

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aluminium klorida merupakan senyawa kimia utama yang terdiri atas aluminium dan klorin serta memiliki rumus kimia $AlCl_3$. Aluminium merupakan logam yang sangat melimpah di alam dan manusia berpotensi besar untuk terpapar aluminium. Aluminium dapat ditemukan di air dengan jumlah yang rendah. Pelapukan material kerak yang mengandung aluminium serta aktivitas manusia seperti penambangan berkontribusi pada peningkatan kadar aluminium di lingkungan. Selain itu, kemungkinan terpapar aluminium juga semakin meningkat akibat penggunaan barang-barang seperti peralatan memasak, kosmetik, wadah minum, bahan tambahan makanan, dan produk farmasi.^{1,2}

Aluminium dapat masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara, seperti inhalasi, ingesti, dan absorpsi dermal. Aluminium diabsorpsi melalui traktus gastrointestinal dan diekskresikan melalui urin. Pada fungsi ginjal normal, aluminium hampir seluruhnya dieliminasi di tubuh dan sangat sedikit akumulasi yang bisa terjadi.³ Akumulasi aluminium meningkat seiring dengan penuaan dan adanya paparan jangka lama. Aluminium yang tidak diekskresikan akan beredar di tubuh dan dapat ditemukan di tulang, hati, ginjal, sistem hematopoietik dan otak.¹

Akumulasi aluminium di otak dapat menyebabkan terjadinya neurotoksisitas melalui berbagai mekanisme, diantaranya disfungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis.^{4,5} Disfungsi mitokondria memainkan peran penting pada patogenesis aluminium menginduksi terjadinya degenerasi neuron.⁶ Disfungsi mitokondria berkaitan dengan kerusakan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada otak.^{6,7} *Reactive Oxygen Species* merupakan molekul yang tidak berpasangan dan memiliki sifat sangat tidak stabil dan reaktif. *Reactive Oxygen Species* hanya dapat bertahan dalam hitungan *milisecond* sebelum bereaksi dengan molekul lain untuk menstabilkan dirinya.⁸ Efek berbahaya adalah terdapat radikal bebas yang mengandung molekul oksigen, seperti *superoxide radical anion* (O_2^-), *hydroxyl radical* (HO^-), *nitric oxide* (NO) dan *peroxynitrite* ($ONOO^-$). Produksi ROS dan antioksidan normalnya seimbang pada metabolisme seluler di mitokondria namun

apabila terjadi ketidakseimbangan dimana ROS yang terbentuk berlebih dan tidak bisa dinetralisir oleh antioksidan akan berakibat terjadinya peningkatan stres oksidatif.^{9,10} Stres oksidatif yang terjadi dapat menghambat mekanisme pertahanan antioksidan, mengganggu fungsi seluler, dan menyebabkan kerusakan struktural pada protein fungsional di otak.¹¹

Neuron dan neuroglia sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh aluminium. Kondisi ini dapat dijelaskan karena aluminium merupakan zat yang bersifat neurotoksik yang dapat merusak sel-sel yang ada di otak. Sel glia merupakan salah satu sel di otak yang berespon terhadap kerusakan otak yang terjadi.¹²⁻¹⁴ Ketika dirangsang oleh sinyal bahaya di otak akibat akumulasi aluminium menyebabkan sel glia mengalami aktivasi. Sel glia yang teraktivasi akan menginduksi terjadinya neuroinflamasi dengan dilepaskannya sitokin pro inflamasi seperti *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), dan kemokin serta transkripsi gen proinflamasi.¹⁵ Keadaan ini jika berlangsung terus menerus dapat menyebabkan toksisitas neuron dan berakhir dengan terjadinya degenerasi neuron.¹⁶ Sel glia yang teraktivasi juga akan mengalami perubahan dalam hal morfologi, jumlah, dan fungsi sel. Sel glia akan bermigrasi dengan cepat ke lokasi jaringan yang mengalami kerusakan, sehingga pada gambaran histopatologis jaringan otak dapat dilihat adanya peningkatan jumlah sel glia (*gliosis*).¹⁷

Sel glia dapat dijadikan parameter dalam penelitian. Hal ini dikarenakan adanya aktivasi sel glia berupa peningkatan jumlah merupakan tanda awal terjadinya disfungsi pada sistem saraf.¹⁸ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Firas H Bazzari dan kawan-kawan tahun 2019 dilaporkan bahwa induksi AlCl₃ 50 mg/kgBB/hari selama 6 minggu secara intraperitoneal pada tikus Wistar menunjukkan gambaran peningkatan infiltrasi sel glia (*gliosis*).¹⁹ Percobaan pada hewan juga menunjukkan bahwa paparan AlCl₃ pada tikus akan mengaktivasi sistem imun dengan peningkatan jumlah makrofag dan sel glia bersamaan dengan peningkatan konsentrasi aluminium.²⁰ Peningkatan jumlah sel glia (*gliosis*) dapat berkontribusi pada patogenesis terjadinya degenerasi neuron. Adanya transplantasi *stem cell* dapat mengurangi kerusakan otak yang terjadi akibat induksi AlCl₃.

Stem cell merupakan terapi gen yang sedang berkembang akhir-akhir ini. *Mesenchymal stem cell* (MSC) merupakan tipe *stem cell* yang termasuk kedalam kelompok multipotent *stem cell*. *Mesenchymal stem cell* dapat berasal dari sumsum tulang, jaringan adiposa, plasenta, darah, dan *umbilical cord*.²¹ *Mesenchymal stem cell* memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi dan beregenerasi menjadi berbagai jenis sel.^{22,23} Efek parakrin dari MSC dapat menstimulasi terjadinya neurogenesis, synaptogenesis, angiogenesis, efek proteksi terhadap saraf, menggantikan sel, mengurangi stres oksidatif, dan apoptosis dengan mensekresikan faktor neutropik, kemokin, sitokin anti inflamasi dan efek imunomodulator.²⁴ *Mesenchymal stem cell* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* (HWJ-MSC) yang berasal dari *umbilical cord*.

Wharton's jelly merupakan jaringan ikat mukoid yang disusun oleh komponen matriks ekstraseluler terdiri dari protein glikosaminoglikan, serat kolagen, myofibroblast, dan kadang-kadang sel mast. *Wharton's jelly* mengelilingi pembuluh darah arteri dan vena *umbilical*. *Wharton's jelly* paling banyak terdapat di perivaskular dan hanya sebagian kecil terdapat di intervaskular dan subamniotik.²⁵ *Human wharton's jelly mesenchymal stem cell* dipilih karena memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi, tingkat imunogenesitas yang rendah, tidak memerlukan tindakan yang infasif, dan tidak ada permasalahan etik dalam penggunaannya.²⁶

Studi preklinik 5 tahun terakhir menunjukkan peran MSC terhadap otak. Pemberian MSC pada tikus dapat memodulasi peradangan saraf melalui pengaktifan sel glia, mencegah pelepasan sitokin inflamasi, menghentikan kematian sel saraf, dan menyebabkan berkurangnya defisit kognitif. Penelitian yang dilakukan oleh Cui dan kawan-kawan tahun 2017 dilaporkan bahwa dengan pemberian hUC-MSC secara intravena pada tikus model dapat memperbaiki fungsi kognitif yang disertai dengan penurunan stres oksidatif dan mempromosikan neurogenesis pada daerah hipokampus.²⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Naaldijk dan kawan-kawan tahun 2016 dilaporkan bahwa pada tikus APP/PS1 dengan pemberian MSC selama 28 hari dosis 1×10^6 sel menunjukkan penurunan jumlah dan ukuran sel glia.¹⁸ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian MSC

menyebabkan peningkatan jumlah sel glia.^{26,28-31} Namun, penelitian lain juga menunjukkan bahwa terdapat penurunan signifikan jumlah sel glia setelah diberikan MSC.^{18,32,33} Oleh karena itu, berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap jumlah sel glia otak pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$).

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$) ?
2. Bagaimana jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$) yang kemudian diinjeksikan *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* ?
3. Bagaimana perbedaan jumlah sel glia otak pada kelompok penelitian ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$)

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$)
2. Untuk mengetahui jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$) yang kemudian diinjeksikan *human wharton's jelly mesenchymal stem cell*

3. Untuk mengetahui perbedaan jumlah sel glia otak pada kelompok hewan penelitian

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini dapat mengasah kemampuan berpikir kritis, membuka dan memperluas wawasan terhadap permasalahan kesehatan yang ada saat ini, khususnya mengenai pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$).

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan, diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah dan memperkaya khasanah ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap jumlah sel glia otak pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat induksi menggunakan aluminium klorida ($AlCl_3$).

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

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

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

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