

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Demensia merupakan istilah umum untuk beberapa penyakit yang bersifat progresif, mempengaruhi memori, kognitif, kemampuan, tingkah laku seseorang, dan mengganggu secara signifikan terhadap kemampuan individu dalam menjalankan aktivitas harian. Penyakit Alzheimer adalah bentuk demensia terbanyak dimana 60-70 % kasus dari demensia adalah penyakit Alzheimer.<sup>1</sup>

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang menunjukkan perubahan kognitif progresif secara bertahap dan defisit fungsional. Alzheimer berkaitan dengan adanya perubahan perilaku yang berhubungan dengan penumpukan deposisi amiloid serta protein Tau di otak. Gejala kognitif Alzheimer yang paling sering, yaitu defisit dalam memori jangka pendek, eksekutif dan disfungsi visuospasial, serta praksis. Gangguan memori merupakan gejala khas pada Alzheimer. Meskipun umumnya non-defisit kognitif memori, seperti afasia, disfungsi eksekutif, dan apatis bisa bermanifestasi lebih awal dan menjadi gejala dari AD tetapi defisit memori dianggap sebagai gejala utama.<sup>2</sup>

Penelitian menunjukkan permulaan Alzheimer berkaitan dengan adanya mekanisme kaskade kompleks yang menyebabkan kematian pada neuron. Kaskade neurodegeneratif ini ditandai dengan adanya perubahan dalam produksi *beta amyloid* ( $A\beta$ ). Dua faktor utama dalam terjadinya Alzheimer adalah pembentukan *neurofibrillary tangle* (NFT) dan hiperfosforilasi protein Tau. Peningkatan produksi *beta amyloid* ( $A\beta$ ) serta adanya kekusutan *neurofibrillary* otak dapat merangsang sistem imun dan menginduksi adanya proinflamasi. Aktifnya kaskade inflamasi menginduksi kerusakan yang permanen pada sel-sel otak.<sup>3</sup> Hubungan antara peradangan saraf dan disfungsi saraf pada Alzheimer, diatur oleh adanya aktivasi astrosit serta aktivasi sel mikroglia yang bersifat progresif. Aktivasi tersebut akan menimbulkan kelebihan produksi dari molekul proinflamasi.<sup>4</sup> Salah satu gen yang berkaitan dengan aktivitas tersebut yaitu gen PPAR- $\gamma$ .

Gen PPAR- $\gamma$  merupakan gen yang berperan penting dalam Alzheimer. Pengamatan yang dilakukan terhadap PPAR- $\gamma$  menunjukkan bahwa PPAR- $\gamma$  mampu menekan respon inflamasi pada makrofag perifer dan berperan dalam

antiamiloidogenik dalam Alzheimer. PPAR- $\gamma$  memiliki efek perbaikan status inflamasi pada otak pasien yang mengalami Alzheimer dengan cara menekan sekresi molekul proinflamasi, meningkatkan fungsi mitokondria, serta terlibat langsung terhadap mekanisme pembentukan peptida *beta amyloid* dan hiperfosforilasi protein Tau.<sup>5</sup>

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa PPAR- $\gamma$  memiliki efek neuroprotektif dengan cara mengatur transkripsi gen yang berkaitan dengan patogenesis dari neurodegenerasi pada Alzheimer. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa PPAR- $\gamma$  dapat mencegah terjadinya neurodegenerasi. Hal ini memperkuat kemungkinan translasi pengembangan terapi neuroprotektif baru yang menargetkan PPAR- $\gamma$  untuk kondisi penyakit yang berkaitan dengan neurodegeneratif yaitu Alzheimer.<sup>6</sup>

Hingga saat ini tidak ada terapi yang mampu untuk mengobati penyakit Alzheimer secara efektif terutama dalam menghentikan progresivitas penyakit Alzheimer. Obat-obatan yang ada seperti asetilkolinesterase inhibitor atau antagonis reseptor NMDA hanya menawarkan manfaat simptomatik.<sup>7</sup> Jenis obat yang telah disetujui untuk mengobati penderita Alzheimer oleh Food Drug Administration (FDA) yaitu inhibitor kolinesterase (*donepezil, rivastigmine, dan galantamine*) dan modulator reseptor NMDA (*memantine*) hanya bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang usia tetapi gagal dalam menghentikan perkembangan penyakit. Pilihan terapi berbasis sel induk dalam penyakit neurodegeneratif memberikan harapan baru dalam pengobatan penyakit Alzheimer dengan strategi pergantian maupun regenerasi sel.<sup>8</sup>

Sel punca merupakan populasi sel yang memiliki kemampuan dalam berproliferasi secara ekstensif dalam hal memperbarui diri dari satu sel menjadi berbagai jenis sel maupun jaringan tertentu. Sel punca memiliki kapasitas yang besar dalam melakukan perbaharuan diri (*self renewal*). *Self renewal* merupakan kemampuan untuk melakukan replikasi serta menciptakan sel-sel dengan sifat yang sama seperti sel induk. Kemampuan ini diatur melalui interaksi dinamis antara protein intrinsik yang diekspresikan dengan sinyal ekstrinsik yang diterima.<sup>9</sup> Sel punca memiliki ciri khas berupa dapat membangun struktur jaringan dalam tubuh dan plastisitas. Plastisitas sel punca merupakan kemampuan sel punca khusus

jaringan dewasa untuk beralih menjadi identitas yang baru. Sel punca memiliki kemampuan trans-diferensiasi menjadi garis keturunan yang spesifik.<sup>10</sup> Sel punca berasal dari beberapa sumber yang memiliki potensi berbeda. Sel punca yang saat ini mulai banyak digunakan adalah *wharton's jelly*. Di dalam *wharton's jelly* terdapat kandungan *Mesenchymal Stem Cells*. *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) merupakan sel multipoten yang memiliki kemampuan dalam berdiferensiasi menjadi sel osteogenik, adipogenik, kondrogenik, dan neurogenik. Melalui kemampuan ini, MSC dianggap sebagai sumber sel yang bisa ditransplantasikan dalam pengobatan regeneratif yang efektif. Kumpulan sel ini dapat ditemukan di berbagai lokasi salah satunya terdapat pada lapisan tali pusat manusia (*Wharton's jelly*).<sup>11</sup>

*Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* (MSC-WJ) merupakan salah satu jenis dari MSC dan berasal dari tali pusat. Tali pusat memiliki MSC dalam jumlah yang besar serta dianggap etis untuk dimanfaatkan karena tali pusat sering dianggap sebagai sesuatu yang tidak berguna. Keuntungan logistik ini menjadikan *wharton's jelly* sebagai sumber sel punca yang menarik dalam suatu terapi. *Wharton's jelly* merupakan sumber yang sangat baik karena kandungan MSC dalam *wharton's jelly* masih mempertahankan sifat primitif. *Mesenchymal Stem Cells Wharton's jelly* mampu berdiferensiasi menjadi sejumlah tipe sel yang mengarah ke berbagai fungsi. Selain itu, MSC-WJ juga mudah untuk dipanen jika dibandingkan dengan MSC lain, seperti sumsum tulang.<sup>11</sup> Kemampuan MSC telah diuji pada model hewan Alzheimer dan didapatkan bahwa MSC mampu mengurangi ukuran plak A $\beta$ . Selain itu, MSC juga bertindak dalam imunomodulator, yakni dapat meningkatkan regulasi dari sitokin anti-inflamasi; menurunkan proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). *Mesenchymal Stem Cells* dapat berkontribusi dalam perlindungan neuron yang terpapar oleh stres oksidatif.<sup>12</sup>

Penelitian terbaru yang ditinjau oleh Wang, et al. menunjukkan bahwa sel punca mampu menginduksi regenerasi langsung dari sel saraf dan sinapsis, mencegah pembentukan proinflamasi mikroglia dan mempromosikan pembentukan antiinflamasi dari mikroglia. Selain itu, efek pemberian dari sel punca juga dapat meningkatkan degradasi dari *beta amyloid*, mengurangi risiko kaskade *beta*

*amyloid*, memperbaiki neuron yang cedera, meningkatkan sinaptogenesis. Dengan demikian, sel punca memiliki efek yang besar dalam patogenesis Alzheimer dengan cara memperoleh kembali fungsi vital melalui memperbaiki neuron yang rusak.<sup>13</sup>

Angka harapan hidup semakin tinggi seiring dengan penambahan usia. Namun, lansia yang menderita Alzheimer akan mengalami penurunan kualitas hidup karena adanya neurodegenerasi pada penyakit Alzheimer. Hingga saat ini belum ada obat yang dapat menghentikan terjadinya neurodegenerasi. Oleh karena itu, sel punca diharapkan menjadi salah satu alternatif pengobatan yang menjanjikan bagi Alzheimer. MSC merupakan salah satu sumber sel punca yang dapat digunakan. Akan tetapi, pada penelitian-penelitian sebelumnya belum ada pembahasan lebih lanjut mengenai pengaruh MSC terhadap gen yang dianggap memiliki potensi besar dalam Alzheimer, yakni PPAR- $\gamma$ . Gen PPAR- $\gamma$  ikut terlibat pada patogenesis Alzheimer dalam melakukan modulasi plak *amyloid*.<sup>14</sup> Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai "Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap Ekspresi Gen PPAR- $\gamma$  pada Tikus Alzheimer".

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan diatas, maka beberapa rumusan masalah yang diperoleh, yaitu :

1. Apakah ada pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton's jelly* terhadap ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada tikus Alzheimer?
2. Bagaimana ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada kelompok tikus Alzheimer?
3. Bagaimana ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada kelompok tikus Alzheimer yang sudah diberikan *mesenchymal stem cells wharton's jelly*?
4. Apakah ada perbedaan ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada tikus Alzheimer pada saat sebelum dengan sesudah diberikan *mesenchymal stem cells wharton's jelly*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton's jelly* terhadap ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada tikus Alzheimer.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada kelompok tikus Alzheimer
2. Mengetahui ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada kelompok tikus Alzheimer yang sudah diberikan *mesenchymal stem cells wharton's jelly*
3. Membandingkan ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada tikus Alzheimer pada saat sebelum diberikan *mesenchymal stem cells wharton's jelly* dengan sesudah diberikan *mesenchymal stem cells wharton's jelly*

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini sebagai bentuk penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari sebelumnya sehingga dapat mengembangkan wawasan 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

Penelitian ini dapat menambah informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton's jelly* terhadap ekspresi gen PPAR- $\gamma$  pada tikus Alzheimer.

### 1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti lain

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

### 1.4.4 Manfaat Bagi Pelayanan di bidang Kemasyarakatan

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi gambaran bagi praktisi kesehatan dalam memberikan pilihan terapi berbasis sel punca khususnya *mesenchymal stem cells wharton's jelly* pada individu pengidap Alzheimer sehingga dapat memberikan hasil terapi yang efektif.