

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neurodegenerasi adalah penurunan fungsi otak dengan hilangnya sel saraf secara progresif di otak dan merupakan penyebab utama dari berbagai penyakit neurodegeneratif seperti Demensia-Alzheimer, penyakit Parkinson dan penyakit Huntington (Li *et al.*, 2018). Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017, angka penderita penyakit Alzheimer mencapai 50 juta orang dan terus meningkat setiap tahunnya. Di Indonesia angka penderita penyakit Alzheimer pada tahun 2016 mencapai 1,2 juta orang dengan rentang kasus usia tertinggi pada umur 75-84 tahun.

Penyakit Alzheimer salah satu penyakit neurodegeneratif, dikaitkan dengan kematian sel saraf otak yang mempengaruhi fungsi belajar dan kognitif. Gangguan perilaku melibatkan dua kategori yaitu penurunan kognitif seperti masalah memori, dan gangguan neuropsikiatri seperti neurasthenia, depresi, gangguan stres pasca-trauma (PTSD), dan kecenderungan bunuh diri. Gangguan neurobehavioral lain yang terkait dengan kesulitan motorik ditandai dengan masalah seperti kelemahan, tremor, gerakan involunter dalam koordinasi dan kelainan berjalan (Nomso & Aduema, 2018).

Penyakit Alzheimer ditandai dengan akumulasi produksi plak β amiloid (β A) dan meningkatnya fosforilasi protein Tau sebagai bahan *neurofibrillary tangles* (NFTs) di jaringan saraf serebral. Akumulasi β A dan NFT ini menginduksi kematian sel saraf. Selain itu, kadar asetilkolin (Ach) rendah yang dihasilkan dari hilangnya

neuron kolinergik telah terlibat untuk bertanggung jawab atas penurunan kognitif dan gangguan neurodegeneratif lainnya (Swomley *et al.*, 2014). Hal ini juga menyebabkan kerusakan sel saraf melalui respon inflamasi yang berkelanjutan. Secara khusus, β A dan protein tau adalah sumber utama *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas yang dapat menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif adalah keadaan di mana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya. Stres ini menyebabkan kerusakan pada neuron serebral, pada neuron mengandung sejumlah besar asam lemak tak jenuh yang dapat bereaksi dengan ROS, menyebabkan peroksidasi lipid terus menerus dan kerusakan sel (Sies & Jones, 2020).

Peroksidasi lipid merupakan mekanisme umum dimana radikal bebas menginduksi kerusakan jaringan yang terlibat dalam kondisi patologis, termasuk gangguan otak. Peroksidasi lipid mengakibatkan cedera akibat radikal bebas yang secara langsung merusak membran dan menghasilkan sejumlah produk sekunder seperti malondialdehid (MDA), dan 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE) (Mas-Bargues *et al.*, 2021). Malondialdehid adalah aldehida yang dihasilkan dari peroksidasi lipid, sehingga tingginya kadar MDA merupakan indikasi stres oksidatif yang tinggi (Barrera *et al.*, 2018).

Bahan kimia beracun seperti timbal dan merkuri pada polusi tanah dan air menunjukkan efek neurotoksik. Trimetiltin (TMT) merupakan produk sampingan dalam produksi senyawa timbal yang memiliki aplikasi luas di bidang pertanian dan industri, seperti penstabil panas PVC (Kristianingrum *et al.*, 2016). Paparan TMT telah diketahui menyebabkan degenerasi selektif di sistem saraf pusat yang

menyebabkan kematian neuron selektif, terutama di hipokampus. Hipokampus adalah bagian dari otak yang terlibat dalam pemrosesan memori. Induksi TMT pada hewan uji telah banyak digunakan untuk menghasilkan model gangguan neurodegeneratif seperti demensia Alzheimer. Hewan yang terpapar TMT mengalami perubahan perilaku (hiperaktivitas dan agresi), gangguan kognitif (hilangnya ingatan dan gangguan belajar) dan kejang spontan (Geloso *et al.*, 2011). Menurut penelitian Yuliani *et al.* (2018) bahwa tikus yang disuntik dengan dosis tunggal TMT 8 mg/kgBB menunjukkan peningkatan MDA plasma dan otak tikus, penurunan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti glutathione peroksidase (GPx), superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan tingkat kofaktor antioksidan non-enzimatik glutathione (GSH).

Penyediaan pengobatan lengkap neuroprotektor pada gangguan neurobehavioral masih sulit dipahami. Neuroprotektor merupakan obat yang dapat mengatur fungsi serebral dengan meningkatkan kemampuan kognitif pada otak yang menurun. Salah satu penanganan Alzheimer adalah dengan menggunakan obat seperti penghambat asetilkolinesterase (AChE) dan reseptor antagonis N-metil-D-aspartat (NMDA), hormon estrogen, dan anti-inflamasi. Obat ini menimbulkan efek samping berupa diare, muntah, gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi hati, insomnia, kram, *nausea* dan *fatigue*, selain itu obat-obatan ini juga relatif mahal (Kennedy *et al.*, 2018). Ketertarikan pada berbagai antioksidan untuk mengurangi stres oksidatif telah meningkat. Antioksidan ini diketahui mengatur reaksi redoks di neuron dengan menghilangkan radikal bebas ROS dan mengurangi stres oksidatif. Senyawa antioksidan yang berasal dari tanaman dapat memberikan efek

neuroprotektif pada otak akibat stres oksidatif yang menyebabkan penurunan daya ingat (Sayuti & Yenrina, 2015).

Salah satu tanaman yang memiliki sifat antioksidan yaitu tanaman teratai *Nymphaea pubescens* Willd (Aliyu *et al.*, 2018), yang tersebar luas di seluruh dunia termasuk Amerika, Asia, Afrika sampai Australia. Biji teratai banyak ditemukan di perairan rawa khususnya Kalimantan Selatan Kabupaten Hulu Sungai Utara Danau Panggang dan Danau Bangkai. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui potensi biji dan umbinya sebagai sumber pangan. Tepung biji teratai atau disebut talipuk dapat digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan kue khas daerah seperti kue cincin (Fitrial & Khairina, 2011).

Biji *N. pubescens* mengandung berbagai senyawa fitokimia, yang dikenal sebagai alkaloid, tanin, saponin, glikosida, flavonoid, dan steroid/triterpenoid. Selain itu, biji *N. pubescens* memiliki nutrisi yang tinggi meliputi karbohidrat 88,36% (bk), protein 10,39% (bk), lemak 0,58% (bk) dan serat pangan total 7,98% (bk). Tepung biji teratai berpotensi sebagai bahan pangan pengganti beras dan gandum karena kandungan pati yang mencapai 63,03%. Potensi biji *N. pubescens* di Indonesia terdapat di Kalimantan Selatan yang memiliki luas lahan 10,683 ha dengan produksi menghasilkan biji *N. pubescens* sebanyak 11,976.661 t/ha (Fitrial *et al.*, 2012).

Aktivitas fisiologis biji *N. pubescens* terkait dengan senyawa bioaktif flavonoid diketahui sebagai antioksidan yang mampu meningkatkan vaskuler perifer dan meningkatkan aliran darah otak dalam mencegah neurodegenerasi (Saputra & Sitepu, 2016). Selain itu, pada biji teratai terdapat asam oleanolat (Tunan, 2012) yang memiliki sifat anti-oksidatif, antiinflamasi dan antikanker yang berpotensi

sebagai neuroprotektor (Gudoityte *et al.*, 2021). Studi sebelumnya telah melaporkan bahwa daun teratai *N. pubescens* mengandung berbagai senyawa fenolik yang memiliki efek antidiabetes dan hipolipidemik berdasarkan efek antioksidan (Angadi *et al.*, 2013). Bunga teratai *N. pubescens* mengandung flavonoid, fenolat, dan saponin yang memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi pada tikus yang diperlakukan dengan CCl₄ (Debnath *et al.*, 2013). Selain itu, daun tanaman teratai *Nymphaea lotus* mampu memperbaiki sistem saraf, meningkatkan pembelajaran dan memori pada mencit percobaan (Aduema *et al.*, 2018).

Meskipun tanaman teratai *N. pubescens* mengandung berbagai macam zat aktif fisiologis, penelitian tentang efek biji *N. pubescens* terhadap perlindungan pada fungsi kognitif masih kurang. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui efek perbaikan ekstrak biji *N. pubescens* pada mencit yang diinduksi TMT dengan melakukan analisis terkait gangguan kognitif dan stres oksidatif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang dapat dikaji adalah:

1. Bagaimana pengaruh ekstrak biji *N. pubescens* dalam meningkatkan kecerdasan kognitif (memori, spasial, keingintahuan, dan interaksi sosial) pada hewan uji mencit yang diinduksi mengalami neurodegenerasi dengan trimetiltin?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak biji *N. pubescens* dalam menurunkan kadar malondialdehid (MDA) sebagai indikator akumulasi radikal bebas di otak mencit pengidap neurodegenerasi akibat trimetiltin?
3. Berapakah dosis optimum ekstrak biji *N. pubescens* yang efektif dalam memperbaiki neurodegenerasi akibat trimetiltin?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Menentukan pengaruh ekstrak biji *N. pubescens* yang efektif dalam meningkatkan kecerdasan kognitif (memori, spasial, keingintahuan, dan interaksi sosial) pada hewan uji mencit yang diinduksi mengalami neurodegenerasi dengan trimetiltin.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak biji *N. pubescens* dalam menurunkan kadar malondialdehid (MDA) sebagai indikator akumulasi radikal bebas di otak mencit pengidap neurodegenerasi akibat trimetiltin.
3. Mengetahui dosis optimum ekstrak biji *N. pubescens* yang efektif dalam memperbaiki neurodegenerasi akibat trimetiltin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pengembangan ilmu pengetahuan mengenai efek ekstrak biji *N. pubescens* dalam meningkatkan kecerdasan kognitif dan mengobati (efek terapis) terhadap peningkatan MDA otak mencit putih pengidap neurodegenerasi yang diakibatkan oleh zat trimetiltin.