

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa di negara-negara maju, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian terbesar penyakit tidak menular pada orang-orang berusia kurang dari 70 tahun. Data global pada tahun 2015 menunjukkan bahwa Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyebab kematian pada 8.9 juta pasien dan diperkirakan akan mencapai 23,6 juta pada tahun 2030 (Roth DKK, 2017). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2018 menunjukkan bahwa sebesar 15 dari 1.000 penduduk Indonesia menderita penyakit jantung koroner. Sedangkan jika dilihat dari penyebab kematian, PJK merupakan penyebab kematian tertinggi di Indonesia sebesar 12,9% menurut survei *Sample Registration System* tahun 2014.

Kardiomyosit merupakan bentuk sel dewasa yang memiliki kemampuan proliferasi yang terbatas. Kardiomyosit yang rusak akan digantikan oleh fibroblas dan jaringan ikat dengan kardiomyosit yang tersisa akan mengalami hipertrofi dan akan jatuh ke dalam gagal jantung. (Garbem, 2013) Kemampuan regeneratif kardiomyosit pada orang dewasa terbatas karena kardiomyosit merupakan sel yang telah berdiferensiasi sempurna. Perbaikan kardiomyosit yang rusak dapat dilakukan melalui penggantian sel baru yang berasal dari sel punca atau *stem cell* (Hanson DKK, 2012; Srivastava, 2017). Terapi inovatif dibutuhkan khususnya untuk menghadapi tantangan atas ketidakmampuan jantung melakukan *self regeneration*.

Metode untuk regenerasi miokard dikenal dengan kardiomioplasti seluler (Chachques DKK, 2005; Hamano DKK., 2001).

Pemrograman ulang sel (*cellular reprogramming*) memiliki potensi untuk mendapatkan ketersediaan sel melalui teknik induksi sel punca pluripoten atau pemrograman langsung. Pemrograman langsung merupakan konversi langsung jenis sel yang sudah terdiferensiasi tertentu menjadi sel yang lain. (Takahashi dan Yamanaka, 2006) Sementara itu epigenetik mempelajari bagaimana faktor-faktor diluar DNA dapat mempengaruhi ekspresi suatu gen. Mekanisme epigenetik dibagi menjadi tiga komponen utama yaitu adanya metilasi *deoxyribonucleic acid* (DNA), modifikasi ekor histon post translasi dan peran *ribonucleic acid* (RNA) non-koding. RNA non-koding dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu: RNA non-koding pendek dengan panjang kurang dari 200 nukleotida yang biasa disebut RNA mikro (*miRNA*) dan RNA non koding panjang. Pemrograman ulang epigenetik diharapkan dapat dikembangkan untuk mengganti sel-sel otot jantung yang telah mengalami nekrosis maupun fibrosis karena penyakit kardiovaskular.

Sel punca haematopoietik mengekspresikan salah satu penanda permukaan yaitu CD34⁺. Sel CD34⁺ berasal dari lapisan embrionik yang sama dengan organ jantung saat organogenesis yaitu lapisan mesoderm. Sel CD34⁺ mempunyai potensi untuk menjadi sel yang dapat berdiferensiasi menjadi sel spesifik salah satunya adalah kardiomyosit. Sel CD34⁺ dapat diambil dari darah perifer dan sel-sel yang diambil akan diganti secara alami oleh produksi sel induk dari sumsum tulang tubuh (Romagnani, *et al.*, 2006). Sel CD34⁺ dari darah perifer mudah didapat dalam jumlah besar dengan efisiensi pemrograman ulang pada kisaran 0,01 - 0,02% (Raab DKK., 2014; Romagnani DKK, 2006).

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat efek *miRNA-1* terhadap ekspresi gen HDAC4 pada pemrograman ulang langsung sel CD 34+ menjadi sel kardiomyosit?
2. Apakah terdapat efek *miRNA-1* terhadap pemrograman ulang langsung sel CD34+ menjadi sel kardiomyosit?
3. Berapakah besarnya efisiensi dari pemrograman langsung sel CD34⁺ menjadi kardiomyosit melalui pemberian miRNA-1 dibandingkan dengan medium diferensiasi kardiomyosit?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan efek *miRNA-1* terhadap pemrograman ulang langsung sel CD34+ menjadi sel kardiomyosit.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan efek *miRNA-1* terhadap ekspresi gen HDAC4 pada pemrograman ulang langsung sel CD 34+ menjadi sel kardiomyosit.
2. Membuktikan efek miRNA-1 pada pemrograman ulang langsung sel CD 34+ menjadi sel kardiomyosit.
3. Mengungkap besarnya efisiensi dari pemrograman langsung sel CD34⁺ menjadi kardiomyosit melalui pemberian miRNA-1 dibandingkan dengan medium diferensiasi kardiomyosit.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Memberikan wawasan keilmuan terbaru tentang efek *miRNA-1* pada pemrograman ulang langsung sel CD 34+ menjadi sel kardiomyosit.
2. Memberikan informasi ilmiah terbaru tentang besarnya efisiensi dari pemrograman langsung sel CD34⁺ menjadi kardiomyosit melalui pemberian *miRNA-1*

1.4.2. Manfaat Praktis

Menjadi alternatif metode baru mendapatkan sumber sel kardiomyosit dengan pemrograman ulang langsung dari sel CD34+ yang mudah didapat.