevansi biologis dan fisiologis ?
2. Bagaimana karakteristik morfologi sel hWJ-MSC dalam bentuk 3D spheroid?
3. Seberapa efektifkah aplikasi 3D spheroid dalam terapi regeneratif seluler, khususnya dalam pemulihan dan perbaikan jaringan yang rusak?

1.3. Tujuan

Berdasarkan latar belakang, tujuan dilaksanakannya penelitian tugas akhir ini, yaitu:

1. Mengembangkan model 3D spheroid dari MSC (*Mesenchymal Stem Cells*) untuk meningkatkan relevansi *in-vivo* secara fisiologis.
2. Melakukan karakterisasi 3D spheroid dan sekretom yang dihasilkan oleh 3D spheroid, seperti kandungan faktor pertumbuhan dan sitokin.
3. Menganalisis efektifitas 3D spheroid untuk terapi regenerasi sel.

1.4. Manfaat

Hasil penelitian dapat menjadi landasan teori, informasi, data dasar dan data pendukung untuk terapi stem cell berbasis teknologi spheroid sebagai pemodelan 3 dimensi berbasis sel sebagai mimiking model *in-vivo* karena lebih menyerupai dengan lingkungannya. Selain itu, Penelitian ini pemodelan 3 dimensi berbasis sel sebagai mimiking model *in-vivo*. 3D spheroid dapat digunakan untuk menggantikan atau memperbaiki jaringan yang rusak melalui mekanisme diferensiasi dan regenerasi yang dipicu oleh faktor-faktor bioaktif yang disekresikan yang disebut dengan sekretom yang memiliki komponen bioaktif.