

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Demensia adalah kumpulan gejala berupa penurunan fungsi kognitif yang cukup signifikan sehingga dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Gangguan kognitif ini dapat memengaruhi memori, pemikiran, orientasi, pemahaman, berhitung, dan bahasa.<sup>1</sup> Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2021, ada sekitar 55 juta orang di seluruh dunia yang menderita demensia.<sup>1</sup> Pada tahun 2030, diperkirakan angka ini mencapai 75 juta orang.<sup>2</sup> Penuaan menjadi faktor risiko terbesar demensia, dengan demikian seseorang yang berusia lebih tua memiliki risiko menderita demensia daripada usia yang muda.<sup>3</sup>

Demensia dikaitkan dengan beberapa neuropatologi, yaitu *Alzheimer's Disease* (AD), *cerebrovascular disease*, penyakit badan Lewy, dan demensia frontotemporal.<sup>4</sup> Perbedaan ini dapat dilihat dari karakteristik patologi, onset, riwayat perjalanan penyakit, serta hasil dari pemeriksaan penunjangnya.<sup>4</sup> *Alzheimer's Disease* menjadi penyebab paling umum demensia, yang memengaruhi 60-70% dari semua kasus demensia.<sup>1</sup>

*Alzheimer's Disease* adalah penyakit neurodegeneratif bertahap dan progresif yang disebabkan oleh kematian sel saraf. Penyakit ini melumpuhkan fungsi kognitif termasuk memori, pemahaman, bahasa, penalaran, dan penilaian.<sup>5</sup> *Alzheimer's Disease* menjadi penyebab kematian utama ke-7 secara global pada tahun 2019 dengan 65% kematian akibat AD adalah wanita.<sup>6</sup> Insiden AD meningkat cepat dan menjadi permasalahan global yang serius. Di Indonesia, belum ada data prevalensi yang merangkum kejadian demensia. Namun, pada tahun 2016 diperkirakan sekitar 1.2 juta orang demensia, yang akan meningkat menjadi 2 juta orang ditahun 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050.<sup>7</sup> Menurut WHO, AD berdampak ke semua sisi kehidupan, seperti dampak sosial dan ekonomi.<sup>2</sup>

Berdasarkan onset terjadinya, AD memiliki dua kelompok, yaitu *Early Onset Alzheimer Disease* (EOAD) dan *Late Onset Alzheimer Disease* (LOAD).<sup>8</sup> EOAD muncul pada pasien dengan usia kurang dari 65 tahun serta disebut juga sebagai

Alzheimer tipe familial, sedangkan LOAD muncul pada pasien dengan usia lebih dari 65 tahun serta disebut juga sebagai Alzheimer tipe sporadis.<sup>8</sup> EOAD biasanya diturunkan secara autosomal dominan yang berkaitan dengan mutasi dari gen, yaitu *Amyloid Precursor Protein (APP)*, *Presenilin-1 (PSEN1)*, dan *Presenilin-2 (PSEN2)* dan hanya 5% dari keseluruhan Alzheimer.<sup>9</sup> Sedangkan, LOAD dikaitkan dengan gabungan beberapa faktor, seperti genetik, gaya hidup dan faktor lingkungan lainnya serta menjadi penyebab kasus Alzheimer terbesar.<sup>10</sup>

Karakteristik AD secara histopatologi yaitu adanya plak amiloid atau *neuritic plaque* ekstraseluler yang mengandung Beta-amyloid ( $A\beta$ ) dan agregasi intraseluler dari neurofibrillary tangles (NFTs) yang berkaitan dengan hiperfosforilasi Tau.<sup>11</sup> Plak  $A\beta$  adalah akumulasi peptida yang berasal dari hasil pemecahan APP oleh  $\beta$ -secretase dan kompleks  $\gamma$ -amiloid melalui jalur amyloidogenik dengan panjang rantai bervariasi.<sup>12</sup> Hasil pemecahan ini berupa amiloid tidak larut sehingga terakumulasi menjadi suatu plak yang berujung kepada kematian neuron.<sup>13</sup> Tau adalah protein yang membantu menstabilkan mikrotubulus pada sel saraf di otak sehingga jika terjadi hiperfosforilasi akan menyebabkan pembentukan dari NFTs yang berujung kepada gangguan penghantaran sinyal di neuron.<sup>13</sup> Adanya  $A\beta$  juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada jaringan saraf. Stres oksidatif menyebabkan terjadinya peradangan saraf yang berujung kepada kerusakan neuron dan apoptosis.<sup>14</sup>

Sampai saat ini belum ditemukan terapi yang bisa menyembuhkan penyakit Alzheimer, karena penyebabnya yang multifaktorial. Obat-obatan yang tersedia saat ini hanya sementara memperbaiki gejala, tetapi tidak untuk memperlambat atau menghentikan kerusakan dan kehancuran neuron.<sup>15</sup> Penemuan sel punca memberikan harapan baru untuk pengembangan pengobatan penyakit neurodegeneratif salah satunya, yaitu Alzheimer.<sup>16</sup> Terapi sel punca memungkinkan regenerasi jaringan saraf, menstabilkan jaringan saraf, dan mengurangi neurodegenerasi.<sup>16</sup>

Terapi sel punca memiliki tujuan, yaitu dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel dan jaringan yang rusak dan meningkatkan respon perbaikan jaringan yang disfungsi.<sup>16</sup> Sel punca memiliki beberapa empat jenis, salah satunya yaitu *Mesenchymal Stem Cells (MSC)*. *Mesenchymal Stem Cells* adalah sel punca

dewasa yang berasal dari berbagai jaringan, seperti sumsum tulang, tali pusat, plasenta, darah tepi, jaringan adiposa, dan lain sebagainya. MSC lebih unggul dibandingkan jenis sel punca lainnya dikarenakan dapat berdiferensiasi menjadi sel saraf, memiliki risiko rendah menjadi sel kanker, bersifat immunomodulator, serta memiliki kemampuan untuk bermigrasi ke lokasi yang cedera akibat inflamasi jaringan.<sup>17</sup> MSC jenis *Wharton's Jelly* (MSC-WJ) menjadi pilihan yang tepat dalam terapi Alzheimer.

*Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* (MSC-WJ) yang berasal dari manusia memiliki beberapa keunggulan, yaitu mudah didapatkan, tidak invasif, aman, dan tidak bermasalah dalam etik kedokteran.<sup>18</sup> Menurut penelitian Hui dkk yang menggunakan Wharton's Jelly dari tali pusat memberikan efek berupa peningkatan fungsi kognitif dan mengurangi deposisi A $\beta$  pada tikus model A $\beta$ PP/PS1.<sup>19</sup> Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly juga memiliki kemampuan antiapoptosis dan anti-inflamasi yang mendukung terkait patogenesis dari Alzheimer. Penelitian Park dkk menunjukkan bahwa sekelompok tikus model Alzheimer yang diobati dengan MSC-WJ menunjukkan pengurangan yang signifikan dalam kematian sel dan meningkatkan pembersihan plak A $\beta$ .<sup>20</sup>

Salah satu gen yang berkaitan dengan patologis penyakit Alzheimer yaitu gen Sirtuin. Sirtuin adalah enzim yang bergantung pada aktivitas Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD<sup>+</sup>).<sup>21</sup> Sirtuin terdiri dari tujuh jenis dan banyak diekspresikan di otak.<sup>21</sup> Sirtuin 1 (SIRT1) menjadi sirtuin yang paling banyak dipelajari dalam Alzheimer. Menurut Donmez dkk. ekspresi berlebihan *Sirtuin 1* memiliki efek dalam penurunan plak A $\beta$  melalui peningkatan deasetilasi RAR $\beta$  (Retinoic Acid Receptor  $\beta$ ) dengan mengaktifkan faktor transkripsi ADAM10.<sup>22</sup> ADAM10 merupakan bagian dari enzim  $\alpha$ -secretase yang berperan dalam proses APP melalui jalur non-amyloidogenic sehingga mengurangi pembentukan plak A $\beta$ .<sup>22</sup> Ekspresi berlebih Sirtuin 1 pada tikus model neurodegenerasi, termasuk Alzheimer yaitu mengurangi dan memperbaiki penyebaran patologi Tau.<sup>23</sup> Sedangkan, penurunan kadar Sirtuin 1 akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif sehingga terjadi neuroinflammation berujung kepada kerusakan sel saraf kemudian mengarah ke AD.<sup>24</sup> Penelitian-penelitian sebelumnya mendukung bahwa gen Sirtuin 1 terlibat dalam patologi penyakit Alzheimer.

Namun, penelitian mengenai pengaruh pemberian MSC-WJ terhadap kelompok gen tersebut masih sangat sedikit sehingga membutuhkan informasi yang lebih banyak lagi dan lebih jelas. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai “Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* terhadap Ekspresi Gen *Sirtuin 1* pada Tikus Model Alzheimer”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka didapatkan sebuah rumusan masalah dari penelitian ini, yaitu bagaimana pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* terhadap ekspresi gen *Sirtuin 1* pada tikus model Alzheimer?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* terhadap ekspresi gen *Sirtuin 1* pada tikus model Alzheimer.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus penelitian ini, yaitu :

1. Mengetahui ekspresi gen *Sirtuin 1* pada kelompok hewan coba model Alzheimer.
2. Mengetahui ekspresi gen *Sirtuin 1* pada kelompok hewan coba model Alzheimer yang sudah diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly*.
3. Membandingkan ekspresi gen *Sirtuin 1* pada kelompok hewan coba model Alzheimer yang telah diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* dengan yang tidak diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti. Selain itu, penelitian ini juga dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih pola berpikir kritis terhadap pemahaman akan ilmu pengetahuan.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen *Sirtuin 1* pada tikus model Alzheimer.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan**

Bagi institusi pendidikan, hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan mengenai penyakit Alzheimer dan menjadi tambahan informasi mengenai terapi sel pada penyakit Alzheimer.

#### **1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain**

Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai tambahan bahan gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly*, ekspresi gen *Sirtuin 1* pada tikus Alzheimer atau penelitian lanjutan.

