

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka bakar merupakan salah satu jenis cedera trauma yang memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi, terutama pada kasus luka bakar derajat tiga. Luka bakar derajat tiga ditandai dengan kerusakan menyeluruh pada semua lapisan kulit, bahkan dapat melibatkan jaringan subkutan, otot, dan tulang (Wulandari et al., 2024). Dampaknya sangat luas, tidak hanya menyebabkan kehilangan fungsi pelindung kulit dan gangguan homeostasis tubuh, tetapi juga meningkatkan risiko infeksi, ketidakseimbangan elektrolit, serta gangguan psikologis yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan. Berdasarkan data global, lebih dari 265.000 orang meninggal setiap tahun akibat luka bakar parah, dan jutaan lainnya menderita komplikasi jangka panjang seperti kontraktur, jaringan parut patologis, hingga kecacatan permanen (Yakupu et al., 2022). Di negara berkembang, angka kejadian luka bakar lebih tinggi karena berbagai faktor seperti rendahnya standar keselamatan kerja, kemiskinan, dan keterbatasan fasilitas kesehatan. Saat ini, terapi standar luka bakar derajat tiga masih mengandalkan teknik *autologous skin grafting*, yakni pencangkokan kulit dari bagian tubuh pasien sendiri. Namun, terapi ini memiliki berbagai keterbatasan seperti keterbatasan donor kulit, komplikasi infeksi, penolakan cangkok, dan biaya yang tinggi (Wulandari et al., 2024). Terlebih lagi, pada pasien dengan luka bakar luas, pilihan donor menjadi sangat terbatas, sehingga proses penyembuhan tertunda dan meningkatkan risiko komplikasi sekunder.

Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan di bidang biomedis, muncul pendekatan baru dalam pengobatan luka, salah satunya adalah terapi berbasis mesenchymal stem cells (MSCs) dan produk turunannya, yaitu secretome. MSCs dikenal karena kemampuannya dalam memperbaiki jaringan yang rusak melalui dua mekanisme utama: regenerasi langsung dan sekresi molekul bioaktif yang bersifat

parakrin. Namun, terapi berbasis sel memiliki tantangan tersendiri seperti risiko tumorigenik, respon imun, dan kompleksitas dalam penyimpanan serta transportasi.

Sebagai alternatif, secretome dari MSCs yang diprekondisikan dalam lingkungan hipoksia (SH-MSCs) menjadi pilihan yang sangat menjanjikan. Secretome merupakan produk sekresi MSCs yang terdiri dari berbagai molekul bioaktif seperti interleukin-10 (IL-10), *transforming growth factor-β* (TGF-β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), serta berbagai mikroRNA dan protein yang mampu mengatur inflamasi dan mendorong regenerasi jaringan (Vizoso et al., 2017). Kondisi hipoksia secara signifikan meningkatkan kapasitas sekresi molekul bioaktif MSCs. Studi menunjukkan bahwa MSCs yang dikultur dalam kondisi hipoksia memiliki peningkatan sekresi IL-10 dan TGF-β yang lebih tinggi dibandingkan kondisi normoksia (Wulandari et al., 2024). IL-10 berperan penting dalam menghambat jalur inflamasi melalui aktivasi SOCS3 dan penghambatan kompleks NF-κB, sedangkan TGF-β berperan dalam aktivasi sel T regulator yang membantu menekan respon inflamasi dan mempercepat pergeseran fase inflamasi menuju fase proliferasi (Ji et al., 2020).

Selain itu, terapi secretome juga menawarkan berbagai keunggulan dibandingkan terapi berbasis sel, antara lain lebih aman karena bersifat bebas sel (*cell-free*), resiko rejeksi respon imun minimal, mudah disimpan dan diaplikasikan, serta dapat diproduksi dalam skala besar. Oleh karena itu, SH-MSCs merupakan salah satu kandidat terapi regeneratif masa depan yang potensial, khususnya dalam penanganan luka bakar berat. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi secretome SH-MSCs dalam menurunkan kondisi inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan luka bakar derajat tiga melalui pendekatan eksperimental pada model hewan. Harapannya, hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif, efisien, dan aplikatif untuk mengatasi tantangan dalam manajemen luka bakar berat di klinik.

1.2 Rumusan Masalah

Terdapat masalah pada proses penyembuhan luka bakar derajat tiga yang masih berlangsung lambat dan berisiko tinggi mengalami kegagalan. Meskipun teknik *autologous skin grafting* telah menjadi terapi standar, keterbatasan donor kulit serta rendahnya tingkat keberhasilan cangkok kulit masih terjadi, terutama pada kasus dengan luas luka yang besar. Masalah ini telah berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien karena proses penyembuhan yang lama meningkatkan risiko infeksi, jaringan parut patologis, dan beban psikologis yang berat. Hal ini mungkin disebabkan oleh belum optimalnya pengendalian respon inflamasi akut yang menjadi kunci dalam proses regenerasi jaringan. Sebuah penelitian yang menyelidiki tentang pemanfaatan secretome dari mesenchymal stem cells yang dikondisikan dalam lingkungan hipoksia (SH-MSCs) untuk menurunkan ekspresi gen inflamasi dan meningkatkan regenerasi jaringan pada luka bakar derajat tiga akan dapat memperbaiki situasi tersebut.

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas secretome dari mesenchymal stem cells (MSCs) yang diprekondisikan dalam kondisi hipoksia (SH- MSCs) terhadap penurunan ekspresi gen IL-1 β dan p65, pengurangan luas luka, serta peningkatan regenerasi jaringan pada luka bakar derajat tiga menggunakan model hewan tikus.

Penelitian dilakukan secara eksperimental *in vivo* dengan rancangan post-test only control group, menggunakan tikus Wistar jantan yang telah diinduksi luka bakar. Perlakuan diberikan dalam bentuk injeksi intradermal SH- MSCs selama 14 hari.

Evaluasi dilakukan melalui PCR kuantitatif, pengukuran luas luka, dan analisis histopatologi. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi alternatif berbasis secretome MSC hipoksia dalam penyembuhan luka bakar berat.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang biomedis dan terapi regeneratif, khususnya dalam kajian mengenai mekanisme imunomodulasi dan regenerasi jaringan melalui penggunaan secretome mesenchymal stem cells (MSCs) yang diprekondisikan hipoksia (SH-MSCs).

b. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi landasan awal dalam implementasi terapi berbasis secretome sebagai alternatif penanganan luka bakar yang lebih sederhana, aman, dan minim risiko.