

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kardiomiopati merupakan kelainan pada otot jantung yang menyebabkan disfungsi mekanik dan/atau elektrik yang mengakibatkan patofisiologi dilatasi, hipertrofi, atau restriktif (Hershberger *et al.*, 2010). Kardiomiopati memiliki fenotipe yang bervariasi yaitu; dilatasi, hipertrofik, dan restriktif (Brieler *et al.*, 2017). Prevalensi kardiomiopati dilatasi merupakan yang tertinggi, yaitu sekitar 1:250 (Hershberger *et al.*, 2013), diikuti oleh kardiomiopati hipertrofi dengan prevalensi 1:500 (Semsarian *et al.*, 2015), dan kardiomiopati aritmogenik 1:2000 sampai 1:5000 (McKenna *et al.*, 2017).

Kardiomiopati dilatasi/*dilated cardiomyopathy* (DCM) adalah diagnosis klinis yang ditandai dengan dilatasi ventrikel kiri atau biventrikular dan gangguan kontraksi yang tidak dapat dijelaskan oleh kondisi pembebanan abnormal (misalnya, hipertensi dan penyakit katup jantung) atau penyakit arteri koroner. DCM dapat disebabkan oleh faktor genetik dan nongenetik. DCM nongenetik dapat disebabkan beberapa etiologi, yaitu peradangan miokardium akibat infeksi; paparan obat-obatan; racun atau alergen; dan penyakit endokrin atau autoimun sistemik (Schultheiss *et al.*, 2019). Obat-obatan yang sering menyebabkan terjadinya DCM adalah dari agen kemoterapi kanker seperti golongan *anthracyclines*, salah satunya yaitu *doxorubicin* (DOX) (Moslehi *et al.*, 2017; Moslehi, 2016).

Aktivasi gen supresor tumor *p53* merupakan pemrakarsa apoptosis pada sel kardiomyosit diinduksi DOX, terjadi melalui jalur apoptosis intrinsik (Mantawy *et al.*, 2017). Ketika stres terjadi, *p53* sitoplasma dengan cepat mengalami translokasi ke permukaan mitokondria, kemudian berinteraksi secara fisik dengan anggota keluarga Bcl-2 anti- dan pro-apoptosis untuk menghambat atau mengaktifkan fungsi masing-masing, yang mengarah ke MOMP dan apoptosis. Dalam peran ini, *p53* bertindak seperti protein BH3-*only*, baik sebagai aktivator langsung dari efektor Bax/Bak, atau sebagai sensitizer/derepresor Bcl-xL/2 dan Mcl1 (Vaseva *et al.*, 2012).

Salah satu terapi untuk penyakit kardiovaskular yang sedang dikembangkan saat ini adalah penggunaan sel punca mesenkim (MSC). Potensi sel punca mesenkim sebagai salah satu terapi penyakit kardiovaskular telah ditunjukkan melalui beberapa uji klinis (Guo *et al.*, 2020). Penelitian (Gao *et al.*, 2015) menunjukkan bahwa pemberian WJ-MSC (*Wharton's Jelly mesenchymal stem cell*) intrakoroner pada pasien pasca infark miokard meningkatkan LVEF (*left ventricular ejection fraction*) dan menurunkan LV *end-systolic volumes* dan *end-diastolic volumes* secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Gao *et al.*, 2015). Dahulu mekanisme terapi MSC pada DCM dianggap terjadi hanya melalui mekanisme efek parakrin (Zhang *et al.*, 2015a) dan diferensiasi sel (Gopinath *et al.*, 2010). Namun, baru-baru ini transfer mitokondria interseluler juga ditunjukkan sebagai salah satu mekanisme terapi MSC terhadap DCM (Zhang *et al.*, 2016).

Transfer mitokondria interseluler merupakan pergerakan mitokondria dari satu sel menuju sel lain melalui *tunnel* yang menghubungkan sitoplasma kedua sel tersebut. Transfer mitokondria interseluler ini dianggap sebagai salah satu mekanisme protektif dari stem sel terhadap stres yang dialami sel di sekitarnya, hal ini dapat dilihat dari peningkatan signifikan jumlah transfer mitokondria interseluler yang terjadi pada MSC yang dikultur bersama sel yang mengalami stres dibandingkan dengan monokultur MSC ataupun kultur bersama MSC dengan sel yang tidak mengalami stres (Babenko *et al.*, 2018). Transfer mitokondria dapat terjadi dua arah, mitokondria normal dari sel sehat ke sel yang mengalami stres dan mitokondria yang mengalami kerusakan dari sel yang mengalami stres ke sel sehat (Mahrouf-yorgov *et al.*, 2017).

Salah satu gen yang berperan dalam transfer mitokondria interseluler adalah *Miro1*. *Miro1* merupakan protein adaptor sensitif  $\text{Ca}^{2+}$  pada membran luar mitokondria yang membentuk kompleks transport dengan protein TRAK dan protein motor dynein/kinesin yang berperan dalam pergerakan mitokondria *microtubule-dependent* (Alshaabi *et al.*, 2021a; Kontou *et al.*, 2021a; Modi *et al.*, 2019). Peningkatan ekspresi gen ini pada MSC berhubungan dengan jumlah transfer mitokondria antar sel dan meningkatkan efek protektifnya (Ahmad *et al.*, 2014).

Pemahaman tentang hubungan ekspresi gen *Miro1* sebagai salah satu faktor yang berperan dalam mekanisme terapi WJ-MSC dengan ekspresi gen *p53* sangat penting karena dapat menjadi landasan untuk mengembangkan potensi WJ-MSC sebagai terapi pada DCM, kardiomiopati secara umum, maupun terhadap penyakit lainnya.

## B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh pemberian WJ-MSC terhadap ekspresi gen *p53* pada *co-culture* WJ-MSC dengan jantung tikus neonatus yang diinduksi *doxorubicin*?
2. Bagaimana pengaruh jumlah WJ-MSC terhadap ekspresi gen *Miro1* dan *p53* pada *co-culture* WJ-MSC dengan jantung tikus neonatus yang diinduksi *doxorubicin*?
3. Bagaimana hubungan ekspresi gen *Miro1* dan gen *p53* pada *co-culture* WJ-MSC dan jantung tikus neonatus yang diinduksi *doxorubicin*?

## C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian WJ-MSC terhadap ekspresi gen *p53* pada *co-culture* WJ-MSCJ dengan jantung tikus neonatus yang diinduksi *doxorubicin*.
2. Untuk mengetahui pengaruh jumlah WJ-MSC terhadap ekspresi gen *Miro1* dan *p53* pada *co-culture* WJ-MSCJ dengan jantung tikus neonatus yang diinduksi *doxorubicin*.
3. Untuk mengetahui hubungan ekspresi gen *Miro1* dan gen *p53* pada *co-culture* WJ-MSC dan jantung tikus neonatus yang diinduksi *doxorubicin*.

## D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam pengobatan masa depan.