

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Demensia adalah sindrom kronis atau progresif yang ditandai dengan gangguan kapasitas kognitif dari penuaan normal. Hal ini mempengaruhi memori, proses berpikir, orientasi, pemahaman, perhitungan, kemampuan belajar, bahasa, dan penilaian (Castro *et al.*, 2017). Salah satu bentuk demensia yang paling umum yaitu penyakit alzheimer. Penyakit alzheimer ditandai dengan akumulasi peptida  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$ ) yang berlebihan di otak yang menyebabkan terjadinya peradangan pada saraf otak. Peradangan ini akan mengganggu fungsi kognitif dan memori. Penyakit alzheimer memiliki sifat multifaktorial sehingga sangat sulit untuk melakukan pengobatan yang efektif. Meskipun beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengatasi penyakit alzheimer, namun belum ada terapi modifikasi penyakit standar yang tersedia.

Gen yang berisiko dalam peningkatan penyakit alzheimer ini adalah APP, PSEN-1 dan PSEN2. Menurut Bali *et al* (2017) berbagai gangguan neurodegeneratif yang tidak dapat diobati seperti penyakit alzheimer, *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) dan penyakit Parkinson (PD) (obat yang disetujui saat ini hanya membantu untuk meringankan gejala), terapi sel punca memegang janji besar dan memberikan peluang penelitian yang baik. Ditingkat dunia, *stem cells* merupakan salah satu fokus penelitian yang berkaitan dengan terapi sel (Jusuf *et al.*, 2018). Kemampuan regenerasi setiap sel berbeda bergantung jenis dan tipe sel itu sendiri. Lingkungan mikroseluler (*niche*) ikut mempengaruhi potensi regenerasi sel punca (Putra, 2019).

Sel punca memiliki potensi besar untuk meregenerasi sistem jaringan dalam sejumlah gangguan terkait otak. Pada beberapa penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer, terapi sel punca merupakan salah satu peluang pengobatan yang menjanjikan. Sumber sel punca dapat berasal dari sumsum tulang belakang, darah, plasenta dan lain sebagainya. Salah satu sumber sel punca yang mudah didapatkan adalah sel punca yang berasal dari *Wharton Jelly* atau yang lebih dikenal dengan *Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly* (MSC-WJ) (Lee *et al.*, 2012).

MSC-WJ merupakan sel yang berasal dari tali pusat bayi baik dalam persalinan normal maupun sesar. MSC-WJ yang berasal dari tali pusat ini merupakan sumber yang paling mudah didapatkan dan termasuk ke dalam jaringan yang tidak dimanfaatkan pasca dilakukannya operasi tersebut. Selain itu, MSC-WJ juga memiliki proliferasi yang sangat tinggi sehingga dapat dijadikan salah satu alternatif pengobatan di masa depan yaitu penyakit alzheimer (Lee *et al.*, 2012).

Penyakit neurologis dapat sangat membahayakan kesehatan fisik dan psikologis (Luo *et al.*, 2018). Sumber besar sel-sel ini dapat ditemukan di beberapa daerah tali pusat manusia, termasuk lapisan tali pusat, lapisan subendotelial, zona perivaskular dan sumber yang paling penting adalah pada *Wharton Jelly* (WJ). Pada sel-sel ini, semua MSC turunan tali pusat dianggap etis untuk dipanen karena tali pusat sering dianggap limbah. Keuntungan logistik ini menjadikan WJ sebagai sumber sel punca yang menarik untuk terapi transplantasi. Secara khusus, WJ adalah sumber sel yang dominan baik. MSC-WJ dapat dengan mudah berdiferensiasi menjadi sejumlah besar tipe sel yang mengarah ke berbagai aplikasi. Selain itu, MSC-WJ sedikit lebih mudah dipanen dibandingkan dengan MSC lainnya (seperti MSC yang berasal dari sumsum tulang) (Watson *et al.*, 2014). Dalam penelitian Lee *et al* (2012) didapatkan bahwa transplantasi *human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (hUCB-MSC) secara signifikan meningkatkan pembelajaran spasial dan mengurangi tingkat deposisi peptida  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ),  $\beta$ -secretase 1 (BACE-1) dan hiperfosforilasi tau. Ge *et al* (2018), transplantasi MSC dapat mengurangi defisit kognitif pada model penyakit alzheimer. Yun *et al* (2013), transplantasi *placenta derived mesenchymal stem cells* ke tikus yang diinfus  $A\beta$ 1-42 secara signifikan menurunkan ekspresi APP, BACE1, dan  $A\beta$ , serta aktivitas  $\beta$ -secretase dan  $\gamma$ -secretase. Sifat MSC yang sangat potensial memberikan harapan besar dalam dunia pengobatan yang akan datang.

Selain itu, dari sekian banyaknya laporan penelitian mengenai gen yang terlibat dalam penyakit alzheimer, gen *Calml* dan gen *Casp9* merupakan gen yang berperan penting sebagai penyebab kematian sel pada penyakit ini. Gen *Calml* merupakan gen yang berkaitan dengan pensinyalan kalsium dimana

persinyalan kalsium ini merupakan proses homeostatis yang penting di otak. Disregulasi kalsium mengganggu homeostasis dan menyebabkan neurodegenerasi pada otak (Abid *et al.*, 2019). Dengan demikian, gen *Calm1* mempunyai keterlibatan dalam patogenesis penyakit alzheimer, sedangkan gen *Casp9* merupakan gen yang terlibat dalam mengatur kematian sel neuron sebagai respons terhadap paparan  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ).

Kematian neuron yang bergantung pada *caspase* berkontribusi terhadap hilangnya neuron pada penyakit alzheimer (Kevin dan Roth, 2001). Paparan  $\beta$ -amyloid memiliki kemampuan untuk mengaktifkan jalur apoptosis intraseluler yang menyebabkan kematian sel neuron (Takuma *et al.*, 2004). Dalam penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Casp9* terlibat dalam patogenesis demensia dan mengurangi aktivitas *Casp9* adalah pendekatan terapeutik yang valid untuk mengobati demensia manusia (Tamayev *et al.*, 2012).

Namun, penelitian mengenai pengaruh pemberian MSC 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 Jelly* Terhadap Ekspresi Gen *Calm1* dan *Casp9* Pada Tikus Alzheimer”.

## B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Apakah ada pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton jelly* terhadap ekspresi gen *Calm1* pada tikus alzheimer?
2. Apakah ada pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton jelly* terhadap ekspresi gen *Casp9* pada tikus Alzheimer?

## C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton jelly* terhadap ekspresi gen *Calm1* pada tikus alzheimer.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cells wharton jelly* terhadap ekspresi gen *Casp9* pada tikus alzheimer.

#### **D. Manfaat Penelitian**

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

