

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap tiga detik satu orang di dunia mengalami demensia.¹ *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan demensia sebagai sindrom neurodegeneratif yang timbul karena adanya kelainan yang bersifat kronis dan progresif disertai dengan gangguan fungsi luhur multipel seperti kemampuan berhitung, kapasitas belajar, kemampuan berbahasa, dan pengambilan keputusan.² Bentuk demensia yang paling banyak adalah penyakit Alzheimer.³

Penyakit Alzheimer atau *Alzheimer's disease* adalah salah satu jenis demensia yang ditandai dengan penurunan fungsi ingatan, fungsi kognitif, berbahasa, perubahan tingkah laku serta gangguan dalam menjalankan aktivitas sehari-hari sehingga penderitanya mengalami ketergantungan dalam pemenuhan kebutuhan dasar sehari-hari. Menurut *Alzheimer's Disease International* (ADI), penyakit Alzheimer didiagnosis pertama kali pada tahun 1906 dan sekitar 50 juta orang di seluruh dunia mengalami demensia saat ini.^{1,3,4}

Penyakit Alzheimer jarang terjadi pada usia muda dan lebih sering pada usia 65 tahun ke atas.⁵ Data lain menyebutkan angka kejadian penyakit Alzheimer meningkat secara eksponensial setiap lima tahun ketika menyentuh usia 65 tahun.⁶ Sementara menurut WHO, populasi orang tua meningkat setiap tahun di seluruh dunia dan diperkirakan pada tahun 2030 dan 2050 prevalensi demensia secara berturut-turut meningkat menjadi 78 juta dan 139 juta.

World Health Organization baru-baru ini merilis data kasus penderita demensia dan didapatkan sekitar 55 juta orang menderita demensia dengan 60% penderitanya berasal dari negara berpenghasilan rendah salah satunya Indonesia. Berhubungan dengan data tersebut, pada tahun 2016 diperkirakan sekitar 1,2 juta kasus demensia terjadi di Indonesia, angka ini akan meningkat menjadi 2 juta pada tahun 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050.^{2,7} Tentu saja itu bukan merupakan angka yang kecil mengingat tingkat pengetahuan masyarakat Indonesia terhadap penyakit Alzheimer masih minim.

Penyakit Alzheimer hingga saat ini masih dalam tahap penelitian karena penyebabnya belum diketahui dengan pasti. Namun, beberapa faktor berikut

diduga menjadi pencetus timbulnya penyakit Alzheimer antara lain, proses penuaan, paparan zat toksik seperti aluminium, hipertiroid atau hipotiroid, diabetes, trauma kepala, stres, depresi berat, hipertensi, penyakit autoimun, kelainan genetik, dan penumpukan protein beta-amyloid ($A\beta$) yang memicu terjadinya proses inflamasi.⁴

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin proinflamasi yang memiliki efek pleiotropik paling kuat yang berperan dalam regenerasi jaringan, imunitas, dan metabolisme.^{8, 9, 10} Sistem pertahanan tubuh akan merespon dengan baik jika IL-6 cepat diproduksi. Namun, lain hal jika IL-6 diproduksi dalam jumlah banyak. Hal tersebut akan menyebabkan suatu ketidakseimbangan dan timbulnya berbagai penyakit. Sebuah studi menyebutkan bahwa IL-6 menjadi biomarker yang baik pada penyakit inflamasi kronis termasuk penyakit Alzheimer.¹¹

Inflamasi kronis yang terjadi pada penyakit Alzheimer menyebabkan terjadinya peningkatan stress oksidatif sehingga mengakibatkan aktifnya jalur *Nuclear Factor Kappa B* (NF κ B). Peningkatan kadar ROS juga memicu pembebasan NF κ B dan memungkinkan faktor transkripsi bertranslokasi dari sitoplasma ke nukleus sehingga jalur NF κ B juga teraktivasi. Peningkatan aktivasi jalur NF κ B menyebabkan ekspresi gen IL-6 menjadi berlebihan yang kemudian mendorong dan memperkuat peradangan saraf.⁸

Pada otak pengidap penyakit Alzheimer, IL-6 ditemukan pada tahap awal deposisi amiloid dan pembentukan plak $A\beta$. *Interleukin-6* juga dapat meningkatkan perkembangan plak $A\beta$ sehingga menyebabkan kehilangan sinapsis dan disfungsi kognitif. Peningkatan IL-6 dalam jumlah banyak menyebabkan penurunan volume hipotalamus atau hipokampus. Diduga gangguan memori dan metabolisme diakibatkan oleh peningkatan IL-6 yang tidak terkontrol. Data yang sama menyebutkan bahwa disregulasi IL-6 ini merupakan penyebab terjadinya hal demikian. Tidak hanya itu, ekspresi IL-6 juga meningkat pada cairan serebrospinal dan plasma pengidap Alzheimer.^{12, 13}

World Health Organization menyebutkan hingga saat ini belum ada obat kuratif untuk penyakit Alzheimer.² Akan tetapi, ada dua kelas obat yang disetujui pemakaiannya dan digunakan hingga saat ini. Obat *Cholinesterase Inhibitors* yang terdiri dari Donepezil, Rivastigmine, dan Galantamine merupakan obat kelas

pertama. Obat *N-methyl D-aspartate* (NMDA) *Antagonists* atau jenis lainnya yaitu Memantine merupakan obat kelas kedua penyakit Alzheimer. Kedua kelas obat tersebut hanya bersifat simptomatik, tidak menyembuhkan ataupun mencegah penyakit. Para peneliti hingga saat ini masih mengembangkan berbagai terapi kuratif, salah satunya adalah terapi sel punca. Sel punca diketahui memiliki potensi regeneratif seperti pertumbuhan saraf ditambah dengan kemajuan teknologi akhir-akhir ini yang mempermudah pengembangan terapi sel punca. Dengan demikian, terapi sel punca sangat menjanjikan di masa mendatang dan diharapkan menjadi pengobatan kuratif untuk penyakit Alzheimer.^{5, 14}

Stem cell (sel punca) adalah sel yang mempunyai kemampuan memperbaharui diri melalui pembelahan sel mitosis dan berdiferensiasi menjadi berbagai sel khusus. Berdasarkan pengertiannya saja dapat kita ketahui bahwa sel punca dapat digunakan sebagai terapi berbagai penyakit. Berbagai organ seperti tulang, otot, kulit, otak, saraf, dan organ lainnya dapat berkembang dan melakukan regenerasi dengan bantuan sel punca.

Uji klinis fase pertama pada tahun 2015 dilakukan menggunakan sel punca mesenkimal darah tali pusat manusia. Uji klinis ini dilakukan pada sembilan pasien Alzheimer ringan hingga sedang, sel punca disuntikkan ke dalam hipokampus penderita Alzheimer dan didapatkan hasil bahwa pemberian sel punca aman dan tidak menimbulkan efek yang berbahaya. Beberapa uji klinis lain masih dalam uji coba. Berdasarkan beberapa uji klinis, terapi sel punca terhadap Alzheimer masih dalam tahap lanjut penelitian mengingat penyakit Alzheimer adalah penyakit kronis progresif yang didiagnosis setelah penderitanya sudah lama terkena Alzheimer. Harapan sebagai terapi untuk banyak penyakit dan cedera serius dari sel punca sangat besar. Para peneliti dan dokter medis sangat berharap dapat mewujudkan impian akan sel punca sebagai terapi untuk memulihkan sel dan jaringan yang hilang, rusak, atau menua dalam tubuh manusia.^{15, 16}

Berdasarkan latar belakang di atas, diketahui bahwa penyakit Alzheimer masih dalam tahap penelitian karena penyebabnya yang belum pasti serta pengobatan kuratif yang belum ada hingga saat ini, serta terjadinya peningkatan ekspresi IL-6 selama perjalanan penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, peneliti

tertarik untuk meneliti lebih lanjut terkait ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan oleh penulis di atas, maka didapatkan rumusan masalah penelitian yaitu tingkat ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca.
2. Untuk mengetahui ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang tidak diberi sel punca.
3. Untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca dan tidak diberi sel punca.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Dapat digunakan untuk meningkatkan kemampuan peneliti dalam mempelajari lebih lanjut tentang ekspresi gen yang terlibat dalam patogenesis penyakit Alzheimer dan peran sel punca sebagai terapi adjuvant.
2. Menambah kemampuan ilmiah dan pengetahuan selama penelitian.
3. Meningkatkan kemampuan berpikir dan menganalisis masalah.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Berkontribusi dan memberikan informasi bagi ilmu pengetahuan mengenai ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca.

2. Sebagai data dasar untuk penelitian lebih luas terkait ekspresi gen IL-6 pada tikus model Alzheimer yang diberi sel punca.

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain

1. Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai bahan penambahan gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan patogenesis Alzheimer yang diberi sel punca.
2. Diharapkan dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian lainnya yang memiliki cakupan yang lebih luas.

