

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO), demensia adalah sindrom neurodegeneratif yang timbul karena adanya kelainan yang bersifat kronis dan progresif disertai dengan gangguan fungsi luhur multipel seperti memori, kalkulasi, kapasitas belajar, bahasa, dan mengambil keputusan.<sup>1</sup> Gangguan tersebut terjadi karena kerusakan dan kematian dari sel-sel saraf di bagian otak. Berberapa bentuk penyakit neurodegeneratif yang menyebabkan demensia adalah penyakit Alzheimer, demensia vascular, demensia frontotemporal, demensia dengan badan Lewy, dan demensia campuran.<sup>2</sup> Penyakit Alzheimer merupakan demensia yang paling umum ditemukan dengan prevalensi sekitar 60-80%. Karakteristik yang paling mencolok pada penyakit Alzheimer adalah gangguan memori, disorientasi dan perilaku emosional.<sup>3</sup>

Kejadian demensia di seluruh dunia menimpa sekitar 50 juta orang dengan penambahan 10 juta kasus baru setiap tahunnya. Pada tahun 2030 jumlah penderita demensia diperkirakan mencapai 82 juta dan 152 juta pada tahun 2050.<sup>3</sup> Di Amerika, demensia Alzheimer merupakan penyebab kematian kelima orang yang berusia lebih dari 65 tahun dan sudah menimpa sekitar 5,4 juta orang. Hampir dua pertiga orang Amerika yang terkena AD adalah wanita dan sepertiganya adalah laki-laki. Penyakit ini menjadi masalah global dengan jumlah kasus yang terus meningkat.<sup>4</sup>

Berdasarkan data riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013 melaporkan bahwa kasus gangguan mental emosional yang ditandai dengan gejala depresi serta kecemasan pada usia produktif tercatat sebanyak 14 juta jiwa atau 6% penduduk Indonesia dan meningkat menjadi 7% penduduk di tahun 2018.<sup>5</sup> Pada tahun 2015 Indonesia masuk dalam sepuluh negara dengan demensia tertinggi di dunia dan Asia Tenggara. Menurut *Alzheimer's Disease International* (ADI) pada tahun 2016 penderita demensia Alzheimer di Indonesia diperkirakan sekitar 1.2 juta orang, dan akan meningkat menjadi 2 juta orang pada tahun 2030 serta 4 juta

orang pada tahun 2050.<sup>6</sup> Biaya untuk perawatan orang demensia di Indonesia cukup tinggi yaitu mencapai 28,6 milyar per tahun.<sup>6</sup>

Demensia Alzheimer adalah salah satu bentuk demensia yang paling banyak dilaporkan.<sup>7</sup> Demensia Alzheimer dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang menderita pada usia 65 tahun kebawah (onset cepat) dan kelompok yang menderita pada usia 65 tahun keatas (onset lambat).<sup>8</sup> Faktor genetik juga berperan penting pada perkembangan AD seperti adanya mutasi gen apolipoprotein E menjadi faktor resiko genetik utama dari demensia Alzheimer onset lambat ( tipe sporadis ).<sup>9</sup> Sedangkan, demensia Alzheimer onset cepat (tipe familial) berhubungan dengan mutasi dari 3 gen yaitu amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PSEN1), dan presenilin-2 (PSEN2).<sup>9</sup> Mutasi ini terjadi karena produksi yang berlebih atau adanya peningkatan agregasi dari *Beta-Amyloid* (A $\beta$ ).<sup>10</sup>

Demensia Alzheimer secara histopatologis ditandai dengan terbentuknya plak amiloid atau *neuritic plaque* ekstraseluler yang mengandung *Beta-Amyloid* (A $\beta$ ), dan *intracellular neurofibrillary tangles* (NFTs) yang terbentuk dari hiperfosforilasi protein tau.<sup>11</sup> *Beta-Amyloid* merupakan salah satu jenis protein dalam tubuh yang dihasilkan dari APP dan merupakan komponen soluble dari plasma dan cairan serebrospinal. Deposit *Beta-Amyloid* yang tidak larut akan membentuk plak amiloid. *Intracellular neurofibrillary tangles* (NFTs) merupakan buntalan filamen protein dalam sitoplasma sel saraf yang mengelilingi sel saraf.<sup>12</sup> Agregasi plak amiloid dan kusut neurofibrillary intraseluler juga akan mendorong aktivasi dari mikroglia, reaktif astrosit, dan respons inflamasi.<sup>12</sup>

Mikroglia dan astrosit adalah dua komponen sel utama sistem saraf pusat yang berperan penting dalam kerusakan sel neuron. Keduanya berperan dalam memelihara homeostasis neurologis melalui pembentukan sawar darah otak.<sup>13</sup> Mikroglia yang diaktifkan akan mencetuskan sitokin proinflamasi, seperti faktor nekrosis tumor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , dan oksida nitrat (NO), yang dapat memperburuk kerusakan saraf.<sup>14</sup> Kerusakan sel neuron pada AD berawal dari daerah *hippocampus* sehingga menimbulkan manifestasi klinis penurunan fungsi kognitif berupa gangguan memori. Penelitian yang dilakukan pada hewan

coba juga menunjukkan hal yang sama, sehingga daerah *hippocampus* dapat menjadi parameter terjadinya kerusakan sel saraf akibat penginduksian Alzheimer.

Penelitian yang sudah banyak dilakukan pada hewan coba dapat menggambarkan hewan coba seperti model Alzheimer, penelitian tersebut menginduksi hewan coba menggunakan zat kimia Aluminium Klorida ( $AlCl_3$ ). Aluminium (Al) merupakan zat neurotoksik yang berperan penting dalam perkembangan plak amiloid. Mekanisme  $AlCl_3$  diketahui dapat meningkatkan ekspresi gen *Amyloid Precursor Protein* (APP) yang secara signifikan dapat meningkatkan pembentukan  $A\beta$  dan gangguan memori pada model tikus sehingga tikus/hewan coba tersebut dapat menggambarkan model seperti Alzheimer.<sup>15</sup>

Perkembangan terapi untuk AD cukup berkembang pesat seperti terapi psikososial dan farmakoterapi, tetapi angka mortalitas dan biaya yang dikeluarkan pemerintah masih tinggi. Di Indonesia perkembangan terapi untuk Alzheimer sangat terbatas karena mekanisme penyakit ini yang beragam 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. Terapi berbasis sel memiliki potensi yang besar untuk meregenerasi jaringan saraf yang rusak pada penyakit Alzheimer.<sup>14</sup>

Pada beberapa penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, terapi sel punca/stroma mesenkim (MSC) adalah sel multipoten dengan potensi aplikasi yang menjanjikan dalam pengobatan regenerative, imunomodulasi, dan anti-inflamasi.<sup>16</sup> Sumber sel punca dapat berasal dari darah tepi, tali pusat, plasenta, jaringan adiposa, sumsum tulang belakang, dan lain sebagainya. Salah satu sumber sel punca yang mudah didapatkan adalah sel punca yang berasal dari tali pusat karena tindakan pengambilan yang tidak invasif, merupakan organ fetus yang pada akhirnya dibuang dan tali pusat juga mudah ditemukan, karena angka kelahiran terus meningkat setiap tahunnya. Tali pusat memiliki beberapa struktur umum yaitu selaput membran tali pusat, lapisan *wharton's jelly*, vena umbilikalis, dan arteri umbilikalis. Lapisan *wharton's jelly* terbukti menjadi lapisan terbaik

dari bagian tali pusat untuk diisolasi menjadi *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* (MSC-WJ).<sup>16</sup>

*Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly* (MSC-WJ) merupakan sel yang berasal dari jaringan tali pusat bayi dari pasien sehat yang menjalani persalinan baik dalam persalinan normal maupun sesar. *Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly* banyak memiliki 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 di standarisasikan. Selain itu, MSC-WJ juga memiliki tingkat proliferasi yang sangat tinggi dan efek imunomodulator terkuat, sehingga menjadikannya salah satu sumber alternatif pengobatan di masa depan yaitu penyakit Alzheimer.<sup>16</sup>

Menurut Lee dkk terapi dengan MSC-WJ dianggap sebagai pilihan pengobatan terbaik untuk DA karena telah menunjukkan berbagai efek seperti efek perbaikan terhadap fungsi kognitif, modulasi peradangan saraf, peningkatan neurogenesis endogen, dan juga peningkatan kinerja perilaku AD.<sup>17</sup> Namun ada juga yang menyatakan hasil penelitiannya tidak menunjukkan peningkatan fungsi kognitif serta tidak memiliki manfaat secara klinis pada penyakit Alzheimer seperti menggunakan *Human Chorionic* (HC)-MSC.<sup>18</sup> Penelitian terbaru mengenai MSC-WJ diketahui MSC-WJ dapat memproteksi sel saraf tikus Alzheimer dari stress oksidatif, mengurangi penumpukan *Beta-Amyloid* ( $A\beta$ ) dan hiperfosforilasi protein tau serta meningkatkan memori pada tikus.<sup>19</sup>

Sel neuron di otak mendapatkan suplai energi dari glukosa. Jika kadar glukosa di otak menurun maka sel saraf otak akan kekurangan energi sehingga lama kelamaan mengalami kerusakan. Glukosa dibawa oleh transporter glukosa ke dalam kapiler dan sel-sel otak. Untuk pengambilan glukosa ke dalam sel otak, transporter glukosa diekspresikan ke dalam neuron, astrosit, sel oligodendroglial, dan sel mikroglial.<sup>20</sup> Transporter glukosa di otak terdiri dari Glut1-6 dan Glut-8, dan kotransporter  $Na^+$  - D -glukosa SGLT1.<sup>21</sup>

Menurut Marko dkk berdasarkan penelitiannya Glut-1 banyak ditemukan di sel endotel mikrovaskuler dan astrosit, Glut-3 adalah transporter glukosa neuronal kanonik, dan Glut-4 diekspresikan di beberapa daerah otak tetapi pada umumnya ditemukan di dalam korteks dan hipokampus otak.<sup>21</sup> Glukosa transporter 4 (Glut-4)

adalah suatu protein spesifik yang dikenal sebagai transporter glukosa utama dan responsif terhadap insulin di dalam jaringan otot rangka, otak, jantung dan adiposa. Penelitian yang dilakukan oleh McNay dkk melaporkan bahwa pengurangan aktivasi transporter glukosa responsif insulin Glut-4 dapat menyebabkan terjadinya penurunan kognitif pada penderita diabetes melitus tipe 2 dan penyakit Alzheimer.<sup>22</sup> Perubahan ekspresi transporter glukosa di otak, dan kekurangan energi terkait transporter neuron yang dapat berkontribusi pada patogenesis AD.<sup>20</sup>

Penyerapan glukosa yang dimediasi Glut-4 di hipokampus dilaporkan memiliki peran yang sangat penting untuk pembentukan memori.<sup>23</sup> Translokasi Glut-4 ke membran plasma untuk meningkatkan penyerapan glukosa seluler diatur oleh beberapa molekul sinyal pasca-reseptor yang penting untuk mempertahankan memori jangka panjang seperti insulin (PI3K / Akt), *AMP-activated protein kinase* (AMPK), protein kinase C-zeta, protein asetilasi histon, protein kinase A, dan  $Ca^{2+}$  /calmodulin kinase II.<sup>21,22</sup> Penelitian lain juga melaporkan bahwa kadar Glut-4 mengalami penurunan pada AD yang mengakibatkan berkurangnya translokasi transporter glukosa ke dalam membran.<sup>24</sup> Hal ini dapat menyebabkan keadaan hipometabolisme glukosa di otak sehingga dapat mendahului timbulnya defisit kognitif berupa penurunan memori.<sup>24</sup>

Pada AD telah dilaporkan adanya gangguan pensinyalan insulin hipokampus bersama dengan hipometabolisme otak dan akumulasi *Beta-Amyloid* ( $A\beta$ ). Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa gangguan pensinyalan insulin berupa *Insulin Resistance* (IR) membentuk mekanisme *loop feed-forward* dengan pembentukan oligomer  $A\beta$  dan hiperfosforilasi protein tau di area temporo-parietal otak.<sup>25</sup> Hal ini menyebabkan gangguan kognitif yang cepat, penurunan metabolisme glukosa lokal, dan gangguan translokasi transporter glukosa yang diatur insulin Glut-4, tetapi tidak berpengaruh pada Glut-1 atau Glut-3.<sup>22</sup> Sejauh ini penelitian yang membahas tentang pemberian MSC-WJ terhadap ekspresi gen Glut-4 ini masih sangat sedikit sehingga membutuhkan informasi yang lebih jelas dan lebih banyak lagi. Oleh sebab itu, peneliti tertarik melakukan penelitian

terkait “Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* terhadap Ekspresi Gen Glut-4 pada Tikus Alzheimer”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah penulis paparkan diatas, maka didapat beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana ekspresi gen Glut-4 pada tikus yang diinduksi Alzheimer menggunakan  $AlCl_3$  ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* terhadap ekspresi gen Glut-4 pada tikus yang diinduksi Alzheimer ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly* terhadap ekspresi gen Glut-4 pada tikus Alzheimer.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui ekspresi gen Glut-4 pada kelompok hewan coba yang diinduksi  $AlCl_3$
2. Mengetahui ekspresi gen Glut-4 pada kelompok hewan coba Alzheimer yang sudah diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly*
3. Membandingkan ekspresi gen Glut-4 pada kelompok hewan coba yang diinduksi  $AlCl_3$  dengan kelompok hewan coba Alzheimer yang sudah diberikan *Mesenchymal Stem Cells Wharton’s Jelly*

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan 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**

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini peneliti harapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen Glut-4 pada tikus Alzheimer.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan**

Bagi Institusi Pendidikan, hasil penelitian ini dapat menambah pembendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

#### **1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain**

Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai bahan penambah gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen Glut-4 pada tikus Alzheimer atau penelitian lanjutan.

