

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kajian mengenai *world population aging* dari data Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) menyatakan pada tahun 2050 diproyeksikan bahwa jumlah penduduk lanjut usia (lansia) di dunia meningkat hingga 2 miliar jiwa. Peningkatan jumlah lansia di dunia juga menggambarkan adanya peningkatan jumlah penduduk lansia di Indonesia yang telah diketahui yaitu pada tahun 2014 dengan jumlah penduduk lansianya adalah 20,24 juta atau 8,03% dari total penduduk Indonesia dan pada tahun 2045 diproyeksikan meningkat drastis hingga 57 juta jiwa atau 17,9%.<sup>1</sup> Peningkatan jumlah ini juga dapat berdampak pada tingginya angka penyakit degeneratif atau penyakit akibat adanya perubahan pada sel tubuh yang memengaruhi fungsi organ secara menyeluruh karena proses penuaan. Salah satu penyakit degeneratif yang progresif dan tersering di bidang neurologi adalah penyakit Alzheimer.<sup>2</sup>

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit degeneratif yang dapat merusak sel kompartemen otak serta berhubungan dengan berkurangnya fungsi kognitif, perubahan perilaku, sosialisasi dan komunikasi penderita. Penyakit Alzheimer menjadi salah satu masalah terbesar pada status kesehatan penduduk lansia di dunia dan kejadian penyakit ini semakin meningkat diikuti peningkatan usia yaitu pada individu yang berusia 65 tahun atau lebih, namun hal ini bukan berarti menyatakan bahwa usia dibawah 65 tahun tidak berisiko terkena penyakit Alzheimer karena penyakit Alzheimer ada yang bersifat familial (dibawah 65 tahun) dan sporadik (lebih dari 65 tahun).<sup>3,4,5</sup>

Insiden Alzheimer di dunia pada tahun 2016 mencapai 46 juta jiwa dari seluruh jumlah penduduk lansia dunia dan 22 juta diantaranya berada di Asia. Estimasi insiden di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 1 juta orang dan akan meningkat drastis pada tahun 2030 hingga akan mencapai 4 juta orang diprediksikan pada tahun 2050 dari seluruh penduduk lansia di Indonesia mengalami penyakit Alzheimer. Angka kematian akibat Alzheimer dari tahun 2000 hingga 2018 dilaporkan mengalami kenaikan dua kali lipat mencapai 146% di dunia.<sup>4,6</sup> Tingginya insiden dan angka kematian akibat penyakit ini disebabkan

oleh beberapa alasan seperti kurangnya pengetahuan masyarakat terhadap Alzheimer, belum dikembangkan terapi definitif dari Alzheimer, penyebab Alzheimer yang multifaktor, insiden yang meningkat di usia tua, dan beberapa faktor lain.<sup>4,7</sup>

Perjalanan penyakit Alzheimer didasari beberapa hipotesis. Hipotesis yang diutarakan para ahli cukup banyak, hal ini terjadi karena penyebab pasti dari penyakit Alzheimer sepenuhnya belum diketahui namun pada dasarnya penyakit Alzheimer ini ditandai dengan terakumulasinya protein plak  $\beta$ -Amiloid ( $A\beta$ ) dan terbentuknya *neurofibrillary tangles* melalui beberapa mekanisme tertentu. Pembentukan protein yang abnormal pada tubuh akan mencetuskan sitokin proinflamasi sebagai bentuk adaptasi tubuh terhadap benda asing sehingga peningkatan sitokin proinflamasi ini akan merusak jaringan otak termasuk sel saraf. Sel saraf sangat penting bagi tubuh dalam menjalankan kegiatan sehari-hari. Kerusakan sel saraf akibat penyakit Alzheimer berawal dari daerah *hippocampus* sehingga menimbulkan manifestasi klinis penurunan fungsi kognitif. Penelitian pada hewan coba juga menunjukkan hal yang sama, sehingga daerah *hippocampus* dapat menjadi parameter terjadinya kerusakan sel saraf akibat penginduksian Alzheimer.<sup>8</sup>

Penelitian sebelumnya pada hewan coba dapat menggambarkan hewan coba seperti model Alzheimer, penelitian tersebut menginduksi hewan coba menggunakan zat kimia Aluminium Klorida ( $AlCl_3$ ). Mekanisme  $AlCl_3$  diketahui dapat meningkatkan ekspresi gen *Amyloid Precursor Protein* (APP) sehingga dapat mengakibatkan penumpukan plak  $A\beta$  dan mengakibatkan kerusakan sel saraf pada tikus/hewan percobaan sehingga tikus/hewan coba tersebut dapat menggambarkan model seperti Alzheimer.<sup>9</sup>

Perkembangan terapi untuk Alzheimer cukup berkembang pesat seperti terapi psikososial dan farmakoterapi, namun angka mortalitas, morbiditas dan beban biaya yang dikeluarkan pemerintah semakin tinggi. Perkembangan terapi di Indonesia saat ini masih terbatas karena mekanisme penyakit Alzheimer ini bervariasi dan diperberat oleh salah satunya ketidakmampuan sel saraf otak beregenerasi sendiri maka pendekatan terapi hanya bertujuan untuk

memperlambat kerusakan otak dan memperbaiki kualitas hidup tanpa memperbaiki kerusakan fungsional yang ditimbulkan oleh penyakit Alzheimer.<sup>10</sup> Saat ini terapi tingkat sel terbukti mampu membantu proliferasi sel saraf sekaligus sebagai imunomodulator yaitu terapi *stem cell*.<sup>11,12</sup>

Terapi *stem cell* merupakan terapi menggunakan sel induk dengan tujuan mampu berdiferensiasi menjadi sel yang diinginkan, sel induk / *stem cell* diklasifikasikan berdasar potensi diferensiasinya terdiri dari totipoten, pluripoten, multipoten, dan unipoten.<sup>13</sup> *Food and Drug Administration* (FDA) saat ini lebih merekomendasikan stem sel yang bersifat multipoten (kemampuan sel berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel dalam satu golongan, seperti hematopoietik, sistem saraf dan pembentukan darah) sebagai terapi dan masih belum ada izin lebih lanjut dari jenis stem sel lain yang telah diizinkan karena harus melakukan penelitian beberapa tahap.<sup>14</sup> Salah satu *stem cell* yang bersifat multipoten adalah *mesenchymal stem cell* (MSC). Selain bersifat multipoten MSC diketahui dapat menjadi imunomodulator dan anti-inflamasi. *Mesenchymal stem cell* dapat berasal dari tali pusat, sumsum tulang, jaringan adiposa, cairan amnion.<sup>15</sup>

Lokasi atau sumber pengambilan MSC ini perlu dipertimbangkan tindakan, manfaat, efek samping dan faktor lainnya terhadap organ asal tersebut. *Mesenchymal stem cell* yang berasal dari tali pusat sangat menjanjikan karena tindakan pengambilan yang tidak invasif, merupakan organ fetus yang pada akhirnya dibuang, tali pusat sangat mudah ditemukan, dan setiap tahunnya angka kelahiran terus meningkat. Tali pusat memiliki beberapa struktur umum yaitu selaput membran tali pusat, lapisan *wharton's jelly*, vena umbilikal, dan arteri umbilikal. Lapisan *wharton's jelly* pada tali pusat merupakan suatu mukus penghubung jaringan epitelium amnion dengan pembuluh darah umbilikal.<sup>16,17</sup> Lapisan *wharton's jelly* terbukti menjadi lapisan terbaik dari bagian tali pusat untuk diisolasi menjadi MSC/ *Human wharton's jelly mesenchymal stem cells*. Hal ini dikarenakan *wharton's jelly* terbukti mempunyai banyak manfaat klinis, seperti memiliki lebih sedikit kontaminan sel *non-stem cell*, dapat dihasilkan dalam jumlah besar dengan kultur yang minimal untuk menghindari perubahan fenotip, isolasinya mudah dan cepat untuk distandarisasi, kaya akan kandungan

MSC dibandingkan lapisan lain ( $4,61 \pm 0,57 \times 10^6/\text{cm}$ ) dan memiliki tingkat diferensiasi yang tinggi.<sup>18</sup>

Penelitian praklinik 5 tahun terakhir menunjukkan bahwa terapi sel menggunakan MSC ada yang terbukti memberikan efek perbaikan terhadap sel saraf maupun fungsi kognitif pada penyakit Alzheimer namun ada juga yang menyatakan hasil penelitiannya tidak menunjukkan peningkatan fungsi kognitif serta tidak memiliki manfaat secara klinis pada penyakit Alzheimer. Pada 5 studi terbaru mengenai MSC yang digunakan untuk penyakit Alzheimer cukup bervariasi seperti dari sumsum tulang, sel adiposa, khorion dan *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* (HWJ-MSC), secara umum semuanya memiliki efek yang baik terhadap sel saraf maupun fungsi kognitif pada penyakit Alzheimer, kecuali pada penelitian Lee dkk yang menggunakan *Human Chorionic* (HC)-MSC. Studi tersebut menyatakan bahwa HC-MSC tidak memberikan manfaat berarti secara klinis karena tidak ditemukan peningkatan yang signifikan pada kemampuan belajar dan memori pada penyakit Alzheimer. Terkait penelitian terbaru mengenai HWJ-MSC diketahui HWJ-MSC dapat memproteksi sel saraf tikus Alzheimer dari stres oksidatif dan beta amiloid ( $A\beta$ ) oligomers.<sup>19,20,21,22,23</sup>

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai potensi HWJ-MSC sebagai salah satu bentuk perkembangan terapi sel melalui analisis pengaruh *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran sel saraf pada tikus yang diinduksi seperti Alzheimer sebagai salah satu penelitian yang dapat mengurangi permasalahan yang telah penulis paparkan terkait penyakit Alzheimer dan juga bentuk dukungan dari salah satu 17 program *Sustainable Development Goals* (SDGs) 2030.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan peneliti, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

- 1.2.1 Bagaimana gambaran sel saraf daerah *hippocampus* otak tikus yang diinduksi *like* model Alzheimer menggunakan  $AlCl_3$  ?

- 1.2.2 Bagaimana pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap gambaran sel saraf pada daerah *hippocampus* tikus yang diinduksi like model Alzheimer ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran mikroskopis sel saraf pada daerah *hippocampus* tikus like model Alzheimer

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui gambaran sel saraf daerah *hippocampus* otak tikus yang diinduksi Alzheimer menggunakan  $AlCl_3$
- 2) Mengetahui pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran sel saraf pada daerah *hippocampus* tikus yang diinduksi like model Alzheimer

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Institusi

- 1) Data penelitian dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan mengenai penyakit Alzheimer.
- 2) Dapat menjadi tambahan informasi mengenai terapi sel pada penyakit Alzheimer

#### 1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberi sumbangan ilmu dan penelitian pendahuluan mengenai pengaruh pemberian *human wharton's jelly mesenchymal stem cells* terhadap gambaran mikroskopis sel saraf pada daerah *hippocampus* tikus like model Alzheimer.

#### 1.4.3 Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai tambahan gagasan bagi peneliti lain untuk penelitian lanjutan atau penelitian sejenis.