



**HUBUNGAN ANTARA INFEKSI VIRUS HSV-1 DAN PENYAKIT ALZHEIMER:
TINJAUAN PATOGENESIS**

Putri Rhieyana Nur Az Zahra*, Rohayati Marseliana, Popi Sopiah

Universitas Pendidikan Indonesia, Jalan Mayor Abdurahman No.211, Kotakaler, Sumedang Utara, Sumedang,
Jawa Barat 45322, Indonesia

*rhieyanaputri@upi.edu

ABSTRACT

Penyakit Alzheimer (AD) adalah gangguan neurodegeneratif yang berkembang secara progresif dan mengarah pada gangguan kognitif serta memori. Penyebab pasti dari penyakit ini masih belum sepenuhnya dipahami, meskipun faktor genetik dan lingkungan diduga memainkan peran penting. Salah satu hipotesis yang menarik adalah adanya hubungan antara infeksi virus Herpes Simplex Virus tipe 1 (HSV-1) dengan perkembangan AD. Tujuan: Tinjauan ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan menganalisis peran HSV-1 dalam patogenesis penyakit Alzheimer, dengan fokus pada mekanisme yang melibatkan plak amyloid- β , peradangan neurogenik, dan stres oksidatif yang dapat merusak jaringan otak. Metode: Penelitian ini dilakukan dengan meninjau literatur yang relevan terkait infeksi HSV-1, patogenesis AD, dan bukti-bukti dari studi epidemiologi serta eksperimen. Penelitian ini mengidentifikasi jalur molekuler yang dapat menghubungkan infeksi HSV-1 dengan kerusakan saraf yang terjadi pada AD. Dimana penulis menggunakan 3 database diantaranya Pubmed didapatkan 18 dari 110 artikel, Google Scholar didapatkan 8 dari 21 artikel, dan ScienceDirect didapatkan 1 dari 6 artikel dengan filter 10 tahun terakhir (2015-2025) dengan kata kunci "Alzheimer", "HSV-1", "Patogenesis", "Infeksi Virus". Hasil: Studi yang tersedia menunjukkan bahwa infeksi HSV-1 dapat berkontribusi pada akumulasi amyloid- β di otak, yang merupakan salah satu ciri khas dari AD. Selain itu, virus ini dapat memicu peradangan kronis dan stres oksidatif yang memperburuk kondisi neurologis pada individu yang rentan, khususnya mereka yang membawa alel $\epsilon 4$ dari gen apolipoprotein E (APOE). Kesimpulan: Meskipun hubungan antara infeksi HSV-1 dan penyakit Alzheimer masih membutuhkan penelitian lebih lanjut, bukti yang ada mendukung hipotesis bahwa infeksi virus ini dapat berperan dalam mempercepat atau memodifikasi perkembangan penyakit Alzheimer, terutama pada individu yang memiliki faktor risiko genetik tertentu. Penemuan ini membuka peluang untuk pengembangan terapi yang berfokus pada pencegahan infeksi HSV-1 sebagai strategi untuk mengurangi risiko Alzheimer.

Keywords: alzheimer; hsv-1; patogenesis

**RELATIONSHIP BETWEEN HSV-1 VIRAL INFECTION AND ALZHEIMER'S DISEASE: A
REVIEW OF PATHOGENESIS**

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that leads to cognitive and memory impairment. The exact cause of the disease is still not fully understood, although genetic and environmental factors are thought to play an important role. One interesting hypothesis is the association between Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1) infection and the development of AD. Objective: This review aims to explore and analyze the role of HSV-1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease, focusing on the mechanisms involving amyloid- β plaques, neurogenic inflammation, and oxidative stress that can damage brain tissue. Methods: This study was conducted by reviewing relevant literature related to HSV-1 infection, AD pathogenesis, and evidence from epidemiological and experimental studies. This study identifies molecular pathways that may link HSV-1 infection to the neuronal damage that occurs in AD. Where the author used 3 databases including Pubmed obtained 18 out of 110 articles, Google Scholar obtained 8 out of 21 articles, and ScienceDirect obtained 1 out of 6 articles with a filter of the last 10 years (2015-2025) with the keywords "Alzheimer", "HSV-1", "Pathogenesis", "Viral Infection". Results: Available studies indicate that HSV-1 infection can contribute to the accumulation of amyloid- β in the brain, which is one of the

hallmarks of AD. In addition, this virus can trigger chronic inflammation and oxidative stress that worsen neurological conditions in susceptible individuals, especially those carrying the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (APOE) gene. Conclusion: Although the relationship between HSV-1 infection and Alzheimer's disease still require further research, the available evidence supports the hypothesis that infection with this virus may play a role in accelerating or modifying the progression of Alzheimer's disease, especially in individuals with certain genetic risk factors. This finding opens up the possibility for the development of therapies that focus on preventing HSV-1 infection as a strategy to reduce the risk of Alzheimer's.

Keywords: alzheimer's; hsv-1; pathogenesis

INTRODUCTION

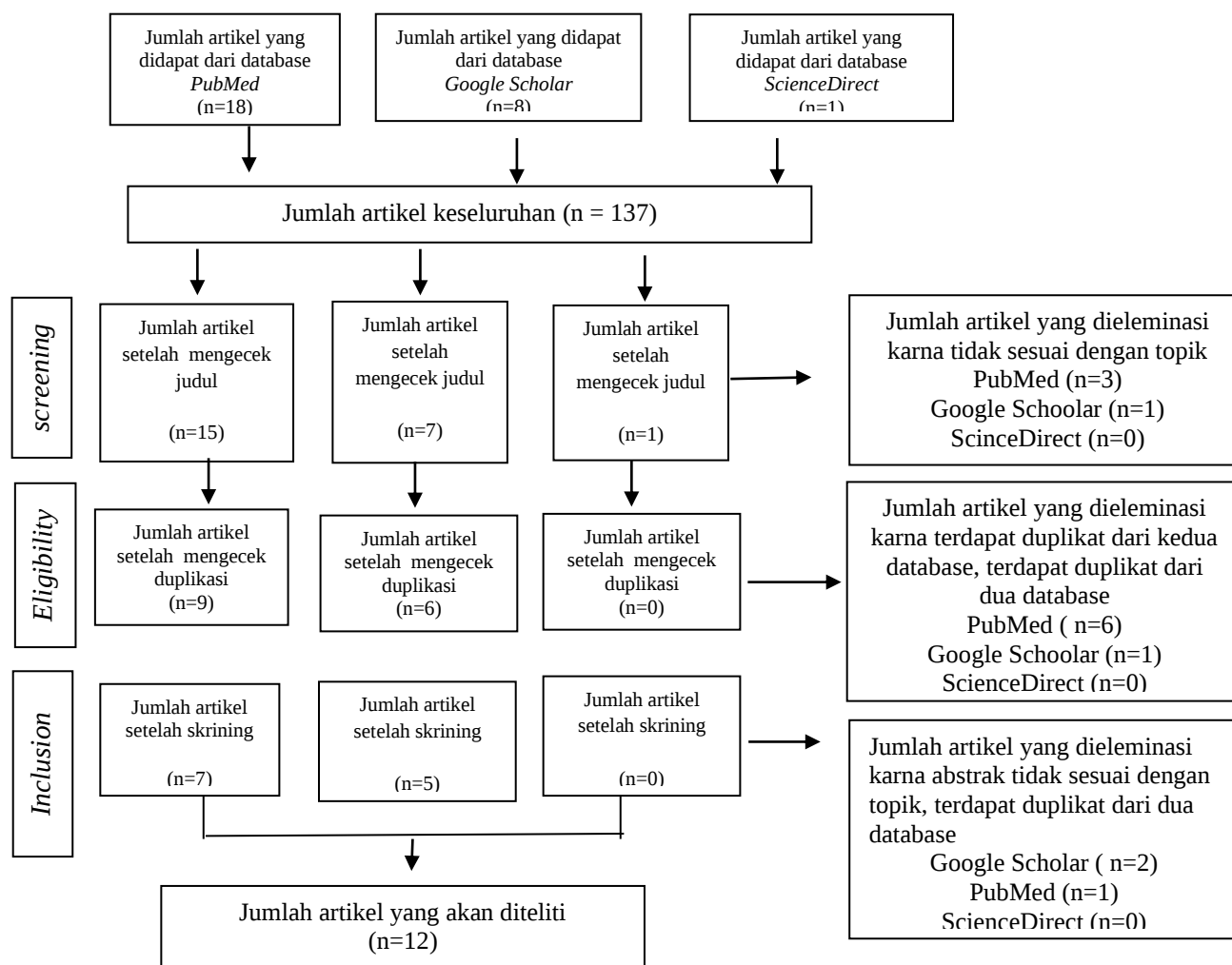
Penyakit Alzheimer (AD) merupakan salah satu gangguan neurodegeneratif yang paling umum dan merupakan penyebab utama demensia pada lansia. Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, memori, serta gangguan dalam kemampuan berkomunikasi dan beraktivitas sehari-hari. Seiring dengan bertambahnya usia populasi global, prevalensi AD terus meningkat, menjadikannya salah satu tantangan besar dalam bidang kesehatan masyarakat. Meskipun berbagai penelitian telah mengidentifikasi faktor genetik dan lingkungan sebagai kontributor utama dalam patogenesis AD, mekanisme pasti yang memicu perkembangan penyakit ini masih belum sepenuhnya dipahami. Penyakit Alzheimer (AD) adalah jenis demensia yang paling umum pada orang tua yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Meskipun sebagian besar mekanisme yang mendasarinya telah terungkap. Seperti yang melibatkan proteina beta-amiloid ($A\beta$), sangat sedikit keberhasilan yang diperoleh di bidang pengobatan terapeutik dan/atau pencegahan untuk penyakit yang mematikan ini (Protto et al., 2022a). Herpes Simplex Virus tipe 1 (HSV-1), yang dikenal sebagai virus herpes umum yang dapat menyebabkan infeksi laten pada sistem saraf. Penelitian telah menunjukkan hubungan antara infeksi HSV-1 dengan peningkatan risiko terjadinya AD. HSV-1 dikenal sebagai virus yang pada dasarnya menargetkan sistem saraf tepi. Namun, studi epidemiologi dan molekuler mendukung gagasan bahwa infeksi kronis SSP oleh HSV-1, dengan terjadinya siklus reaktivasi yang mirip dengan yang diamati dalam sistem saraf tepi, memberikan hubungan biologis antara infeksi kronis HSV-1 dan penyakit Alzheimer (Albaret et al., 2023a). HSV-1 termasuk diantara kemungkinan penyebab utama sebagai penyebab mekanisme etiopatogenik AD. Faktanya, semua virus herpes, termasuk Human Herpes Viruses-8 (HHV-8), telah terlibat dalam kemungkinan etiopatogenesis AD. Virus HSV-1 dapat menginfeksi otak, menghindari sistem kekebalan tubuh inang, dan menyebabkan kematian (Jack et al., 2024).

Dikutip dari Alzheimer's Indonesia, diperkirakan sekitar 80% dari populasi dunia telah terinfeksi HSV-1 dalam kehidupan mereka. Jumlah penderita penyakit Alzheimer ini akan meningkat pesat di seluruh dunia. Hal ini dibuktikan dengan adanya 55 juta orang yang didiagnosis dengan demensia pada tahun 2020. Diprediksi, jumlah tersebut akan terus meningkat dari tahun ke tahun hingga mencapai 78 juta jiwa pada tahun 2030 dan 139 juta jiwa pada tahun 2050 (Rostagno, 2022). Menurut perkiraan, jumlah penduduk Indonesia pada tahun 2016 sekitar 1,2 juta jiwa, dan akan meningkat menjadi 2 juta jiwa pada tahun 2030 dan 4 juta jiwa pada tahun 2050. (Neugroschl & Wang, 2011). Oleh karena itu, penelitian ini dapat dianggap sebagai salah satu upaya untuk memperluas pemahaman dan pengetahuan tentang Hubungan Penyakit Alzheimer dengan Virus HSV-1. Dengan uraian tersebut maka timbul suatu masalah yaitu bagaimana proses mekanisme virus HSV-1 hingga menjadi penyakit Alzheimer.

METODE

Metode yang digunakan adalah literatur review dimana penulis menggunakan 3 database diantaranya Pubmed, Google Scholar, dan ScienceDirect dengan filter 10 tahun terakhir (2015-2025). Dari Pubmed pencarian menggunakan keyword yaitu "Alzheimer", "HSV-1", "Patogenesis", "Infeksi Virus" didapatkan 18 dari 110 artikel yang dirasa hanya bisa digunakan dan mendukung dalam penelitian ini, pencarian di Google scholar menggunakan beberapa keyword pencarian diantaranya "Alzheimer", "HSV-1", "Patogenesis", "Infeksi Virus" didapatkan 8 dari 21 artikel yang dirasa pembahasannya cukup mendukung. Sedangkan, pencarian melalui ScienceDirect menggunakan keyword yaitu "Alzheimer", "HSV-1", "Patogenesis", "Infeksi Virus" didapatkan 1 dari 6 artikel yang dirasa pembahasannya cukup mendukung. Setelah itu, artikel tersebut ditinjau dan dibaca kembali. Terdapat 27 artikel yang digunakan dalam literatur review ini karena pokok pembahasannya sesuai dan relevan, beberapa diantaranya merupakan penelitian dan review jurnal. Kriteria Inklusi meliputi artikel yang diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir (2015-2025) nartikel berbentuk full text, dan isi sesuai dengan topik dan tujuan. Adapun kriteria eksklusi meliputi artikel yang diterbitkan sebelum tahun 2015 dianggap tidak relevan. Artikel yang tidak membahas patogenesis Alzheimer dan hubungannya dengan HSV-1 dianggap tidak relevan dengan topik penelitian.

HASIL



Gambar 1. Diagram Prisma

Tabel 1.
Hasil Penelusuran Jurnal dan Artikel

No	Judul Artikel	Penulis dan Tahun	Sumber	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Simpulan
1.	The Possible Effect Of Biological Agents On The Development Of Alzheimer's Disease	Pinar Erkekoğlu (2019)	Google Scholar	Mengevaluasi peran faktor biologis seperti prion, infeksi bakteri dan virus, serta beberapa penyakit lain yang dianggap berkontribusi terhadap fisiopatologi Alzheimer	Review artikel	Jurnal ini menyatakan bahwa banyak agen biologis dapat berperan dalam patogeneza Alzheimer (AH). Penelitian lebih lanjut, terutama studi pos-mortem dan epidemiologis yang melibatkan populasi yang lebih luas, sangat diperlukan untuk memahami hubungan antara agen-agen tersebut dan AH, serta untuk mengurangi dan mencegah peningkatan kasus AH dan kondisi neuropatologis serupa di masyarakat.
2.	HSV-1 Cellular Model Reveals Links Between Aggresome Formation And Early Step Of Alzheimer's Disease	Marie Alexandra Albarret, Julien Textoris, Bastien Dalzon (2023)	Google Scholar	Menyelidiki hubungan antara infeksi virus Herpes Simplex Tipe 1 (HSV-1) dan perkembangan penyakit Alzheimer, dengan fokus pada mekanisme molekuler yang menyebabkan produksi dan akumulasi oligomer amiloid beta 42 (Aβ42) dalam sel saraf.	Review artikel	Kesimpulan jurnal ini adalah infeksi virus Herpes Simplex Tipe 1 (HSV-1) dapat berperan sebagai faktor penyebab penyakit Alzheimer dengan memicu produksi dan akumulasi oligomer Aβ42 dalam sel saraf. Pembentukan aggresom menghambat apoptosis, yang berkontribusi pada amplifikasi produksi Aβ42. Kombinasi flurbiprofen dan inhibitor caspase dapat mengurangi produksi Aβ42 yang diinduksi oleh HSV-1, mendukung temuan bahwa NSAID dapat mengurangi insiden Alzheimer pada tahap awal penyakit.
3.	Inflamasi Dalam Patologi Penyakit Alzheimer	Jan S. Purba (2020)	Google Scholar	Artikel ini bertujuan untuk membahas peran inflamasi dan akumulasi β-amyloid (Aβ) dalam patologi penyakit Alzheimer, serta potensi strategi penanganan yang berfokus pada pengurangan inflamasi dan risiko akumulasi Aβ.	Studi Literatur dan Review	Penyakit Alzheimer ditandai oleh peningkatan akumulasi protein β-amyloid di otak yang menyebabkan reaksi inflamasi, termasuk aktivasi mikroglia dan peningkatan sitokin proinflamasi. Pengobatan dengan NSAIDs menunjukkan potensi dalam menurunkan prevalensi Alzheimer. Produksi Aβ yang berlebihan dan kerusakan pada blood-brain barrier juga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan terapi yang efektif.
4.	Stadium, Diagnosis, dan Tatalaksana Penyakit Alzheimer	Aditya Gloria Monalisa Sianturi (2021)	Google Scholar	Penelitian ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai penyakit Alzheimer, termasuk tahap perkembangan penyakit, kriteria diagnosis, serta tatalaksana yang ada saat ini. Penelitian ini juga berfokus pada pentingnya diagnosis yang tepat dan penanganan yang sesuai untuk pasien Alzheimer.	Studi Literatur dan Review	Penelitian ini menyimpulkan bahwa Alzheimer adalah penyakit degeneratif otak yang paling umum menyebabkan demensia. Penyakit ini memiliki tiga stadium perkembangan dengan gejala klinis yang berbeda. Diagnosis Alzheimer memerlukan kriteria klinis yang ketat dan pemeriksaan penunjang untuk memastikan keakuratan. Saat ini, belum ada pengobatan yang dapat menyembuhkan Alzheimer, tetapi terapi farmakologis dan non-farmakologis dapat membantu mengurangi progresivitas penyakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien.
5.	Infectious Hipotesis of Alzheimer Disease	Charles E. Seaks, Donna M. Wilcock (2020)	PubMed	Tujuan penelitian dalam jurnal ini adalah untuk mengeksplorasi hipotesis infeksius penyakit Alzheimer (AD). Jurnal ini meninjau bukti bahwa patogen seperti virus herpes dapat berkontribusi terhadap perkembangan AD, baik melalui infeksi	Review Artikel	Kesimpulan dari jurnal ini adalah bahwa ada semakin banyak bukti yang mendukung hipotesis infeksius penyakit Alzheimer (AD). Beberapa patogen, terutama virus herpes, telah dikaitkan dengan perkembangan AD melalui mekanisme seperti peradangan kronis dan akumulasi beta amiloid sebagai respons imun terhadap infeksi. Namun, hubungan ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami secara pasti bagaimana infeksi berkontribusi terhadap AD dan bagaimana faktor risiko lain berinteraksi

No	Judul Artikel	Penulis dan Tahun	Sum ber	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Simpulan
				langsung maupun dengan memicu respons imun yang menyebabkan akumulasi beta amiloid dan tau. Penelitian ini juga membahas perlunya lebih banyak studi untuk memahami hubungan antara faktor risiko AD dan infeksi patogen.		dengan patogen. Penulis juga menyoroti perlunya lebih banyak kolaborasi antara bidang neurologi dan mikrobiologi untuk mempercepat penelitian ini.
6.	The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease	Ghulam M. Ashraf, Vadim Tarasov, Alfiya Makhm utova, Vladimir N. Chubare v, Marco Avila-Rodrigu ez, Sergey O. Bachuri n, dan gjumrak ch aliev (2018)	Goo gle Scholar	Untuk menyelidiki hubungan antara infeksi dan penyakit Alzheimer, serta menyoroti peran agen infeksi dalam memicu proses inflamasi yang berkontribusi pada patogenesis AD.	Studi Literatur	Jurnal ini menyatakan bahwa terdapat bukti signifikan yang mendukung hipotesis bahwa infeksi, baik bakteri, virus, maupun jamur, berperan sebagai faktor penyebab inflamasi yang berkontribusi pada perkembangan penyakit Alzheimer (AD). Penelitian menunjukkan bahwa infeksi kronis dapat memicu respon inflamasi yang berkelanjutan di sistem saraf pusat, yang dapat memperburuk kondisi neurologis dan berhubungan dengan akumulasi protein patologi, seperti A β . Oleh karena itu, terapi antimikroba dan strategi pencegahan infeksi dipertimbangkan sebagai pendekatan potensial dalam manajemen penyakit Alzheimer.
7.	Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: An Alzheimer Europe Position Paper and Call to Action	Angela C Bradshaw, J. Georges (2024)	Science Direct	Tujuan-tujuan ini bertujuan untuk memperbaiki manajemen penyakit Alzheimer dan memastikan akses serta hasil perawatan yang lebih baik bagi individu yang terpengaruh.	Konsultasi dengan anggota	Kesimpulan dari penelitian ini menekankan pentingnya diagnosa yang cepat dan akurat bagi pasien dengan gangguan kognitif ringan (MCI) dan demensia ringan untuk memastikan akses mereka terhadap terapi anti-amiloid yang dapat mengubah perjalanan penyakit Alzheimer. Selain itu, semua pasien harus memiliki akses yang setara terhadap diagnosis dan pengobatan, tanpa memandang latar belakang sosial-ekonomi atau lokasi geografis, guna mencegah peningkatan ketidaksetaraan dalam perawatan kesehatan. Penelitian berkelanjutan juga sangat diperlukan, tidak hanya untuk terapi anti-amiloid tetapi juga untuk pengobatan dan dukungan bagi pasien yang berada pada tahap lanjut Alzheimer. Oleh karena itu, sistem kesehatan harus mempersiapkan infrastruktur dan pelatihan tenaga kerja medis yang memadai untuk mendukung penggunaan terapi ini dan pengelolaan efek samping yang mungkin terjadi. Terakhir, keterlibatan pasien dan pengasuh dalam perancangan jalur perawatan sangat penting agar proses perawatan dapat disesuaikan dengan kebutuhan dan preferensi mereka, sehingga dapat meningkatkan pengalaman perawatan secara keseluruhan.

No	Judul Artikel	Penulis dan Tahun	Sum ber	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Simpulan
8.	CSF Proteomics identifies Early Changes In Autosomal Dominant Alzheimer's Disease	Yuan Sheng, Jigyasha Timsina, Gyujin Heo (2024)	Google Scholar	Tujuan pembahasan dalam jurnal ini adalah untuk menyajikan hasil penelitian yang mendalam dan analisis yang komprehensif mengenai topik yang diteliti. Selain itu, pembahasan bertujuan untuk memberikan wawasan baru dan kontribusi terhadap pemahaman ilmiah di bidang tersebut. Jurnal ini juga berupaya untuk mendorong diskusi lebih lanjut di kalangan peneliti dan praktisi.	Studi Kohort	Kesimpulan jurnal ini menegaskan bahwa analisis proteomik yang komprehensif pada ADAD menunjukkan perubahan signifikan dalam pola protein di CSF, yang dapat membantu memahami patofisiologi penyakit. Penelitian ini juga menemukan kesamaan dan perbedaan antara proteom CSF ADAD dan AD sporadik, yang dapat berkontribusi pada pengembangan pengobatan yang lebih personal. Selain itu, hasilnya menyoroti pentingnya penggunaan teknologi proteomik yang lebih luas untuk mendeteksi biomarker yang relevan dalam penelitian penyakit neurodegeneratif.
9.	Role Of HSV-1 In Alzheimer's Disease Pathogenesis: A Challenge For Novel Preventive/Therapeutic Strategies	Protto V., Marcocci A.T., Miteva M.T., Piacentini R., Li Puma D.D., Grassi C., Palamar A.T., De Chiara G. (2022)	Science Direct	Memberikan wawasan baru yang dapat mendasari intervensi terapeutik dan pencegahan dalam konteks Alzheimer yang mungkin terkait dengan infeksi HSV-1	Review Artikel	Jurnal ini menjelaskan bahwa Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) dapat berperan dalam pengembangan penyakit Alzheimer (AD) melalui infeksi dan reaktivasi yang mempengaruhi neuron. Virus ini dapat menyebabkan peradangan, akumulasi protein beta-amiloid, dan kerusakan neurodegeneratif yang berkontribusi pada gejala AD. Jurnal ini juga menyoroti pentingnya intervensi terapeutik dengan penggunaan obat antivirus sebagai strategi untuk mencegah atau mengobati AD, dengan beberapa uji klinis yang sedang berlangsung untuk mengevaluasi efektivitas antiviral seperti valacyclovir dalam pasien AD yang seropositif terhadap HSV-1.
10.	Pathogenesis And Virulence Of Herpes Simplex Virus	Zhu S, Viejo-Borbolla A (2021)	PubMed	Tujuan penelitian dalam jurnal tersebut adalah untuk meninjau siklus hidup virus herpes simplex (HSV), interaksi virus dengan sistem imun, penyakit-penyakit yang terkait, serta potensi hubungan antara infeksi HSV-1 dan penyakit Alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk memahami lebih dalam faktor-faktor virus dan host yang mempengaruhi latensi dan reaktivasi infeksi HSV	Tinjauan literatur	Kesimpulan dari jurnal ini menunjukkan bahwa virus herpes simplex tipe 1 (HSV-1) dan tipe 2 (HSV-2) adalah patogen manusia yang sangat prevalen dan dapat menyebabkan berbagai penyakit. Sistem kekebalan tubuh, baik bawaan maupun adaptif, memainkan peran penting dalam mengontrol infeksi HSV dan mengurangi patogenesis. Namun, virus ini juga memiliki berbagai faktor virulensi yang membantunya menghindari respons imun. Selain itu, beberapa individu lebih rentan terhadap bentuk penyakit yang parah karena adanya polimorfisme genetik. Penelitian ini juga mengindikasikan adanya kemungkinan hubungan antara infeksi HSV-1 dan penyakit Alzheimer
11.	HSV-1 Cellular Model Reveals Links Between Aggresome Formation And Early	M.A. Albaret et al. (2023)	PubMed	Tujuan jurnal ini adalah untuk menginvestigasi hubungan antara infeksi herpes simplex virus type-1 (HSV-1) dan perkembangan Alzheimer dengan menganalisis mekanisme molekuler	Immunofluorescence	Jurnal ini menyimpulkan bahwa infeksi HSV-1 pada sel neuron dapat memicu produksi oligomer amyloid β 42 melalui aktivitas caspase, yang tercermin dalam akumulasi struktur intracytoplasmic yang disebut aggresomes. Proses ini mengindikasikan bahwa HSV-1 dapat berfungsi sebagai faktor penyebab kronis dalam perkembangan Alzheimer, dengan mengganggu mekanisme

No	Judul Artikel	Penulis dan Tahun	Sum ber	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Simpulan
	Step Of Alzheimer's Disease			yang terlibat dalam peningkatan produksi oligomer amyloid β 42 pada sel neuron.		apoptosis dan memperkuat penyimpanan oligomer A β 42 dalam kondisi yang disebut abortosis-like.
12.	Disrupting Neurons and Glial Cells Oneness in the Brain Possible Causal Role of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) in Alzheimer's Disease	Mielcars ka, M.B., Skowrońska, K., Wyżewski, Z., dan Toka, F.N., (2022)	Pub Med	Penelitian ini bertujuan untuk memberikan wawasan tentang mekanisme yang mendasari neurodegenerasi dan akibatnya terhadap perkembangan penyakit Alzheimer, serta potensi pengaruh infeksi virus terhadap kerusakan sel dan progresi penyakit.	Riview artikel	Kesimpulan dari jurnal ini menunjukkan bahwa infeksi herpes simplex virus tipe 1 (HSV-1) dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit Alzheimer melalui berbagai mekanisme patologi yang mengakibatkan kerusakan pada neuron dan sel glial, termasuk aktivasi sel glial, inflamasi, produksi amyloid beta, dan kematian sel. Alterasi tersebut dapat memperburuk kondisi neurologis dan berpotensi mempercepat progresi penyakit Alzheimer.

PEMBAHASAN

Virus herpes simpleks atau herpes simplex virus (HSV) adalah virus yang dapat menyebabkan infeksi herpes. HSV merupakan virus envelope dengan DNA untai ganda (double stranded) yang masuk dalam famili Herpesviridae (Polansky & Goral, 2021). Virion HSV berukuran sekitar 150-200 nm dengan inti DNA diselubungi kapsid, yang dikelilingi oleh tegumen. HSV terklasifikasi Terdapat dua sub tipe, HSV-1 dan HSV-2, dengan kemiripan protein sebesar 83% dan kemiripan genom sebesar 40%. Berdasarkan area yang terinfeksi, HSV-1 menyerang daerah mulut-wajah, sedangkan HSV-2 menyerang daerah vagina. Karakteristik Herpes Simplex Virus tipe 1 (HSV-1) dalam konteks Alzheimer Disease (AD) yakni ditandai dengan adanya prevalensi HSV-1, prevalensi HSV-1 adalah virus neurotropik umum yang infeksi terjadi pada sekitar 70% populasi yang berusia di atas 50 tahun (Scheltens et al., 2021). Virus herpes simpleks diklasifikasikan menjadi dua sub tipe, salah satunya yaitu virus herpes simpleks 1 (HSV-1). Struktur virus Herpes Simpleks 1 (HSV-1) terbuat dari DNA, dan memiliki banyak membran protein yang berfungsi dalam infeksi virus pada inang, yang dikenal sebagai glikoprotein (Zhu & Viejo-Borbolla, 2021). Namun, HSV juga dapat menyebabkan penyakit lain seperti Alzheimer.

Penyakit Alzheimer merupakan kondisi neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif secara progresif dan beragam, yang mempengaruhi kemampuan seseorang dalam menjalani aktivitas sehari-hari (Piacentini et al., 2014). Salah satu karakteristik utamanya adalah penurunan memori, khususnya kesulitan dalam mengingat informasi baru dan kehilangan memori jangka pendek. Selain itu, penderita sering mengalami gangguan dalam bahasa, seperti kesulitan menemukan kata-kata atau berbicara dengan lancar, yang dikenal sebagai afasia (Laval & Enquist, 2021). Disorientasi juga menjadi gejala umum, di mana penderita mengalami kebingungan mengenai waktu dan tempat. Kemampuan untuk memecahkan masalah dan melakukan tugas sehari-hari juga terganggu seiring dengan perkembangan penyakit (Jack et al., 2024). Selain gejala kognitif, penyakit ini dapat memicu perubahan perilaku dan kepribadian, misalnya munculnya ketidakpedulian, kecemasan, atau bahkan perilaku agresif (ADALI et al., 2020). Dalam stadium lanjut, penderita dapat mengalami gangguan motorik yang signifikan, seperti kesulitan dalam berjalan, yang dapat mengganggu kemampuan fisik mereka (Chui et al., 1985). Secara keseluruhan, Alzheimer menjadi beban berat tidak hanya bagi individu yang mengalaminya tetapi juga bagi keluarga dan lingkungan sekitar, mengingat dampaknya yang luas pada kualitas hidup (Tettevi et al., 2022). Dalam konteks ini, penting untuk memahami hubungan antara HSV-1 dan Alzheimer.

Terdapat hubungan yang signifikan antara infeksi virus Herpes Simplex Virus tipe 1 (HSV-1) dan penyakit Alzheimer (AD), sejumlah temuan kunci dapat disimpulkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa infeksi HSV-1 dapat meningkatkan risiko perkembangan Alzheimer, terutama pada individu dengan predisposisi genetik terhadap penyakit ini (misalnya, mereka yang membawa alel ApoE ϵ 4) (Ashraf et al., 2019). Virus ini diketahui dapat bertahan dalam sistem saraf dan memicu akumulasi plak beta-amiloid yang merupakan salah satu ciri khas penyakit Alzheimer (Agostini et al., 2017). Salah satu mekanisme yang paling relevan dalam hubungan ini adalah kemampuan HSV-1 untuk menyebabkan peradangan di otak (Seaks & Wilcock, 2020). Proses ini dapat menyebabkan gangguan pada jaringan otak dan mengarah pada penurunan kognitif (Proto et al., 2022a). Oleh karena itu, proses inflamasi berperan penting dalam patologi Alzheimer's Disease (AD).

Proses inflamasi mempunyai peranan penting pada Patologi Alzheimer's disease (AD). Peningkatan produksi protein β -amiloid ($A\beta$) mengaktifkan sistem imun bawaan (innate) (Pinchera et al., 2024). Sistem imun tersebut adalah cara untuk mempertahankan struktur dan fungsi otak (Neugroschl & Wang, 2011). Pembentukan plak $A\beta$ akan terjadi secara berkala disaat yang bersamaan terjadi gangguan pada blood brain barrier (BBB) sehingga dapat terjadi penumpukan amyloid yang berupa plak yang menyebabkan kerusakan jaringan saraf (Xie et al., 2022). Adanya plak yang di otak dipandang sebagai faktor pro-inflamasi yang akan menstimulasi mikroglia dan astrosit untuk mensekresi mediator imun (Albaret et al., 2023b). Penelitian pada jaringan otak postmortem menunjukkan keadaan bahwa kehidupan sel mikroglia dan astrosit yang disertai dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin- 1β (IL- 1β), faktor necrosis tumor- α (TNF α), dan interferon- β di sekitar plak amyloid (Bradshaw & Georges, 2024). Peningkatan ini diklaim merangsang pembentukan TNF. Mikroglia dapat mencerna dan menghancurkan plak amyloid. Penelitian pada hewan uji memperlihatkan bahwa sitokin proinflamasi akan memicu dan mempercepat proses neurodegenerative (Shen et al., 2024). Penelitian Mielcarska M, menemukan peningkatan IL- 1β pada MCI dan peningkatan ini merupakan penanda proses neurodegeneratif yang mengarah pada AD (Mielcarska et al., 2021)

SIMPULAN

Penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi dan/atau hubungan yang signifikan antara infeksi Virus Herpes Simpleks tipe 1 (HSV-1) dan penyakit Alzheimer (AD). Infeksi HSV-1 dapat meningkatkan risiko perkembangan Alzheimer, terutama pada individu dengan predisposisi genetik terhadap penyakit ini. Virus ini dapat bertahan dalam sistem saraf dan memicu akumulasi plak beta-amiloid, yang dimana merupakan salah satu gejala utama penyakit Alzheimer. Aspek penting dari patofisiologi penyakit Alzheimer (AD) adalah proses peradangan dan peningkatan produksi protein β -amyloid ($A\beta$) dapat mengaktifasi sistem imun bawaan (Goldhardt et al., 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- ADALI, A., Yirün, A., Koçer-Gümüşel, B., & Erkekoğlu, P. (2020). The Possible Effects Of Biological Agents On The Development Of Alzheimer's Disease. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 167–187. <https://doi.org/10.33483/jfpau.523804>
- Agostini, S., Mancuso, R., Baglio, F., & Clerici, M. (2017). A protective role for herpes simplex virus type-1-specific humoral immunity in Alzheimer's Disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 15(2), 89–91. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1264271>
- Albaret, M. A., Textoris, J., Dalzon, B., Lambert, J., Linard, M., Helmer, C., Hacot, S., Ghayad, S. E., Ferréol, M., Mertani, H. C., & Diaz, J.-J. (2023a). HSV-1 cellular

- model reveals links between aggresome formation and early step of Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02376-8>
- Albaret, M. A., Textoris, J., Dalzon, B., Lambert, J., Linard, M., Helmer, C., Hacot, S., Ghayad, S. E., Ferréol, M., Mertani, H. C., & Diaz, J.-J. (2023b). HSV-1 cellular model reveals links between aggresome formation and early step of Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02376-8>
- Ashraf, G. M., Tarasov, V. V., Makhmutova, A., Chubarev, V. N., Avila-Rodriguez, M., Bachurin, S. O., & Aliev, G. (2019). The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Molecular Neurobiology*, 56(6), 4479–4491. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1388-y>
- Bradshaw, A. C., & Georges, J. (2024). Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: An Alzheimer Europe Position Paper and Call to Action. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11(2), 265–273. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.37>
- Chui, H. C., Teng, E. L., Henderson, V. W., & Moy, A. C. (1985). Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 35(11), 1544–1544. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.11.1544>
- Goldhardt, O., Freiburger, R., Dreyer, T., Willner, L., Yakushev, I., Ortner, M., Förstl, H., Diehl-Schmid, J., Milz, E., Priller, J., Ramirez, A., Magdolen, V., Thaler, M., & Grimmer, T. (2023). Herpes simplex virus alters Alzheimer's disease biomarkers - A hypothesis paper. *Alzheimer's & Dementia*, 19(5), 2117–2134. <https://doi.org/10.1002/alz.12834>
- Jack, C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5143–5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Laval, K., & Enquist, L. W. (2021). The Potential Role of Herpes Simplex Virus Type 1 and Neuroinflammation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.658695>
- Mielcarska, M. B., Skowrońska, K., Wyżewski, Z., & Toka, F. N. (2021). Disrupting Neurons and Glial Cells Oneness in the Brain—The Possible Causal Role of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 242. <https://doi.org/10.3390/ijms23010242>
- Neugroschl, J., & Wang, S. (2011). Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment Across the Spectrum of Disease Severity. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 78(4), 596–612. <https://doi.org/10.1002/msj.20279>
- Piacentini, R., De Chiara, G., Li Puma, D. D., Ripoli, C., Marcocci, M. E., Garaci, E., Palamara, A. T., & Grassi, C. (2014). HSV-1 and Alzheimer's disease: more than a hypothesis. *Frontiers in Pharmacology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00097>
- Pinchera, B., Di Filippo, I., Cuccurullo, F., Salvatore, E., & Gentile, I. (2024). Alzheimer's disease and herpes viruses: Current events and perspectives. *Reviews in Medical Virology*, 34(3). <https://doi.org/10.1002/rmv.2550>
- Polansky, H., & Goral, B. (2021). How an increase in the copy number of HSV-1 during latency can cause Alzheimer's disease: the viral and cellular dynamics according to the microcompetition model. *Journal of NeuroVirology*, 27(6), 895–916. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-01012-9>

- Proto, V., Marcocci, M. E., Miteva, M. T., Piacentini, R., Li Puma, D. D., Grassi, C., Palamara, A. T., & De Chiara, G. (2022a). Role of HSV-1 in Alzheimer's disease pathogenesis: A challenge for novel preventive/therapeutic strategies. *Current Opinion in Pharmacology*, 63, 102200. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102200>
- Proto, V., Marcocci, M. E., Miteva, M. T., Piacentini, R., Li Puma, D. D., Grassi, C., Palamara, A. T., & De Chiara, G. (2022b). Role of HSV-1 in Alzheimer's disease pathogenesis: A challenge for novel preventive/therapeutic strategies. *Current Opinion in Pharmacology*, 63, 102200. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102200>
- Rostagno, A. A. (2022). Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 107. <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Ch  telat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Seaks, C. E., & Wilcock, D. M. (2020). Infectious hypothesis of Alzheimer disease. *PLOS Pathogens*, 16(11), e1008596. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008596>
- Shen, Y., Timsina, J., Heo, G., Beric, A., Ali, M., Wang, C., Yang, C., Wang, Y., Western, D., Liu, M., Gorijsala, P., Budde, J., Do, A., Liu, H., Gordon, B., Llibre-Guerra, J. J., Joseph-Mathurin, N., Perrin, R. J., Maschi, D., ... Cruchaga, C. (2024). CSF proteomics identifies early changes in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Cell*, 187(22), 6309–6326.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.049>
- Tettevi, E. J., Maina, M., Simpong, D. L., Osei-Atweneboana, M. Y., & Ocloo, A. (2022). A Review of African Medicinal Plants and Functional Foods for the Management of Alzheimer's Disease-related Phenotypes, Treatment of HSV-1 Infection and/or Improvement of Gut Microbiota. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 27. <https://doi.org/10.1177/2515690X221114657>
- Xie, J., Van Hoecke, L., & Vandenbroucke, R. E. (2022). The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796867>
- Zhu, S., & Viejo-Borbolla, A. (2021). Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*, 12(1), 2670–2702. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373>