

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif yang dicirikan oleh deposisi protein *beta-amyloid* (A $\beta$ ) dan pembentukan protein *neurofibrillary tangles* (NFTs) sehingga menimbulkan penurunan fungsi kognitif secara progresif.<sup>1</sup> Alzheimer merupakan penyebab paling umum dari demensia pada populasi lansia di seluruh dunia.<sup>2</sup> Angka kejadian demensia secara global menurut WHO adalah berkisar 57 juta jiwa pada tahun 2021 dan sekitar 70% dari kasus tersebut merupakan bentuk Alzheimer.<sup>3,4</sup> Prevalensi kejadian Alzheimer di Indonesia pada tahun 2023 diketahui sebanyak lebih dari 1,2 juta jiwa dan mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya yakni 1 juta pada tahun 2013. Kenaikan angka kejadian Alzheimer sehubungan dengan meningkatnya populasi lansia yang linear dengan bertambahnya angka harapan hidup.<sup>5</sup> Penyakit alzheimer menjadi peringkat ketujuh dari penyebab kematian tertinggi pada periode 2006 hingga 2016 dengan angka kematian sekitar 45.000 jiwa.<sup>6,7</sup>

Mutasi gen telah diasosiasikan sebagai penyebab kejadian Alzheimer. Patologi tersebut menghasilkan akumulasi plak A $\beta$  dan pembentukan NFTs yang mendorong proses neurodegenerasi. Beberapa faktor risiko yang menyebabkan mutasi gen diantaranya jenis kelamin, umur, polusi udara industri, trauma kepala, maupun intoksikasi logam.<sup>8</sup>

Logam merupakan unsur yang banyak dijumpai di lingkungan, paparan tubuh terhadap logam dapat terjadi melalui berbagai jalur, termasuk inhalasi, konsumsi air terkontaminasi, makanan, maupun produk perawatan pribadi.<sup>9</sup> Akumulasi logam berat di tubuh menyebabkan sejumlah efek merugikan pada jaringan dan sistem organ. Beberapa logam berat seperti Aluminium, cadmium, timbal, dan merkuri diketahui bersifat neurotoksik. Efek toksik yang timbul akibat paparan terhadap logam tersebut dapat menginduksi patologi Alzheimer sehingga dapat dimanfaatkan dalam berbagai penelitian eksperimen menggunakan hewan coba.<sup>10-12</sup>

Pemakaian aluminium sebagai agen induksi Alzheimer lebih disukai karena mekanisme toksitas yang terlihat lebih jelas dan konsisten mengimitasi bentuk Alzheimer dibanding logam lainnya.<sup>13</sup> Aluminium merupakan agen paling representatif dalam menginduksi model Alzheimer karena membentuk plak A $\beta$  dan menimbulkan neuroinflamasi akibat kapasitas distribusinya ketika bersirkulasi di otak. Neuroinflamasi dapat berlanjut kepada apoptosis sel dan menurunkan jumlah sel saraf fisiologis di otak.<sup>14,15</sup> Penurunan ini turut mengenai area korteks serebral yang memiliki peran dalam pemrosesan stimulus sensorik dan motorik.<sup>16</sup> Jumlah sel saraf fisiologis membentuk ketebalan korteks, dimana penurunan jumlah sel saraf akibat neuroinflamasi dan apoptosis menyebabkan timbulnya gangguan fungsi otak sehingga timbul gejala khas pada penyakit Alzheimer.<sup>17</sup> Gejala Alzheimer muncul secara progresif sejalan dengan berlangsungnya kerusakan saraf pada otak. Karakteristik yang sering ditemukan mulai dari penurunan fungsi kognitif dan memori, hingga kehilangan kemampuan dalam menjalankan aktivitas sehari-hari secara mandiri.<sup>18,19</sup>

Terapi konvensional seperti *acetylcholinesterase inhibitor* (AChE-I) dan antagonis *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) hanya mampu memperbaiki gejala Alzheimer untuk sementara waktu tanpa memperbaiki progresifitas patologinya. Saat ini belum ada terapi farmakologi yang mampu mencegah progresi degenerasi neuron, sehingga penelitian terkini mulai mengarahkan perhatian pada terapi sel punca (*stem cells*) yang disinyalir memiliki potensi untuk memperbaiki gejala serta proses regenerasi saraf yang rusak.<sup>20,21</sup> *Stem cells* sudah digunakan sebagai terapi komersial untuk penyakit lain, tetapi tidak untuk penyakit Alzheimer.<sup>22</sup> Penggunaan *stem cells* sebagai terapi Alzheimer hanya mencapai tahap pra-klinis hingga klinis awal dimana keamanan terapi menjadi fokus utama, sehingga penelitian mengenai potensi *stem cells* sebagai terapi Alzheimer menjadi penting untuk mendukung dan mendasari pengembangan terapi ke tahap klinis lanjutan.<sup>23</sup>

*Stem cells* merupakan sel primordial yang belum terspesialisasi dan memiliki fleksibilitas yang tinggi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel fungsional penyusun tubuh manusia.<sup>24</sup> Salah satu stem cells yang paling banyak digunakan adalah *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) yang termasuk ke dalam jenis *adult stem cells* dengan sifat *multipotent*. *Stem cell* ini dapat diisolasi dari berbagai

jaringan seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, amnion, kulit, dan tali pusat.<sup>25</sup> Penelitian menunjukkan bahwa MSC berperan dalam penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dengan mengurangi neuroinflamasi, pembersihan plak A $\beta$ , dan sekresi neurotropik yang mendukung kelangsungan hidup sel saraf.<sup>26</sup> Isolasi MSC dari jaringan tali pusat lebih disukai karena berasal dari jaringan buangan, sehingga perolehannya bersifat non-invasif dan tidak menimbulkan masalah etika. sumber MSC dari tali pusat yang banyak penggunaannya adalah yang berasal dari *wharton's jelly*.<sup>27</sup>

*Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* (hWJ-MSCs) adalah MSC yang berasal dari wharton's jelly. Penggunaan hWJ-MSCs sebagai terapi Alzheimer diketahui mampu memberikan efek neuroprotektif, meningkatkan diferensiasi dan regenerasi sel saraf, serta mengurangi inflamasi melalui parameter peningkatan ekspresi marker sel saraf dan penyokong, penurunan sitokin pro-inflamasi dan apoptosis sel, serta perbaikan kemampuan kognitif lewat uji perilaku pada model hewan.<sup>28</sup>

Potensi hWJ-MSCs dalam meredakan neuroinflamasi dan menstimulasi regenerasi jaringan mulai diteliti sebagai terapi Alzheimer.<sup>29</sup> Penelitian telah dilakukan untuk melihat pengaruh hWJ-MSCs terhadap Y maze test, ekspresi gen calpain, glycogen synthase kinase 3 beta, dan apolipoprotein-4 pada model hewan Alzheimer. Salah satu produk dari penelitian tersebut berupa sediaan histologi dimana tampilan bagian dari jaringan otak seperti hipokampus, korteks serebri, dan *thalamus* dapat diamati.<sup>30</sup> Penelitian dapat dilanjutkan dengan mengukur parameter korteks serebri mengingat area tersebut berperan serta dalam proses patologi Alzheimer. Penelitian mengenai pengaruh hWJ-MSCs terhadap ketebalan korteks serebri belum ada, sehingga data ini penting untuk memperlihatkan potensi hWJ-MSCs dalam perbaikan jaringan seperti korteks serebri. Berdasarkan uraian sebelumnya, peneliti tertarik untuk meneliti lebih jauh mengenai potensi hWJ-MSCs melalui analisis pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap ketebalan korteks serebri tikus *Rattus norvegicus* model Alzheimer.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymall stem cells* terhadap ketebalan korteks serebri tikus *Rattus norvegicus* model Alzheimer?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymall stem cells* terhadap ketebalan korteks serebri tikus *Rattus norvegicus* model Alzheimer.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui rerata ketebalan korteks serebri pada tikus kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan.
2. Mengetahui perbedaan ketebalan korteks serebri pada tikus kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengalaman dan wawasan yang baru bagi peneliti tentang pengaruh pemberian *human Wharton's jelly mesenchymall stem cells* terhadap ketebalan korteks serebri tikus *Rattus norvegicus* model Alzheimer.

### **1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh *human Wharton's jelly mesenchymall stem cells* terhadap ketebalan korteks serebri tikus model Alzheimer

#### **1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pembelajaran untuk masyarakat mengenai terapi regeneratif menggunakan *human Wharton's jelly mesenchymal stem cells* sebagai alternatif terapi penyakit Alzheimer.

#### **1.4.4 Manfaat terhadap Klinisi**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai pengaruh *human Wharton's jelly mesenchymall stem cells* terhadap ketebalan korteks serebral ticus model Alzheimer.

#### **1.4.5 Manfaat terhadap Peneliti Lain**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai rujukan tambahan dan bahan referensi untuk melakukan penelitian baik penelitian sejenis maupun lanjutan.

