BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Parkinson

2.1.1 Definisi

Parkinson merupakan suatu penyakit gangguan saraf kronis dan progresif dengan gejala gemetar, kekakuan, melambatnya gerakan, dan hilangnya ekspresi wajah seperti menggunakan topeng dengan sekresi air liur yang tidak terkontrol. Penderita Parkinson juga dapat mengalami gangguan berjalan, penurunan keterampilan motoris, penurunan kemampuan menulis, tubuh membungkuk, serta gangguan keseimbangan. Demensia juga dapat menjadi penyakit penyerta pada penderita Parkinson dengan usia lanjut (LeWitt, 2008). Penyakit Parkinson ini telah diderita oleh 1-2 % dari jumlah seluruh penduduk di dunia. Parkinson banyak diderita oleh orang lanjut usia yaitu orang dengan rata-rata umur diatas 60 tahun. Namun penyakit ini juga dapat diderita oleh orang dengan usia yang lebih muda (LeWitt, 2008).

2.1.2 Patofisiologi

Patogenesis penyakit perkinson ini belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Secara umum penyebab penyakit ini adalah degenerasi sel saraf yang memproduksi dopamin di otak tepatnya di bagian *substantia nigra pars compacta*, yang menyebabkan penurunan drastis pada pengeluaran dopamin di *striatum* (Lotharius *et al.*, 2002). Dopamin merupakan *neurotransmitter* yang mengatur arus rangsangan dan hambatan pada *basal ganglia* otak. Dopamin juga berfungsi dalam memperhalus gerakan-gerakan motoris. Sehingga jika produksi dopamin

menurun pada otak, akan terjadi gejala Parkinson berupa tremor dan kekakuan (Weintraub, 2008).

2.1.3 Faktor resiko

Ada beberapa faktor resiko yang dapat menyebabkan Parkinson. Salah satu faktor resikonya adalah usia. Pasien yang berumur lebih dari 60 tahun lebih rentan terkena Parkinson. Etnis juga menjadi salah satu faktor resiko dari Parkinson. Orang Eropa lebih beresiko menderita Parkinson daripada orang Amerika dan hanya sedikit yang terjadi pada orang Asia. Selanjutnya, jenis kelamin juga merupakan salah satu faktor resiko. Laki-laki di atas usia 55 tahun lebih banyak yang menderita Parkinson dibandingkan perempuan. Faktor lain adalah keadaan depresi, orang dengan depresi lebih rentan terkena Parkinson (Wirdefeldt, 2011). Sebanyak 10-15% pasien parkinson diketahui memiliki riwayat keluarga dengan penyakit yang sama sehingga dapat dikatakan bahwa salah satu faktor resiko parkinson, adalah genetik atau bawaan (LeWitt, 2008).

2.1.4 Terapi

Pengobatan Parkinson bermacam-macam mulai dari terapi obat hingga operasi. Untuk terapi obat, obat yang sering digunakan pada pasien Parkinson adalah obat golongan levodopa. Obat golongan ini bekerja langsung pada sintesa dopamin. Obat lainnya yang sering dipakai adalah obat-obatan yang dapat mengurangi gejala-gejala yang mengganggu aktivitas pasien (LeWitt, 2008). Sampai saat ini terapi obat-obatan hanya bertujuan untuk menghentikan gejala dan banyak memiliki efek samping. Pemberian obat dilakukan ketika pasien mulai merasakan gejala. Gejala timbul saat 60 % saraf dopaminergik telah rusak

sehingga pengobatan menjadi tidak efektif. Selain itu, penggunaan levodopa dalam jangka waktu yang panjang akan menyebabkan resistensi pada pasien (Dauer *et al.*, 2003). Operasi stimulasi otak dalam dapat menjadi pilihan pada penderita Parkinson. Prosedur terapi ini memiliki target pada *globus pallidus internus* dan *subthalamic* nukleus pada otak (Follet, 2010).

2.2 *Alpha synuclein*

Protein *alpha synuclein* merupakan protein spesifik yang dapat menyebabkan kerusakan pada saraf penghasil dopamin otak. Protein *alpha synuclein* ini meningkat ekspresinya akibat adanya *misfolding* yang disebabkan oleh adanya reaksi oleh radikal bebas di bagian *substantia nigra* otak. *Alpha syunclein* diproduksi dan terekspresi di sitoplasma sel neuron yang rusak. Protein ini juga dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk mendiagnosis penyakit Parkinson. Protein ini tercat berwarna coklat pada pewarnaan imunohistokimia (Yamada *et al.*, 2004).

2.3 *Hematopoietic Stem cells*

Multipotent Stem cell adalah sel yang bersifat identik dan berkembang terus menerus. Sel ini bisa didapatkan secara tidak langsung dari ekstrak beberapa organ dari manusia maupun tikus seperti otot skeletal, sumsum tulang, kulit, pankreas, lemak, *placenta*, *umbilical cord*, dan organ lainnya (Corselli *et al.,* 2010). Sebagian besar *stem cell* terdapat pada *bone marrow*. *Hematopoietic Stem cells* (HSCs) dan sel progenitor yang terdapat pada *bone marrow* ini berperan dalam pembentukan sel darah matur (Smith, 2003). *Hematopoietic Stem cells* (HSCs) juga memicu perbaikan di daerah yang rusak melalui pembentukan sel-sel

baru (Baum *et al*, 1998). *Hematopoietic Stem cells* (HSCs) yang berasal dari *bone marrow* berkontribusi dalam pembentukan berbagai jaringan seperti kulit (Krause *et al.*, 2001), ginjal (Kale *et al.*, 2003), saraf pusat (Brazelton *et al.*, 2000; Weimann *et al.*, 2003), otot jantung (Orlic *et al.,* 2001) dan otot rangka (Ferrari *et al.*, 1998).

Selain menginduksi proliferasi, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) juga menginduksi mobilisasi dari HSCs dan *myeloid progenitor* dari *bone marrow* ke sistem sirkulasi. Beberapa studi terdahulu menunjukkan bahwa G-CSF penting untuk memobilisasi HSCs dan *myeloid progenitor* dari *bone marrow* dengan mengurangi ekspresi reseptor CXCR4 pada HSCs progenitor yang memiliki ligan *Stromal Cell-Derived factor-1* (SDF-1) pada *bone marrow* (Christoper dan Link, 2007; Dar *et al.,* 2006; Gieyring, 2007; Kim *et al.,* 2006; Watt dan Frode, 2008). *Blood Brain Barrier* adalah sebuah penghalang yang membatasi sistem sirkulasi dan masuknya zat-zat kimia yang larut dalam darah untuk memasuki otak. Dalam sebuah studi, diketahui bahwa HSCs mampu menembus *Blood Brain Barrier* dan dapat mengembalikan fungsi saraf otak yang rusak melalui kemampuan diferensiasi yang dimilikinya (Zhao *et al.*, 2007).

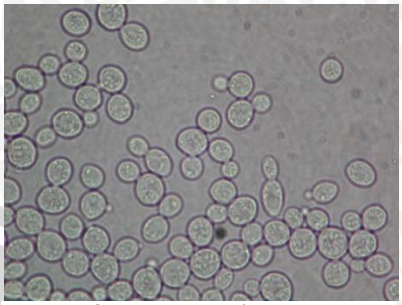
Hematopoietic Stem cells (HSCs) mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel penyusun jaringan pembuluh darah dan saraf (Afzal *et al.*, 2012). *Hematopoietic Stem cells* telah diketahui dapat bergerak dari *bone marrow* menuju aliran darah sebagai respon dari terjadinya kerusakan saraf otak (Hennemann *et al.*, 2008). Penambahan jumlah HSCs di sirkulasi berhubungan dengan perbaikan fungsi neurologis pada Parkinson (Pawitan, 2011).

2.4 *Saccharomyces cerevisae*

2.4.1 Klasifikasi dan Persebaran *Saccharomyces cerevisae*

Taksonomi (Ahmad, 2005)

Kingdom	: *Fungi*
Subkingdom	: *Dikarya*
Phylum	: *Ascomycota*
Subphylum	: *Saccharomycotina*
Class	: *Saccharomycetes*
Order	: *Saccharomycetales*
Family	: *Saccharomycetaceae*
Genus	: *Saccharomyces*
Species	: *Saccharomyces cerevisae*



Gambar 2.1. *Saccharomyces cerevisae* pada pewarnaan KOH (Ahmad, 2005).

Saccharomyces cerevisae merupakan kelompok mikroba yang tergolong dalam khamir (yeast). *Saccharomyces cerevisae* umumnya memiliki bentuk elipsodial dengan diameter yang tidak besar, hanya sekitar 1-3 µm sampai 1-7 µm. *Saccharomyces cerevisae* termasuk eukariota uniseluler yang mempunyai keunggulan yaitu mudah dikultur, pertumbuhannya cepat, memiliki peta genomik yang jelas serta mudah menerima gen transfer. *Saccharomyces cerevisae* mempunyai warna putih kekuningan yang dapat dilihat diatas permukaan tumbuh koloni. Penampilan makroskopisnya berbentuk koloni yang bulat, warna kuning muda, permukaan berkilau, licin, tekstur lunak. Jika dilihat secara mikroskopik, *Saccharomyces cerevisae* memiliki sel bulat askopora berjumlah 1-8 buah (Ahmad, 2005).

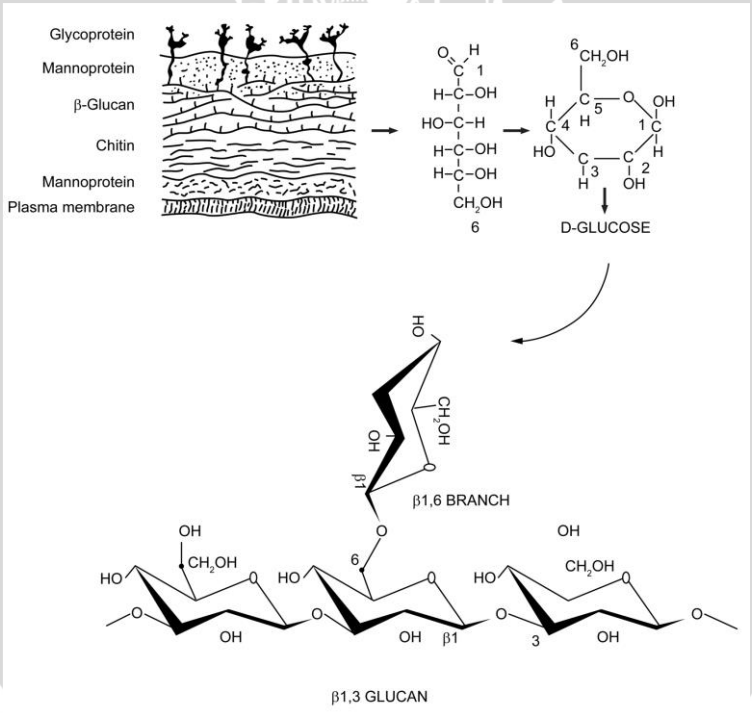
Dinding sel *Saccharomyces cerevisae* mengandung a-D-Glukan, kitin, dan manoprotein. Terdapat tiga lapisan dinding sel yaitu lapisan dalam *alkali insoluble* (30-35%), lapisan tengah *alkali- soluble a-Glukan* (20-22%), serta lapisan terluar disusun oleh glikoprotein (30%). *Saccharomyces cerevisae* bersifat fakultatif

anaerobik. *Saccharomyces cerevisae* mengandung 68-83% air, nitrogen, karbohidrat, lipid, vitamin, mineral dan 2,5-14% kadar N total. *Saccharomyces cerevisae* hidup secara kosmopolitan dan mudah dijumpai pada permukaan buah–buahan, nektar bunga dan dalam cairan yang mengandung gula, namun ada pula yang ditemukan pada tanah dan serangga. Selain bersifat kosmopolitan, *Saccharomyces cerevisae* ini dapat pula hidup secara saprofit maupun bersimbiosis dengan organisme lain (Sumarsih, 2003).

Saccharomyces cerevisae paling umum digunakan dalam industri makanan, misalnya dalam pembuatan roti dan produksi minuman beralkohol (bir dan anggur). Selain digunakan dalam industri makan manusia, *Saccharomyces cerevisae* juga bisa dimanfaatkan sebagai probiotik makanan ternak (Fardiaz, 1992).

2.5 *Beta Glucan* dari *Saccharomyces cerevisae*

Beta Glucan adalah sebuah serat alami terlarut yang telah banyak digunakan sebagai produk makanan dan sayuran untuk kesehatan (Akramiene *et al.,* 2007). Banyak jenis *glucan* yang telah diisolasi dari *yeast* dan *grain*. *Beta Glucan* secara intensif dipelajari dan diteliti untuk mengetahui efek farmakologis dan imunologisnya. *Beta Glucan* merupakan struktur penyusun utama dari dinding sel *yeast, grain, seaweed,* dan tumbuhan lainnya. Salah satu jamur yang banyak mengandung zat ini adalah *Saccharomyces cerevisae*. Kadar *isolated beta-glucan* pada *Saccharomyces cerevisae* bisa mencapai 98% pada sediaan *dry weight* (Kusmiati *et al.*, 2007).



Gambar 2.2 Struktur kimia *beta-glucan* (Chan *et al*, 2009)

Beta Glucan telah digunakan dalam dunia medis, terutama digunakan untuk mengurangi kadar kolesterol LDL, mengurangi resiko penyakit jantung koroner, dan mengurangi perkembangan diabetes tipe-2 (Barclay *et al.,* 2008).

Beta Glucan memiliki efek yang signifikan dalam proses hematopoiesis (pembentukan sel-sel darah) pada tubuh. *Beta Gucan* secara langsung meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi dari *hematopoietic stem cell* (HSCs) di *bone marrow*. Selain itu, *Beta Glucan* juga dapat meningkatkan produksi G-CSF dari *cord blood* CD33+ *monocyte* (Lin *et al.,* 2007). *Beta-glucan* juga telah teridentifikasi dapat meningkatkan migrasi HSCs dari *bone marrow* ke sirkulasi (Franzke, 2006).