

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit pada otak yang dapat merusak daya ingat dan kemampuan berpikir pasien, sehingga mempengaruhi kegiatan sederhana yang biasa dilakukan sehari-hari. Gejala penyakit ini kebanyakan muncul pada orang tua yang berusia 60-an atau lebih. Menurut data Kementerian Kesehatan, (2016) jumlah penderita Alzheimer di Indonesia pada tahun 2013 mencapai diperkirakan mencapai satu juta orang. Pada tahun 2030 jumlah tersebut diperkirakan dapat meningkat drastis menjadi dua kali lipat hingga empat juta pada tahun 2050. Hal tersebut menunjukkan bahwa penyakit ini di Indonesia dapat meningkat setiap tahun seiring dengan penambahan jumlah penduduk. Saat ini belum terdapat pemeriksaan yang spesifik dalam mengonfirmasi penyakit Alzheimer. Umumnya dokter mengonfirmasi penyakit berdasarkan gejala dan beberapa uji untuk melakukan diagnosis, sehingga penanganan yang digunakan hanya untuk mengatasi gejala penyakit. Oleh sebab itu, penting dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai patofisiologis penyakit tersebut untuk mendapatkan pengobatan yang tepat.

Menurut Nisa dan Sinuraya, (2017) patofisiologis penyakit Alzheimer terkait dengan kerusakan dan kematian neuron di daerah hipokampus yang melibatkan memori. Menurut penelitian lain, talamus dan amygdala juga memiliki peran dalam aktivitas memori otak. Bagian talamus pada otak hewan model Alzheimer terdapat plak amyloid dan *neurofibrillary tangles* (Aggleton *et al.*, 2016). Nelson *et al.*, (2018) juga menyatakan bahwa plak amyloid dan protein tau ditemukan pada amygdala berdasarkan hasil pewarnaan imunohistokimia.

Menurut pendapat *National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke* (NINCDS) dan *Related Disorders Assosiation* (ADRDA) tahun 1984 diagnosis Alzheimer hanya dipastikan melalui otopsi, sehingga diagnosa pada pasien yang masih hidup hanya berupa dugaan Alzheimer. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut seperti pemeriksaan secara molekuler (Santoso dan Kalanjati, 2014). Secara molekuler penyakit Alzheimer terjadi melalui empat jalur, yaitu pembentukan *amyloid precursor protein* (APP),

hiperfosforilasi protein tau, stress retikulum endoplasma serta neuroinflamasi. Pemeriksaan molekuler melalui empat jalur tersebut digunakan untuk mengetahui penyebab utama yang berkontribusi pada penyakit Alzheimer. Hasil pemeriksaan tersebut berupa peningkatan ekspresi gen penyebab penyakit Alzheimer (Abid *et al.*, 2019). Oleh karena itu, untuk mempelajari lebih lanjut mengenai mekanisme penyakit Alzheimer, perlu diketahui juga gen-gen terkait yang terlibat pada keempat jalur tersebut dengan penyakit Alzheimer. Gen-gen yang dianalisis pada penelitian ini adalah gen terkait neuroinflamasi dan penyebab stress retikulum endoplasma.

Neuroinflamasi merupakan proses inflamasi kompleks yang terjadi pada sistem saraf pusat sebagai mekanisme pertahanan terhadap patogen, toksin dan faktor yang menyebabkan neurodegenerasi (Putri dan Bachtiar, 2020). Menurut Kitazawa *et al.*, (2011), neuroinflamasi memiliki kontribusi dalam etiologi penyakit Alzheimer dan merupakan mekanisme pertahanan. Sitokin proinflamasi seperti *IL-1*, *IL-6* dan *TNF- α* meningkat dalam plasma, otak, dan cairan serebrospinal pada pasien Alzheimer. *IL-1* terdiri dari dua isoform yaitu *IL-1 α* dan *IL-1 β* (Syaftef *et al.*, 2008). *IL-1 β* disekresi oleh mikroglia untuk menyeleksi agen patogen pada otak. Namun, ekspresi berlebihan gen tersebut bersifat neurotoksik dan menyebabkan kerusakan dan kematian neuron (Purba, 2020). Kerusakan pada sel neuron secara fisiologis akan menyebabkan apoptosis.

Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram atau biasa dikenal *Programmed cell death* (PCD). Apoptosis merupakan salah satu proses penting untuk menggambarkan patogenesis dan petunjuk pengobatan penyakit. Penyebab apoptosis terbagi atas dua, yaitu penyebab fisiologis dan penyebab patologis. Contoh penyebab fisiologis apoptosis adalah pada perkembangan embrionik saat pembentukan jaringan, luruhnya endometrium pada saat menstruasi, involusi kelenjar timus saat usia anak-anak, dll (Sari, 2018). Salah satu contoh penyebab patologis apoptosis adalah plak amiloid. Proses apoptosis diawali di mitokondria dan retikulum endoplasmik (RE) sebagai sumber kalsium. Plak amiloid tersebut menyebabkan stress oksidatif intraseluler, sehingga berlanjut terhadap peningkatan Ca^{2+} ekstraseluler (Purba, 2020). Gen *Ryr3* memiliki peran terhadap

stres oksidatif pada retikulum endoplasma dan apoptosis, sehingga menyebabkan kematian sel terprogram yang dimediasi oleh Ca^{2+} (Chung *et al.*, 2016).

Secara molekuler berdasarkan gen yang terlibat dalam penyakit Alzheimer tersebut diharapkan dapat digunakan sebagai pengobatan yang lebih spesifik terhadap penyakit Alzheimer. Salah satu jenis pengobatan yang dapat digunakan adalah *Stem cell*. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan, *stem cell* memiliki potensi dalam mengobati berbagai penyakit. *Stem cell* merupakan sel yang terdapat pada organisme multiseluler, dapat melakukan pembelahan sel dan berdiferensiasi menjadi beberapa sel spesifik, serta membentuk *stem cell* baru (Dewin dan Gondhowiardjo, 2013). *Stem cell* tersebut dapat diambil dari beberapa sumber seperti plasenta dan sumsum tulang. Bagian plasenta yang dapat digunakan sebagai *stem cell* adalah *specific mucous proteoglycan-rich matrix* atau biasa disebut *Wharton's jelly*.

Wharton's jelly terdiri dari sel miofibroblas yang tersebar pada matriks dan memiliki fungsi kontraktile (Wibowo *et al.*, 2017). *Wharton's jelly* digunakan sebagai alternatif dari *stem cell* yang berasal dari *bone marrow* dan *adiposa tissue*. Kekurangan dari *bone-marrow* MSC adalah prosedur yang invasif dan menyakitkan karena proses pengambilan sumsum tulang dilakukan dengan aspirasi (Paladino *et al.*, 2019). Menurut Wu *et al.*, (2018) *Wharton's jelly* secara signifikan dapat mengurangi infark pada otak dan menekan aktivasi mikroglia yang menyebabkan defisit kerja neuron. Santos *et al.*, (2019) juga melaporkan bahwa *human Mesenchymal stem cell-extracellular vesicles* (hMSC-ev) yang berasal dari *Wharton's jelly* dapat melindungi neuron hipokampus dari stress oksidatif dan gangguan pada sinap yang diinduksi oleh β -amiloid oligomers dengan neuroproteksi yang dimediasi oleh katalase yang dibantu oleh aminotriazol.

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's jelly* (MSC-WJ) terhadap tikus model Alzheimer perubahan ekspresi gen *IL-1 β* dan *Ryr3*. Metode untuk mendeteksi ekspresi gen *IL-1 β* dan *Ryr3* dilakukan secara kuantitatif menggunakan *Real-Time* PCR. Teknik ini digunakan untuk mengamplifikasi gen target secara *in vitro* dengan jumlah yang dapat mencapai ribuan hingga jutaan salinan. Oleh karena itu, metode ini sudah digunakan secara luas dalam bidang

kedokteran untuk melakukan pengujian terhadap berbagai penyakit, salah satunya untuk memeriksa kelainan pada genetiknya. Penelitian ini dilakukan berdasarkan latar belakang diatas untuk menganalisis perubahan yang terjadi pada ekspresi gen *IL-1 β* dan *Ryr3* yang mengindikasikan penyakit Alzheimer dengan adanya pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's jelly* (MSC-WJ).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's jelly* terhadap ekspresi gen *IL-1 β* pada tikus model Alzheimer ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's jelly* terhadap ekspresi gen *Ryr3* pada tikus model Alzheimer ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menganalisis pengaruh dari *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ) terhadap ekspresi gen *IL-1 β* pada otak tikus sebagai hewan model *Alzheimer's disease*.
2. Menganalisis pengaruh dari *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ) terhadap ekspresi gen *Ryr3* pada otak tikus sebagai hewan model *Alzheimer's disease*.

D. Hipotesis Penelitian

1. *Mesenchymal stem cell Warthorn jelly* berpengaruh terhadap ekspresi gen *IL-1 β* pada tikus model *Alzheimer's disease*.
2. *Mesenchymal stem cell Warthorn jelly* berpengaruh terhadap ekspresi gen *Ryr3* pada tikus model *Alzheimer's disease*.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini yaitu memberikan informasi kepada masyarakat bahwa *stem cell* dapat menjadi pengobatan yang cukup menjanjikan terhadap penyakit Alzheimer dan serta memberikan peran dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai gen terutama pada bidang kedokteran.

