

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Aluminium klorida adalah unsur kimia yang cukup melimpah di kerak bumi yang memiliki rumus kimia yaitu  $\text{AlCl}_3$  yang terdiri dari unsur aluminium dan klorin.<sup>1</sup> Senyawa  $\text{AlCl}_3$  adalah asam Lewis yang paling sering digunakan dan juga termasuk yang terkuat. Aluminium klorida banyak digunakan sebagai katalis dalam berbagai reaksi organik, terutama dalam proses Friedel-Crafts. Senyawa  $\text{AlCl}_3$  berperan penting dalam reaksi alkilasi dan asililasi Friedel-Crafts untuk mensintesis senyawa organik yang berguna dalam industri kimia dan farmasi.<sup>1,2</sup>

Paparan  $\text{AlCl}_3$  terhadap tubuh manusia banyak terjadi dalam kehidupan sehari-hari karena zat ini ditemukan dalam berbagai produk seperti obat-obatan antasida, air minum, pasta gigi, kosmetik, dan deodoran. Paparan bisa terjadi secara langsung maupun tidak langsung melalui kontak dengan kulit atau mata, inhalasi, serta tertelan, yang semuanya dapat menimbulkan risiko kesehatan.<sup>2</sup>

Senyawa  $\text{AlCl}_3$  dapat menyerang beberapa organ tubuh, terutama otak, sistem saraf, ginjal, pankreas dan juga hati.<sup>3</sup> Kerusakan jaringan saraf dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti cedera, penyakit neurodegeneratif, atau paparan bahan neurotoksik. Senyawa  $\text{AlCl}_3$  bersifat sangat neurotoksik, terutama melalui kemampuannya untuk menyebabkan stres oksidatif dan neuroinflamasi di otak. Senyawa  $\text{AlCl}_3$  dapat memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak lipid, protein, dan *deoxyribo nucleic acid* (DNA) sel-sel saraf, mengganggu fungsi sel saraf dan mempercepat degenerasi dari sel saraf. Senyawa  $\text{AlCl}_3$  juga memicu aktivasi mikroglia (sel imun di otak) yang melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin 6* (IL-6), dan *interleukin 1 beta* (IL-1 $\beta$ ), menyebabkan peradangan kronis di jaringan otak. Paparan berulang terhadap  $\text{AlCl}_3$  dapat menyebabkan akumulasi aluminium dalam jaringan otak, yang berhubungan dengan disfungsi memori dan pembentukan plak beta-amiloid, sebagai tanda khas penyakit Alzheimer.<sup>2-4</sup>

Studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan antara paparan aluminium dan peningkatan risiko penyakit neurodegeneratif terutama Alzheimer. Sebuah studi yang dilakukan di Kanada pada tahun 1991 hingga 2002 yang

meneliti tentang hubungan antara kandungan aluminium dalam air minum dan kejadian penyakit Alzheimer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa individu yang tinggal di daerah dengan kadar aluminium dalam air minum lebih dari 0,1 mg/L memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena Alzheimer, dengan *odds ratio* sebesar 1,5 (95% CI: 1,2–1,9). Ini berarti bahwa mereka yang terpapar kadar aluminium di atas ambang batas tertentu memiliki risiko 1,5 kali lebih tinggi untuk terkena Alzheimer dibandingkan dengan mereka yang terpapar pada kadar yang lebih rendah.<sup>5</sup> Penelitian longitudinal yang dilakukan di China antara tahun 2014 hingga 2016 menunjukkan bahwa paparan aluminium di tempat kerja berdampak signifikan terhadap fungsi kognitif pekerja. Dalam studi ini, pekerja yang terpapar aluminium mengalami penurunan kemampuan kognitif yang lebih jelas dibandingkan dengan kelompok kontrol, terutama pada aspek memori dan kecepatan pemrosesan informasi.<sup>6</sup> Sebuah meta-analisis yang dilakukan pada tahun 2014 juga mendukung temuan ini dengan menunjukkan bahwa paparan aluminium secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko Alzheimer, dengan *odds ratio* keseluruhan sebesar 1,29 (95% CI: 1,12–1,49), yang menunjukkan bahwa mereka yang terpapar aluminium memiliki risiko 29% lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit Alzheimer dibandingkan dengan mereka yang tidak terpapar.<sup>7</sup>

Senyawa  $AlCl_3$  telah banyak digunakan dalam penelitian sebagai agen induksi untuk model hewan coba penyakit Alzheimer, khususnya pada tikus. Penggunaan  $AlCl_3$  dalam studi ini bertujuan untuk meniru kondisi neurodegeneratif yang terjadi pada Alzheimer, di mana paparan aluminium diduga berkontribusi terhadap pembentukan plak amyloid dan kerusakan neuron. Penelitian menunjukkan bahwa tikus yang terpapar  $AlCl_3$  mengalami penurunan fungsi kognitif dan peningkatan biomarker inflamasi, yang mencerminkan gejala Alzheimer. Hal ini menjadikan  $AlCl_3$  sebagai standar yang relevan dalam pengembangan dan pengujian terapi potensial untuk penyakit Alzheimer. Studi yang dilakukan oleh Kumar et al. (2018) mengungkapkan bahwa induksi  $AlCl_3$  pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat menyebabkan penurunan signifikan dalam fungsi memori, terutama pada dosis 300 mg/KgBB diberikan secara oral, yang menunjukkan dampak negatif dari aluminium terhadap kesehatan neurologis.

Peningkatan kadar protein tau fosforilasi dan agregat beta-amyloid juga diamati setelah ekspresi genetik yang dipicu oleh  $AlCl_3$ , mirip dengan proses patologis yang terkait dengan penyakit Alzheimer.<sup>8</sup>

Penelitian telah menunjukkan bahwa aluminium klorida ( $AlCl_3$ ) dapat menginduksi peradangan saraf, terutama dengan meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6). Studi pada tikus yang terpapar  $AlCl_3$  menunjukkan peningkatan signifikan kadar IL-6 pada serum dan cairan serebrospinal, yang menyatakan bahwa senyawa ini meningkatkan respons peradangan di otak. Respons ini berkontribusi terhadap kondisi neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer.<sup>9</sup> Secara khusus,  $AlCl_3$  telah terbukti menyebabkan stres oksidatif dan peradangan, yang selanjutnya memperburuk kerusakan saraf.<sup>2,10</sup> Beberapa terapi untuk mengatasi kondisi penyakit neurodegeneratif ini sekarang lebih luas dengan penggunaan sel punca (*stem cells*) sebagai sumber potensial untuk regenerasi jaringan saraf yang rusak.<sup>11</sup>

*Stem cells* merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh dan memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel fungsional. *Stem cells* diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu *embryonic stem cells* (ESCs) and *adult stem cells* (ASCs). Penelitian menyebutkan bahwa *stem cells* telah muncul sebagai salah satu inovasi paling menjanjikan dalam bidang kedokteran modern, menawarkan potensi untuk terapi berbagai penyakit yang sebelumnya sulit diobati. Sel punca memiliki kemampuan unik untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel fungsional, menjadikannya kandidat ideal untuk regenerasi jaringan dan pengobatan penyakit degeneratif, salah satunya yaitu penyakit degeneratif yang berhubungan dengan sistem saraf seperti demensia alzeimer.<sup>11</sup> *Stem cells* yang paling unggul, jika dilihat dari kemampuan diferensiasi, ketersediaan sumber, keamanan, keefektivitasan, serta sifat imunomodulatornya, dan kemampuannya untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin yang dapat mendukung perbaikan jaringan, adalah *mesenchymal stem cells* (MSCs), yang merupakan jenis *stem cells* yang paling banyak digunakan sebagai terapi.<sup>12</sup>

*Mesenchymal stem cells* (MSCs) merupakan salah satu jenis *adult stem cells* (ASCs) yang diisolasi dari jaringan mesenkim dan memiliki potensi dalam rekayasa jaringan. Sumber MSCs bisa diambil dari sumsum tulang, jaringan adiposa, dan tali pusat, dan darah fetus.<sup>12,13</sup> Penelitian telah menunjukkan bahwa MSCs dapat memberikan efek anti-inflamasi, meregulasi dari fungsi imun, meningkatkan degradasi protein  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$ ), dan mendorong pertumbuhan akson sel saraf. *Mesenchymal stem cells* dapat secara efektif melintasi *blood-brain barrier* (BBB), dan memiliki *biocompatibility* dan *biosafety* yang lebih baik dibandingkan dengan pengobatan yang lainnya.<sup>12</sup>

*Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (hWJ-MSCs) merupakan *mesenchymal stem cells* yang diisolasi dari jaringan Wharton's jelly pada tali pusat manusia. Wharton's jelly merupakan suatu jaringan ikat yang terdiri atas *hyaluronic acid* dan *chondroitin sulfate*. *Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* menjadi sumber yang lebih baik untuk MSCs jika dibandingkan dengan MSCs yang terbuat dari sumber lainnya karena mudah untuk mendapatkannya, sumbernya yang banyak, dan pengumpulannya tidak menimbulkan bahaya etis atau bersifat tidak invasif karena biasanya dibuang sebagai limbah manusia jika dibandingkan dengan MSCs sumber lainnya yang pengambilannya membutuhkan prosedur yang invasif.<sup>14,15</sup>

*Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* telah terbukti memiliki kemampuan untuk menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui mekanisme sekresi faktor antioksidan dan sitokin anti-inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa hWJ-MSC dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel dan fungsi parakrin dengan mengurangi stres oksidatif, yang pada akhirnya dapat memperbaiki lingkungan mikro di sekitar jaringan yang rusak.<sup>16,17</sup> Penurunan kadar ROS akibat pengaruh hWJ-MSC dapat berkontribusi pada penurunan kadar sitokin inflamasi salah satunya seperti IL-6, yang berperan sebagai indikator perbaikan inflamasi pada jaringan saraf. Dengan menurunkan kadar IL-6, hWJ-MSC dapat membantu meminimalkan kerusakan lebih lanjut pada jaringan saraf dan mendukung proses regenerasi jaringan saraf.<sup>12,18,19</sup> Penelitian membuktikan peran dari hWJ-MSC sebagai salah satu terapi pada penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan meningkatnya ekspresi *vascular endothelial growth factor*

(VEGF) dan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi pada jaringan saraf yang mengalami neuroinflamasi.<sup>4,20-22</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Xie et al. (2016) menunjukkan bahwa penggunaan *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (hWJ-MSC) sebagai terapi pada tikus model Alzheimer dapat mengurangi deposisi plak beta-amiloid.<sup>23</sup> Selain itu, penelitian oleh Noh et al. (2016) juga mengindikasikan manfaat penggunaan hWJ-MSC dalam konteks yang sama, di mana ditemukan peningkatan kadar interleukin-10, yang berfungsi sebagai sitokin antiinflamasi, serta penekanan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1 $\beta$ . Peningkatan aktivitas fagositosis oleh mikroglia juga teramati pada jaringan saraf yang mengalami kerusakan, menunjukkan potensi hWJ-MSC dalam mengatasi proses inflamasi dan neurodegenerasi yang terkait dengan Alzheimer.<sup>24</sup>

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut terkait potensi *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* sebagai salah satu bentuk terapi sel melalui analisis pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (hWJ-MSCs) terhadap ekspresi gen interleukin 6 (IL-6) pada kerusakan jaringan saraf tikus *rattus norvegicus* model alzheimer. Penelitian ini masih kurang data tentang potensi hWJ-MSCs terhadap interleukin 6, sedangkan interleukin ini merupakan sitokin pro-inflamasi yang tinggi pada *neurodegenerative disease* (NDs) dan menjadi salah satu biomarker potensial untuk diagnosis dan prognosis berbagai penyakit neurodegeneratif, serta banyak penelitian menunjukkan korelasi antara kadar IL-6 dengan keparahan penyakit neurologis tertentu (Alzheimer).<sup>25</sup> Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam mengatasi permasalahan yang telah dijelaskan sebelumnya.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan oleh penulis, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut

1. Bagaimana ekspresi gen IL-6 pada tikus kelompok kontrol negatif ?
2. Bagaimana ekspresi gen IL-6 pada tikus kelompok kontrol positif ?
3. Bagaimana ekspresi gen IL-6 pada tikus kelompok kontrol perlakuan?

4. Bagaimana perbedaan pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap ekspresi gen interleukin 6 pada jaringan saraf tikus *rattus norvegicus* model Alzheimer ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap ekspresi gen interleukin 6 pada jaringan saraf tikus *rattus norvegicus* model Alzheimer pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kontrol perlakuan.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Untuk mengetahui ekspresi gen IL-6 pada tikus kelompok kontrol negatif.
2. Untuk mengetahui ekspresi gen IL-6 pada tikus kelompok kontrol positif.
3. Untuk mengetahui ekspresi gen IL-6 pada tikus kelompok kontrol perlakuan.
4. Untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap ekspresi gen interleukin 6 pada kerusakan jaringan saraf tikus *rattus norvegicus* model Alzheimer pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kontrol perlakuan.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Terhadap Peneliti**

Bagi peneliti dapat mengasah kemampuan berpikir kritis mengenai bagaimana pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap ekspresi gen interleukin 6 pada jaringan saraf tikus *rattus norvegicus* model Alzheimer.

#### **1.4.2 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan**

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini, peneliti mengharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap ekspresi gen interleukin 6 pada jaringan saraf tikus *rattus norvegicus* model Alzheimer.

#### **1.4.3 Manfaat Terhadap Institusi Pendidikan**

Bagi institusi pendidikan, diharapkan penelitian ini dapat menambah kepustakaan ataupun sumber pembelajaran dalam dunia pendidikan.

#### **1.4.4 Manfaat Terhadap Peneliti lain**

Bagi peneliti lain, diharapkan penelitian ini dapat dijadikan rujukan, sumber informasi, dan bahan referensi untuk melakukan penelitian baik penelitian sejenis maupun lanjutan.

#### **1.4.5 Manfaat Terhadap Masyarakat**

Diharapkan penelitian ini dapat dilanjutkan untuk diterapkan pada manusia, sehingga hasilnya dapat dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai salah satu terapi untuk penyakit Alzheimer.

