

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demensia merupakan salah satu masalah kesehatan global dengan angka kejadian yang terus meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2021, diperkirakan terdapat 57 juta orang dengan demensia di seluruh dunia, dan lebih dari 60% di antaranya tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Ada lebih dari 100 bentuk demensia, bentuk paling umum dari demensia adalah Demensia Alzheimer yang berkontribusi terhadap 60–70% dari seluruh kasus. Saat ini, demensia menempati urutan ke tujuh penyebab kematian tertinggi di dunia dan menjadi salah satu penyebab utama disabilitas serta ketergantungan pada populasi lanjut usia. Beban ekonomi akibat demensia juga sangat besar, tercatat pada tahun 2019 mencapai US\$ 1,3 triliun, di mana sekitar 50% biaya tersebut berasal dari perawatan informal yang diberikan oleh keluarga dan kerabat terdekat dengan rata-rata 5 jam perawatan per hari. Lebih jauh lagi, jumlah penderita demensia diprediksi akan meningkat pesat hingga mencapai 78 juta pada tahun 2030 dan 139 juta pada tahun 2050, sehingga menjadi tantangan besar bagi sistem kesehatan global di masa depan. Peningkatan angka kejadian ini juga sejalan dengan bertambahnya jumlah populasi lansia di dunia yang diperkirakan akan terus meningkat secara signifikan, sehingga risiko terjadinya demensia pada kelompok usia lanjut semakin besar (Alzheimer's Disease International, 2025; WHO, 2025).

Demensia Alzheimer mempunyai dua penanda utama yaitu adanya akumulasi abnormal dari protein amiloid β ($A\beta$) dalam jaringan otak dan membentuk plak ekstraseluler (plak $A\beta$) yang dapat menginduksi perubahan sinaptik dan neurodegenerasi. Penanda lainnya adalah protein Tau yang mengalami hiperfosforilasi (p-Tau), yang membentuk untaian neuro-fibriler kusut (*Neurofibrillary tangles/NFT*) intraseluler yang juga bertanggung jawab untuk neurodegenerasi dan kematian sel neuro. Kematian neuron apoptotik diinduksi oleh peptida $A\beta$ dan agregat Tau di hipokampus dan Caspase-3 telah diidentifikasi

sebagai mediator kunci kematian sel terprogram neuronal ini (Ballatore et al., 2017).

Sebagian besar pasien Demensia Alzheimer menunjukkan kadar hormon kortisol yang tinggi. Kortisol (pada manusia) atau kortikosteron (pada hewan pengerat) adalah hormon steroid dari golongan glukokortikoid yang disekresikan dalam kondisi stres. Hormon ini dapat menyebabkan atrofi neuronal dan disfungsi sinaptik dengan merangsang pembentukan plak A β dan hiperfosforilasi protein Tau sitoskeletal. Stres, proses penuaan, dan terjadinya penyakit neurodegeneratif mempunyai hubungan dengan kadar kortisol yang tinggi dalam darah dalam jangka waktu lama. Stres kronik jangka panjang menyebabkan proliferasi sel ditekan sehingga menurunkan neurogenesis. Oleh karena itu, stres kronik berperan penting dalam patogenesis depresi dan Demensia Alzheimer (Knezevic et al., 2023).

Kadar protein *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) yang rendah serta pemendekan telomer sering dikaitkan dengan Demensia Alzheimer. Protein ini dapat memengaruhi fungsi kognisi dengan jalan meningkatkan neurogenesis, plastisitas sinaptik, dan kepadatan duri dendritik pada neuron. Ekspresinya ditemukan meningkat pada penderita dengan penurunan fungsi kognitif akibat Demensia Alzheimer (Tanila, 2017).

Sampai saat ini pengobatan Demensia Alzheimer belum menunjukkan hasil yang memuaskan, sehingga terapi pencegahan baik primer maupun sekunder menjadi alternatif yang paling baik dalam upaya menurunkan prevalensi penyakit ini. Strategi terapi pencegahan primer difokuskan pada pemeliharaan kesehatan mental dan fungsi kognisi dengan selalu merasa bahagia dan melatih sel-sel otak agar tetap aktif selama siklus kehidupan. Salah satu alternatif yang telah dilakukan saat ini adalah dengan kegiatan membaca, permainan otak, mendengarkan, dan memainkan alat musik. Berbagai kegiatan tersebut di negara-negara muslim, digantikan dengan menghafal, membaca, dan mendengarkan murottal Al-Qur'an karena dirasakan lebih banyak manfaat dan pahala yang didapatkan (Matthews, 2015; WHO, 2025).

Indonesia merupakan negara dengan populasi muslim terbanyak di dunia, namun memiliki jumlah penghafal Al-Qur'an yang masih sedikit yaitu sekitar 30

ribu orang (0.01% populasi) (Eksan, 2023). Umat muslim meyakini bahwa salah satu tujuan diturunkannya Al-Qur'an adalah untuk menjadi pegangan dan dasar petunjuk kehidupan seluruh umat manusia. Dengan membaca, mendengarkan, mempelajari, dan mengamalkan Al-Qur'an akan mendapatkan kemuliaan tersendiri dari Allah SWT, apalagi bila seorang muslim dapat menghafalnya. Seseorang yang membaca Al-Qur'an mendapatkan pahala yang sangat berlimpah karena setiap huruf jika dibaca seseorang akan mendapatkan 10 pahala, sedangkan jumlah huruf Al-Qur'an adalah 1.027.000 huruf (MUI, 2022; Thaha, 2021). Namun, pada kenyataannya generasi muda sekarang lebih menyukai mendengarkan dan mempelajari musik dibandingkan Al-Qur'an. Menurut survei yang dilakukan oleh salah satu situs musik Indonesia tahun 2023, dari 2.006 orang responden, menyimpulkan bahwa Pop menjadi genre musik favorit masyarakat Indonesia (78% responden), disusul oleh musik dangdut dan musik pop asal Korea Selatan atau K-pop (Sadya, 2023).

Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa membaca, menghafal, dan mendengarkan Al-Qur'an memberikan manfaat penting bagi kesehatan otak dan fungsi kognitif. Studi dengan MRI menemukan bahwa penghafal Al-Qur'an memiliki kelestarian jaringan otak yang lebih baik serta risiko gangguan kognitif yang lebih rendah dibandingkan dengan non-penghafal, sehingga disarankan menghafal sejak usia muda untuk menjaga kesehatan otak hingga lanjut usia (Saquib et al., 2017). Selain itu, mendengarkan murottal terbukti dapat meningkatkan memori jangka pendek (Perdana et al., 2018), meningkatkan atensi dan perilaku anak autis (Marliani, 2019), memperkuat sistem imun, serta menurunkan stres, kecemasan, hormon kortisol, dan tingkat nyeri baik pada pasien maupun orang sehat (Saleem & Saleem, 2023; Wahida S et al., 2015). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa paparan murottal lebih efektif dibandingkan musik klasik dalam meningkatkan gelombang otak Alpha dan Theta yang berperan dalam relaksasi dan konsentrasi (Irfan et al., 2019; Javed et al., 2023). Bahkan, kebiasaan membaca Al-Qur'an secara rutin dikaitkan dengan peningkatan fungsi kognitif pada orang dewasa (Riviati & Indra, 2024). Secara keseluruhan, paparan murottal Al-Qur'an terbukti memberikan efek menenangkan, meningkatkan fungsi kognitif,

dan mendukung kesehatan mental dengan hasil yang lebih unggul dibandingkan paparan musik.

Studi yang dilakukan pada hewan coba yang diperdengarkan/diberikan paparan murottal Al-Qur'an melaporkan bahwa murottal Al-Qur'an dapat meningkatkan proliferasi neuron tikus secara *in-vitro* (Silaturrohim, 2016). Paparan murottal Al-Qur'an secara signifikan dapat meningkatkan pembelajaran dan memori tikus (Aziza et al., 2019) dan dapat berlaku sebagai stimulus yang meningkatkan pembelajaran, memori, dan neurogenesis sel formasi hipokampus pada tikus perinatal (Bhatara et al., 2018). Dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) jumlah neuron hipokampus pada tikus yang dipaparkan suara Al-Qur'an secara signifikan lebih banyak daripada tikus yang tidak terpapar (Kurniasari et al., 2017).

Murottal Al-Qur'an yang dipaparkan pada tikus normal sejak usia dini sampai tikus dewasa yang kemudian diinduksi trimethyltin (tikus model demensia) kemungkinan besar dapat meningkatkan fungsi kognitif dengan cara menekan pembentukan plak A β dan protein *p-Tau* serta meningkatkan neurogenesis neuron hipokampus, sehingga apabila diaplikasikan pada manusia, kebiasaan membaca, mendengarkan, dan menghafal Al-Qur'an pada semua siklus kehidupan dapat menjadi alternatif terapi pencegahan primer penurunan fungsi kognitif akibat demensia.

Dalam memahami mekanisme biologis dari kebiasaan manusia, penggunaan hewan coba khususnya tikus merupakan metode yang valid karena adanya kesamaan jalur biologis dan neurofisiologis dengan manusia. Kebiasaan fisiologis seperti puasa juga telah berhasil diaplikasikan pada tikus. Penelitian Longo et al. (2021) membuktikan bahwa *intermittent fasting* meningkatkan ketahanan neuron terhadap stres oksidatif dan menurunkan akumulasi protein neurodegeneratif, sejalan dengan manfaat puasa pada manusia (Longo et al., 2021). Penelitian ini juga bermaksud untuk membandingkan kebiasaan para hafiz yang terpapar Al-Qur'an dengan anak-anak/remaja yang terpapar musik pop yang sedang *trend* saat ini. Kebiasaan spiritual seperti mendengarkan bacaan Al-Qur'an yang rutin dilakukan oleh para penghafal Al-Qur'an dapat ditranslasikan pada tikus

melalui paparan audio murottal, sehingga memungkinkan peneliti mengevaluasi efek neurobiologisnya secara objektif. Studi Irfan et al. (2019) menunjukkan bahwa paparan lantunan Al-Qur'an pada model hewan meningkatkan aktivitas gelombang alfa otak dan memperbaiki fungsi memori, memperkuat kesesuaian translasi ini.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek proteksi murottal Al-Qur'an terhadap tikus model demensia yang diberikan stres kronik. Penelitian ini menggunakan tikus *Sprague Dawley* jantan yang diberikan stres kronik kemudian diinduksi trimethyltin (TMT) sebagai tikus model demensia. Trimethyltin adalah senyawa organotin yang diketahui menyebabkan neurodegenerasi di sistem saraf pusat (SSP), khususnya di hipokampus (Lee et al., 2016). Penelitian ini menekankan pentingnya model hewan karena melibatkan analisis jaringan otak secara langsung melalui pemeriksaan histopatologi, imunohistokimia, dan biomarker molekuler, yang secara etis dan teknis tidak mungkin dilakukan pada manusia hidup. Dengan demikian, translasi kebiasaan manusia seperti mendengarkan bacaan Al-Qur'an maupun puasa ke dalam model tikus memberikan peluang besar untuk memahami mekanisme dasar neuroproteksi secara lebih detail, sekaligus membuka jalan bagi pengembangan intervensi non-farmakologis berbasis kebiasaan hidup yang aman diterapkan pada manusia.

1.2 Rumusan Masalah dan Pertanyaan Penelitian

1.2.1 Rumusan Masalah

Penderita demensia diprediksi akan meningkat pesat, sementara pengobatan farmakologis yang ada saat ini belum memuaskan. Kegiatan membaca, mendengar, dan menghafal dapat menjadi salah satu terapi pencegahan demensia. Paparan Murottal sebagai bentuk translasi kegiatan tersebut diharapkan dapat pula memberikan efek protektif terhadap otak pada tikus normal dan model demensia. Dengan semakin berubahnya gaya hidup generasi muda muslim Indonesia yang cenderung lebih menyukai musik dibandingkan Al-Qur'an, maka perlu dilakukan penelitian sampai ke tingkat molekuler untuk mengetahui manfaat neuroprotektif murottal dibandingkan musik. Penelitian ini bukan bermaksud untuk membuktikan

kebenaran Al-Qur'an karena wahyu bersifat absolut, yang diuji adalah respon biologisnya terhadap model hewan coba. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan landasan ilmiah bahwa mendengarkan Al-Qur'an saja sudah mendatangkan manfaat besar bagi kesehatan, sehingga dapat diasumsikan bahwa membaca dan menghafal Al-Qur'an akan memberikan manfaat yang lebih besar lagi dalam menjaga kesehatan otak dan mencegah neurodegenerasi.

1.2.2 Pertanyaan Penelitian

1. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat menurunkan kadar hormon kortikosteron plasma tikus normal yang diberikan stres kronik?
2. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat menurunkan kadar hormon kortikosteron plasma tikus model demensia yang diberikan stres kronik?
3. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat menurunkan kadar protein p-Tau hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik?
4. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat menurunkan ekspresi enzim caspase-3 hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik?
5. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat meningkatkan kadar protein BDNF hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik?
6. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat meningkatkan proliferasi neuron hipokampus (ekspresi marker BrdU) tikus model demensia yang diberikan stres kronik?
7. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat memperbaiki gambaran histopatologi hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik?
8. Apakah paparan murottal Al-Qur'an dapat meningkatkan memori spasial tikus model demensia yang diberikan stres kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek proteksi murottal Al-Qur'an terhadap tikus model demensia yang diberikan stres kronik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam menurunkan kadar hormon kortikosteron plasma tikus normal yang diberikan stres kronik.
2. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam menurunkan kadar hormon kortikosteron plasma tikus model demensia yang diberikan stres kronik.
3. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam menurunkan kadar protein p-Tau hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik.
4. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam menurunkan ekspresi enzim caspase-3 hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik.
5. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam meningkatkan kadar protein BDNF hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik.
6. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam meningkatkan proliferasi neuron hipokampus (ekspresi marker BrdU) tikus model demensia yang diberikan stres kronik.
7. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam memperbaiki gambaran histopatologi hipokampus tikus model demensia yang diberikan stres kronik.
8. Menganalisis pengaruh paparan murottal Al-Qur'an dalam meningkatkan memori spasial tikus model demensia yang diberikan stres kronik.

1.4 Batasan Penelitian

Penelitian ini dibatasi pada penggunaan tikus *Sprague Dawley* sebagai model hewan yang induksi demensia dengan Trimethyltin (TMT) dan diberikan stres kronik. Intervensi yang diberikan hanya paparan audio murottal, kompilasi musik pop (dari berbagai sub-genre musik pop), dan tanpa audio. Variabel yang diteliti terfokus pada kadar kortikosteron, analisis molekuler (p-Tau, caspase-3, BDNF, BrdU), kerusakan hipokampus berdasarkan gambaran histopatologis, dan

fungsi kognitif (memori spasial dengan uji *T-Maze*). Penelitian ini tidak melibatkan subjek manusia dan tidak menilai aspek emosi dan perilaku religius secara langsung, melainkan menggunakan translasi kebiasaan mendengarkan bacaan Al-Qur'an pada model hewan coba.

1.5 Manfaat Penelitian dan Potensi Kebaruan Penelitian

1.5.1 Manfaat Praktis

1. Memberikan alternatif strategi non-farmakologis yang potensial, sederhana, dan mudah diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari untuk mendukung pencegahan dan penanganan demensia.
2. Mendorong pemanfaatan kebiasaan religius, seperti mendengarkan bacaan Al-Qur'an, sebagai sarana peningkatan kesehatan otak dan ketahanan mental, khususnya pada masyarakat muslim.
3. Menjadi bahan pertimbangan dalam pengembangan program edukasi kesehatan berbasis spiritualitas yang dapat meningkatkan kesadaran masyarakat akan pentingnya menjaga fungsi kognitif sejak dini.

1.5.2 Manfaat Ilmiah

1. Memberikan bukti ilmiah mengenai efek paparan audio murottal terhadap mekanisme biologis dan molekuler pada model demensia, yang meliputi kadar kortikosteron, fungsi kognitif, perubahan histopatologi hipokampus, serta ekspresi protein terkait neurodegenerasi (p-Tau, caspase-3, BDNF, BrdU).
2. Menambah khazanah ilmu pengetahuan dalam bidang neurosains, neuropsikologi, dan ilmu kedokteran dasar, khususnya terkait intervensi non-farmakologis untuk pencegahan dan terapi demensia.
3. Menjadi dasar konseptual untuk penelitian lanjutan mengenai terapi berbasis kebiasaan spiritual yang dapat diaplikasikan pada manusia.

1.5.3 Potensi Kebaruan Penelitian

Penelitian ini memiliki potensi kebaruan karena merupakan salah satu studi

awal yang mentranslasikan kebiasaan mendengarkan bacaan Al-Qur'an ke dalam model hewan demensia dengan induksi *trimethyltin* (TMT) yang diberikan stres kronik. Tidak hanya menilai efek paparan audio murottal pada aspek perilaku kognitif, penelitian ini juga menganalisis hingga ke tingkat molekuler dan histopatologi otak, meliputi ekspresi p-Tau, caspase-3, BDNF, BrdU, serta perubahan struktural pada girus dentatus. Pendekatan ini berbeda dari penelitian sebelumnya yang umumnya hanya menilai efek paparan murottal pada aspek perilaku, fisiologis, atau aktivitas gelombang otak manusia. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi baru dalam bidang neurosains, yaitu pemahaman mekanisme biologis intervensi spiritual sebagai strategi non-farmakologis dalam pencegahan dan penanganan demensia.