

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas tertinggi di dunia, yang mencatat angka kematian 17.500.000 di 2012, dan sebanyak 46,2% dari semua kematian yang dilaporkan di seluruh dunia dalam 2014. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 menunjukkan 17,9 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler di seluruh dunia, dimana 7.4 juta di antaranya karena penyakit jantung koroner (PJK). WHO memprediksi pada tahun 2030 kematian akibat penyakit jantung akan terus meningkat serta menempati peringkat pertama penyebab kematian di dunia sebesar 14,2%. Di sisi lain, angka kejadian gagal jantung di dunia akibat PJK tercatat sangat tinggi, di Amerika tercatat saat ini 5.7 juta penduduk menderita gagal jantung, dan meskipun telah dilakukan terapi dengan optimal, angka ini akan diprediksi terus meningkat menjadi 9.6 juta penduduk pada akhir tahun 2030 (WHO, 2014).

Sebagian besar pasien yang menderita PJK dan mengalami nekrosis miokard akan mengalami komplikasi berupa gangguan kontraktilitas, sel kardiomyosit merupakan sel dengan kemampuan regenerasi yang rendah, keadaan iskemia ataupun infark akan memicu sel kardiomyosit mengalami kaskade patologis yang menyebabkan hipertrofi miosit, remodeling ventrikel, fibrosis miokard dan pada akhirnya menyebabkan gagal jantung. Kardiomyosit mengisi sekitar 76% dari volume struktural miokardium, namun hanya membentuk sekitar 20-25% dari semua sel miokard. Meskipun berbagai tindakan telah diterapkan

pada praktek klinis dan mencapai efek kuratif, prognosis yang buruk dan bersifat *irreversible* masih dilaporkan di negara berkembang. Tantangan terapi saat ini adalah ketidakmampuan jantung untuk melakukan *self-regeneration*. Hal ini mengarahkan ke pengembangan terapi yang berbasis gen dan sel (*tissue engineering*) untuk meningkatkan regenerasi dan fungsi sel otot jantung (Minicucci et al., 2011).

*Stem cell* merupakan sel yang berada pada stadium awal perkembangan sel, belum mempunyai bentuk dan fungsi yang khusus. *Undifferentiated* (belum berdeferensiasi), *self renewal* (mampu memperbanyak diri sendiri) dan *multipoten/pluripoten* (dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel) merupakan karakteristik yang khas dari stem cell. Stem cell merupakan sel yang belum memiliki bentuk dan fungsi yang spesifik layaknya sel lainnya pada organ tubuh (Rantam et al., 2009). Berdasarkan potensinya untuk berdiferensiasi, *stem cell* dibagi menjadi dua yaitu *stem cell* pluripoten yang dapat berdiferensiasi menjadi sel tubuh apapun yang berasal dari ketiga lapisan embrional (ectoderm, mesoderm, dan endoderm); dan *stem cell* multipoten yang hanya mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel dimana biasanya berada dalam suatu golongan sel serupa seperti halnya sel-sel sistem hematopoietik ataupun sistem saraf (Ogawa et al, 2005).

*Stem cell* mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi atau berkembang menjadi sel yang lainnya, dalam hal ini diharapkan *stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi sel kardiomiosit. *Stem cell* merupakan kandidat terapi baru pada pasien dengan berbagai penyakit jantung, termasuk gagal jantung kongestif, yang paling sering disebabkan oleh suatu infark miokard. Terapi *stem cell* ini dapat dilakukan

secara injeksi intramiokard, maupun intrakoroner. Kardiomiopati iskemik merupakan keadaan yang cocok untuk menjadi target terapi *stem cell*. Terdapat dua macam tipe sel punca antara lain *embryonic stem cells* dan *adult stem cells*. Selama beberapa tahun *bone marrow-derived MSCs* (BMSCs) merupakan strategi terapi *stem cell* yang menjanjikan di bidang kardiovaskuler, namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan peranan penggunaan jaringan adiposa subkutan atau *adipocyte-derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) sebagai sumber *stem cell* berasal dari jaringan adipose memiliki potensi yang sama dengan BMSCs, untuk berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel dan jaringan (Rodriguez et al., 2005; De Ugarte et al., 2003).

Banyak upaya telah dilakukan telah terbukti memfasilitasi diferensiasi MSC menjadi kardiomiosit, seperti pemberian *5-azacytidine*. Namun *5-azacytidine* sendiri dikatakan tidak cukup mendukung diferensiasi MSC menjadi sel kardiomiosit secara sempurna. (Wan Safwani et al., 2012). *Platelet Rich Plasma* (PRP) adalah suatu plasma otologus yang memiliki jumlah platelet terkonsentrasi dan teraktivasi. Di dalam plasma terdapat beberapa faktor pertumbuhan dimana platelet merupakan media yang baik bagi faktor pertumbuhan untuk meningkatkan proliferasi sel. Sitokin-sitokin dasar yang diidentifikasi dalam trombosit termasuk *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sitokin ini memainkan peran penting dalam proliferasi sel, kemotaksis, diferensiasi sel, dan angiogenesis. (Andia & Abate, 2013) Sampai saat ini penelitian tentang diferensiasi kardiomiosit sangat berkembang pesat, namun belum ada penelitian yang

membahas efek PRP terhadap AMSCs. Sehingga pada penelitian ini akan membahas bagaimana pengaruh PRP pada diferensiasi AMSCs menjadi sel kardiomyosit.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian PRP terhadap diferensiasi *adipocyte derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) menjadi sel kardiomyosit diukur dengan ekspresi marker GATA-4 dan cTnT?
2. Apakah terdapat perbedaan pengaruh pemberian PRP terhadap diferensiasi *adipocyte derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) menjadi sel kardiomyosit dibandingkan dengan tanpa pemberian PRP diukur dengan ekspresi marker GATA-4 dan cTnT?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian PRP terhadap diferensiasi *adipocyte derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) menjadi sel kardiomyosit.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1. Menganalisis pengaruh pemberian PRP terhadap diferensiasi *adipocyte derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) menjadi sel kardiomyosit diukur dengan ekspresi marker GATA-4 dan cTnT.

2. Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian PRP terhadap diferensiasi *adipocyte derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) menjadi sel kardiomyosit dibandingkan tanpa pemberian PRP diukur dengan ekspresi marker GATA-4 dan cTnT.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademik

1. Memberikan pengetahuan mengenai potensi *adipocyte-derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) sebagai *stem cell* dalam regenerasi jaringan otot jantung.
2. Memberikan pemahaman pengaruh pemberian PRP terhadap kemampuan *adipocyte-derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) untuk berdiferensiasi menjadi sel kardiomyosit secara *in vitro*.
3. Memberikan pemahaman tentang perbedaan pengaruh pemberian PRP terhadap kemampuan *adipocyte-derived mesenchymal stem cells* (AMSCs) untuk berdiferensiasi menjadi sel kardiomyosit dibandingkan dengan tanpa pemberian PRP secara *in vitro*.
4. Menambah perkembangan keilmuan dalam bidang *regenerative medicine* sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

### 1.4.2 Manfaat Klinis

1. Sebagai bahan pertimbangan penggunaan jaringan adiposa sebagai sumber *stem cell* dalam bentuk AMSCs, yang mudah diperoleh dan dapat diaplikasikan dalam *stem cell based therapy*.

2. Sebagai dasar ilmiah dan pengetahuan tentang potensi pemberian PRP terhadap AMSCs untuk berdiferensiasi menjadi sel kardiomyosit dalam terapi berbasis *stem cell*.