

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif progresif kronik yang terbanyak diderita penduduk di dunia (Alzheimer's Statistic, 2015). Berdasarkan data statistik Alzheimer tahun 2015, terdapat sekitar 44 juta penduduk dunia mengalami Alzheimer. Angka ini diperkirakan meningkat hingga tiga kali lipat pada tahun 2050 (AAIC, 2015).

Saat ini, satu dari sepuluh orang di dunia berusia di atas 65 tahun dan mayoritas penderita Alzheimer merupakan kategori usia ini (Alzheimer's Association, 2015). Indonesia menduduki peringkat keempat untuk jumlah lansia terbanyak di dunia setelah Republik Rakyat Cina, India dan Amerika Serikat dengan peningkatan jumlah lansia jauh lebih pesat dibanding negara lain, yakni dari 7,18% pada tahun 2000 menjadi 9,77% di tahun 2010. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 11,34% ( $\pm 28,8$  juta jiwa) pada tahun 2020. Meskipun prevalensi Alzheimer di Indonesia belum diketahui, dengan peningkatan ini, diperkirakan jumlah penderita Alzheimer akan meningkat  $\pm 3,4\%$  - 4% setiap tahun (Kemenkes RI, 2012).

Alzheimer menimbulkan berbagai gangguan medis yang meliputi gangguan memori, berpikir, disorientasi waktu, tempat dan orang, gangguan visuospasial, gangguan bicara dan menulis, kehilangan motivasi dan inisiatif hingga, perubahan *mood*, perilaku dan kepribadian. Semua gejala ini berlangsung secara bertahap, progresif, dan tidak dapat disembuhkan, sehingga penderita akan mengalami

kesulitan dalam menjalankan aktivitas sehari-hari dan menarik diri dari kehidupan sosial (Duran-Gonzales, 2013).

Alzheimer juga menjadi penyebab utama kematian bagi lansia di atas 75 tahun. Di dunia, Alzheimer menduduki peringkat keempat penyebab kematian tertinggi. Di Australia, Alzheimer merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga setelah penyakit jantung dan stroke dengan prevalensi 7% (10.369 jiwa). Bahkan di Amerika Serikat, Alzheimer termasuk dalam 6 penyebab kematian yang tidak dapat dicegah, diobati, atau pun diperlambat progresivitasnya (Alzheimer's Association, 2015).

Selain itu, Alzheimer menimbulkan beban finansial akibat tingginya biaya pengobatan dan perawatan yang dibutuhkan oleh penderita Alzheimer. Di Amerika Serikat, biaya ini berjumlah ±226 miliar dolar pada tahun 2015 dan diperkirakan akan mencapai ±1,1 triliun dolar pada tahun 2050 (Alzheimer's Association, 2015).

Hingga saat ini, penyebab pasti timbulnya penyakit Alzheimer belum diketahui. Banyak hipotesis bermunculan, tetapi hipotesis kaskade amyloid dianggap sebagai hipotesis utama pada proses patogenik Alzheimer. Gangguan metabolisme *amyloid precursor protein* (APP), suatu glikoprotein membran integral di otak, yang melibatkan  *$\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1* (BACE-1) mengakibatkan ketidakseimbangan produksi dengan degradasi (*clearance*) beta amyloid 42 ( $A\beta$ -42) sehingga terjadi akumulasi  $A\beta$ -42 berlebihan yang bersifat neurotoksik dan memicu stres oksidatif (Walsh, 2007; Richardsz, 2009; Pattni, 2013). Tingkat konsumsi oksigen dan metabolisme otak yang tinggi, serta kandungan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada struktur otak, membuat otak sangat rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif. Akibatnya, timbul

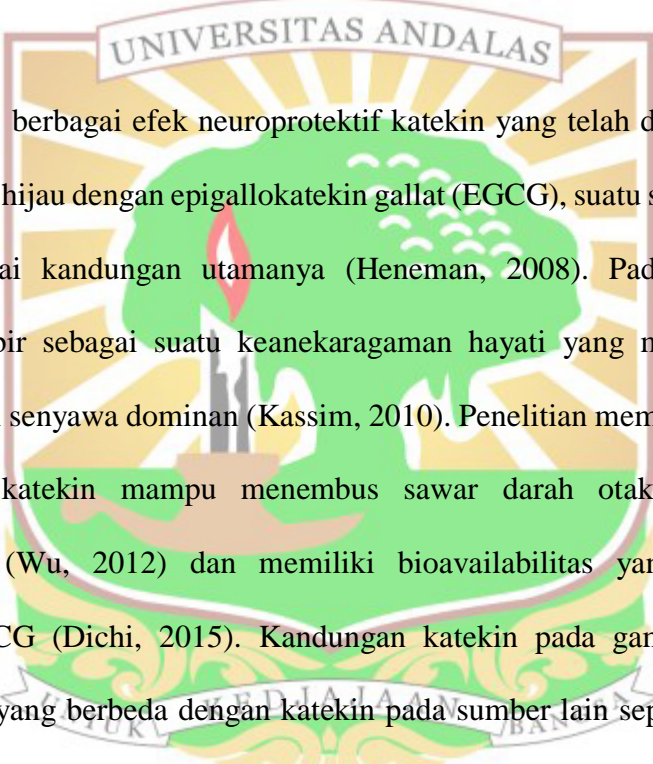
gangguan terhadap integritas struktur membran, jalur transduksi sinyal, ekspresi gen, dan inaktivasi enzim-enzim antioksidan sehingga menyebabkan kematian neuron. Bahkan, stres oksidatif terbukti memberikan umpan balik positif terhadap peningkatan ekspresi BACE-1 yang mengakibatkan akumulasi A $\beta$ -42 lebih lanjut, pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs) dan kematian neuron (Mangialasche, 2009; Butterfield, 2013; Pattni, 2013).

Proses di atas diperkirakan telah dimulai  $\pm$ 20–30 tahun sebelum gejala klinis muncul. Pada tahap preklinis ini, penilaian terhadap kadar protein BACE-1 dan A $\beta$ -42 dalam cairan serebrospinal (LCS) diketahui merupakan biomarker diagnostik yang sangat berguna terhadap perkembangan Alzheimer. Hal ini disebabkan karena cairan serebrospinal berhubungan langsung dengan ruang ekstraseluler sistem saraf pusat sehingga komposisi molekular di dalamnya akan merefleksikan perubahan biokimiawi yang terjadi pada otak (Shen, 2006; Zhong, 2007; Humpel, 2011; Chintamaneni, 2012).

Hingga saat ini, terapi penyakit Alzheimer hanya terfokus terhadap upaya mengurangi progresivitas gejala penyakit sehingga, dibutuhkan target terapi yang lebih efektif (Mangialasche, 2009). Diketahuinya stres oksidatif sebagai mekanisme penghubung antara berbagai dasar patogenik Alzheimer memunculkan banyak studi klinis mengenai strategi preventif dan terapeutik terhadap penyakit neurodegeneratif ini (Mecocci, 2012).

Berbagai penelitian telah membuktikan adanya aktivitas neuroprotektif pada katekin, suatu senyawa polifenol dari gugus flavonoid, melalui perannya sebagai antioksidan (Bureau, 2008; Zhang, 2011), antiinflamasi (Hou, 2005; Mercer, 2005), dan berbagai mekanisme farmakologis seperti modulasi jalur

transduksi sinyal, aktivasi kelangsungan gen, regulasi fungsi mitokondria, dan *iron-chelation* (Laurin, 2006; Srividhya, 2008). Efek neuroprotektif tersebut didasarkan pada keterlibatan katekin dalam regulasi metabolisme APP melalui penurunan ekspresi BACE-1 sehingga menghalangi terbentuknya plak A $\beta$  dan NFTs. Sebuah penelitian membuktikan bahwa pemberian preparat katekin jangka panjang mampu menyebabkan penurunan akumulasi A $\beta$ , perubahan kognitif spasial dan peningkatan kemampuan belajar pada hewan coba (Rezai-Zadeh, 2005; Haque, 2006).



Namun, berbagai efek neuroprotektif katekin yang telah diteliti umumnya berasal dari teh hijau dengan epigallocatekin gallat (EGCG), suatu senyawa turunan katekin, sebagai kandungan utamanya (Heneman, 2008). Padahal, Indonesia memiliki gambir sebagai suatu keanekaragaman hayati yang mengandung (+) katekin sebagai senyawa dominan (Kassim, 2010). Penelitian membuktikan bahwa senyawa (+) katekin mampu menembus sawar darah otak (*Blood Brain Barrier/BBB*) (Wu, 2012) dan memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibanding EGCG (Dichi, 2015). Kandungan katekin pada gambir merupakan katekin murni yang berbeda dengan katekin pada sumber lain seperti teh. Sekitar 99% katekin yang terdapat dalam bentuk murni pada gambir telah berhasil diisolasi. Dibandingkan dengan teh, proporsi kadar katekin dalam gambir jauh lebih tinggi yakni 73,3% sedangkan pada teh hanya sebesar 30%-40% (Scatena, 2007; Kassim, 2010).

Indonesia adalah pemasok utama (80%) gambir dunia dan Sumatera Barat dikenal sebagai barometer sentra produksi gambir di Indonesia (Amos, 2004). Di antara 19 Kabupaten dan Kota di Sumatera Barat, Kabupaten Lima Puluh Kota dan

Pesisir Selatan adalah dua kabupaten yang mempunyai lahan gambir terluas (Susanti, 2008). Gambir yang berasal dari kabupaten Siguntur Pesisir Selatan diketahui merupakan gambir dengan mutu terbaik dan mengandung kadar katekin tertinggi yakni  $96,17\% \pm 0,18$  melalui pengolahan dengan metode pre-purifikasi (Rahmawati, 2012). Kandungan katekin murni dalam gambir ini memenuhi syarat Farmakope Herbal Indonesia (FHI) sebagai senyawa yang aktif secara farmakologis untuk digunakan dalam terapi.

Meskipun demikian, potensi gambir sebagai sumber katekin belum dioptimalkan. Penggunaan gambir hingga saat ini hanya sebagai rempah dalam masakan dan untuk menyirih (Ferdinal, 2014). Namun, sebuah penelitian mengenai pengaruh minuman gambir terhadap peningkatan daya ingat mencit galur *Balb/c* memperlihatkan hasil yang bermakna pada pemberian minuman gambir dengan dosis katekin 200mg/kgBB dan 400mg/kgBB ( $p < 0,05$ ). Hasil ini dikaitkan dengan efek katekin gambir dalam menghambat terjadinya proses oksidatif (Maryadhi, 2014).

Berdasarkan latar belakang di atas maka, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efek neuroprotektif katekin gambir terhadap gangguan neurodegeneratif yang dinilai dari kadar BACE-1 dan  $A\beta$ -42 cairan serebrospinalis tikus model Alzheimer.

## 1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana efek neuroprotektif katekin Gambir (*Uncaria gambir* [Hunter] Roxb) terhadap gangguan neurodegeneratif yang dinilai dari kadar BACE-1 (*beta-secretase amyloid*

*precursor protein cleaving enzyme 1*) dan A $\beta$ -42 (*beta amyloid 42*) cairan serebrospinal tikus model Alzheimer?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya efek neuroprotektif katekin Gambir (*Uncaria gambir* [Hunter] Roxb) terhadap gangguan neurodegeneratif yang dinilai dari kadar BACE-1 dan kadar A $\beta$ -42 cairan serebrospinal tikus model Alzheimer.

### 1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi:

#### 1.4.1. Akademisi

1. Untuk menambah bukti ilmiah mengenai efek neuroprotektif katekin Gambir terhadap gangguan neurodegeneratif .
2. Sebagai data acuan untuk penelitian mengenai efek neuroprotektif katekin Gambir terhadap gangguan neurodegeneratif.
3. Untuk memberi motivasi pada akademisi agar melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek neuroprotektif katekin Gambir sehingga, gambir bisa dijadikan sebagai alternatif upaya preventif dan terapi yang lebih efektif dalam tatalaksana gangguan neurodegeneratif.

#### 1.4.2. Klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai tambahan informasi berbasis bukti (*evidenced based*) mengenai efek neuroprotektif katekin Gambir terhadap gangguan neurodegeneratif dalam hal ini penyakit Alzheimer.

### 1.4.3. Masyarakat

Untuk memberikan informasi yang benar kepada masyarakat mengenai efek neuroprotektif katekin gambir yang merupakan kekayaan alam hayati Indonesia terutama Sumatera Barat sekaligus memiliki nilai komoditi.

