

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Alzheimer merupakan tipe demensia terbanyak, yaitu 60 sampai 80 persen dari kasus demensia (Reitz *et al.* 2011; Mayeux dan Stern 2012). Demensia merupakan sindrom akibat penyakit di otak, yang biasanya bersifat kronik dan progresif, sehingga menyebabkan kemunduran memori, belajar, orientasi, bahasa, pemahaman dan penilaian. Alzheimer diklasifikasikan sebagai gangguan neurokognitif yang mengakibatkan penurunan kognitif dan penguatan beban oksidatif di otak (Alzheimer's Association, 2015). Dengan populasi yang kian menua, beban penyakit Alzheimer makin meluas. Ditambah dengan dampak ekonomi, stigma dan pengucilan sosial, maka Alzheimer menjadi tantangan kesehatan global hingga masa depan (World Health Organization, 2012).

Secara global, lebih dari 46 juta orang di dunia merupakan penderita Alzheimer (Prince *et al.*, 2015). Perkiraan insiden di tahun 2015 adalah satu kasus baru tiap tiga detik, dimana 49 persen terjadi di Asia merupakan yang tertinggi dan 0,8% di Afrika merupakan yang terendah. Peningkatan insiden terhadap usia terjadi secara eksponensial, terutama pada dekade ketujuh dan kedelapan (Mayeux dan Stern 2012). Maka, makin tua suatu demografi, semakin tinggi kemungkinan peningkatan kasus baru penyakit neurokognitif ini.

Saat ini lebih dari 55% penderita Alzheimer hidup di negara berkembang. Menggunakan perhitungan statistik pertumbuhan populasi global, diperkirakan jumlahnya akan meningkat menjadi 74,7 juta pada tahun 2030 dan 131,5 juta penderita di tahun 2050 (Prince *et al.*, 2015). Cina, India, Asia Selatan dan Pasifik Barat mempunyai perkembangan tercepat karena jumlah penduduk lansia yang tinggi. Sedangkan Indonesia yang mempunyai kepadatan penduduk nomor lima dengan proporsi lansia diurutan ke sepuluh di dunia, belum mempunyai angka yang menunjukkan prevalensi penderita penyakit ini (Pusdatin Kemenkes RI, 2013). Proporsi lansia di Indonesia diprediksi mengalami peningkatan dari 9,77% pada tahun 2010 menjadi 11,34% pada tahun 2020 (Depkes RI, 2013; Pusdatin Kemenkes RI, 2013), sehingga proyeksi proporsi penderita Alzheimer juga mengalami peningkatan, sekitar 3,4-4% pertahun (Kemkes RI, 2012).

Demensia bukan bagian dari proses penuaan normal walaupun kejadiannya berkaitan dengan penambahan usia. Sebagian besar kasus terjadi pada usia di atas 65 tahun, lima persen kasus terjadi pada usia lebih muda (Mayeux dan Stern 2012). Penelitian di Malang menemukan dari 140 subyek 73 persennya yang berusia di bawah 56 tahun mengalami predemensia, yang berarti 7 dari 10 orang menderita gejala demensia (Tantomi *et al.*, 2013). Sedangkan penelitian Framingham menemukan satu dari lima orang wanita di usia 45 tahun mengalami demensia (Chêne *et al.*, 2015). Adapun prevalensi penyakit Alzheimer tertinggi pada wanita daripada laki-laki dengan perbandingan dua berbanding satu, yang berarti dua pertiga dari penderita Alzheimer adalah wanita (Mielke *et al.*, 2014).

Penurunan kognitif yang progresif, dimulai dengan gangguan memori jangka pendek yang kemudian berlanjut pada semua fungsi intelektual, merupakan tanda Alzheimer. Tahap lanjut terjadi kehilangan memori berat, kesulitan berkomunikasi, kehilangan gerak serta nafsu makan yang berdampak pada gangguan gizi. Penurunan ini akibat kerusakan neuron di otak yang mempengaruhi fungsi dalam hidup sehari-hari hingga menyebabkan kematian pada tahap akhir penyakit. Penderita Alzheimer onset dini menghadapi kematian pada umumnya akibat pneumonia (73%) dan sisanya akibat keganasan dan penyakit jantung (Hebert *et al.*, 2013; Ueki *et al.*, 2001). Di Amerika Serikat, kematian akibat Alzheimer dilaporkan meningkat 39 persen dari tahun 2000 hingga 2010 (Alzheimer's Association, 2015; Tejada-Vera, 2013).

Alzheimer, selain berdampak terhadap kualitas hidup individu, juga memberikan dampak yang besar terhadap ekonomi. Dengan perkiraan biaya penanggulangan demensia secara global mencapai USD 818 milyar menjadikan Alzheimer masuk ke dalam 10 penyakit termahal di dunia (Prince *et al.*, 2015). Di Indonesia, prediksi angka beban tanggungan (ABT) tahun 2010 hingga 2020 tidak jauh berbeda, yaitu dibawah 65% (Pusdatin Kemenkes RI, 2013). Sedangkan di Sumatera Barat, ABT provinsi tahun 2012 adalah 60,22 persen, yang berarti setiap 100 orang produktif menanggung 60 orang yang tidak produktif (Pusdatin Kemenkes RI, 2013).

Patogenesis penyakit Alzheimer mempunyai beberapa hipotesis. Genotip apolipoprotein E (ApoE), hiperfosforilasi protein sitoskeletal (protein Tau), stres oksidatif, *re-entry* siklus sel abnormal, inflamasi dan metabolisme amiloid- β (A β) telah dihubungkan dengan lesi patologis dan neuropatologi Alzheimer (Dong *et al.*, 2012). Modifikasi posttranslasional protein Tau dan kaskade metabolik amiloid dianggap paling penting. Tau protein yang terlibat dalam polimerisasi tubulin menyebabkan lilitan fibrilar sehingga fungsinya di neuron terganggu (Lasagna-Reeves *et al.*, 2012; Shewale *et al.*, 2013). Penelitian membuktikan bahwa patogenesis Tau berkaitan erat dengan respon seluler terhadap stres oksidatif akibat ketidakseimbangan radikal bebas dan sistem antioksidan antioksidan (Naini dan Soussi-Yanicostas 2015), seperti pada menopause atau individu yang menjalani ovariectomi (Wang *et al.* 2016) dan kondisi hiperglikemia kronik (Chen *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2015)

Terapi pilihan, *drug of choice*, untuk Alzheimer belum ditemukan. Upaya yang dilakukan selama ini baru sebatas mengendalikan faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko penyakit neurokognitif ini. Faktor risiko yang telah dikenali antara lain yang berkaitan dengan penyakit dasar dan gaya hidup, seperti penyakit kardiovaskuler, merokok dan sindroma metabolik (Mayeux dan Stern 2012). Dengan skala epidemiologi yang sangat besar dan dampak yang sangat luas, maka hal terbaik yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan pencegahan progresifitas penyakit.

Beberapa faktor yang dapat menurunkan risiko penyakit ini adalah edukasi, aktifitas santai, diet Mediterania dan aktifitas fisik (Reitz *et al.*, 2011). Penggunaan antioksidan sebagai terapi juga telah dilakukan secara luas antara lain menggunakan vitamin C, E, curcumin, superoksida dismutase, koenzim Q10 dan metilen blue serta enzim tioredoksin peroksidase. Katekin yang memiliki aktifitas antioksidan dan neuroprotektif juga telah dikaitkan dengan modalitas protein Tau pada penderita Alzheimer. Pemberian katekin pada hewan coba memperlihatkan perbaikan kognitif (Ahmed *et al.*, 2013; Maryadhi *et al.*, 2012).

Katekin banyak terdapat dalam dedaunan seperti teh, anggur dan gambir. Indonesia merupakan penghasil gambir terbesar di dunia yang mensuplai lebih dari 80% kebutuhan global. Gambir merupakan salah satu potensi alam Sumatera

Barat dengan sentra terbesarnya adalah di kabupaten 50 Kota. Meskipun demikian, gambir Siguntur Pesisir Selatan diketahui memberikan hasil katekin terbaik (Rahmawati *et al.*, 2012; Yeni *et al.*, 2014). Katekin dari gambir dapat diekstrak melebihi 96 persen dan efek antioksidannya tergolong sangat baik (Yeni *et al.*, 2014). Beberapa penelitian terdahulu juga menyebutkan bahwa katekin dari the hijau dapat memodulasi perbaikan neurokognitif melalui beberapa mekanisme yang melibatkan proses fosforilasi protein tau.

Oleh karena itu, mencermati besarnya prediksi penderita Alzheimer dengan semakin menuanya populasi, disertai besarnya masalah sosioekonomi yang ditimbulkannya, perlu dilakukan penatalaksanaan yang tepat. Pencegahan primer dan sekunder yang tepat namun ramah biaya dibutuhkan untuk kebaikan semua pihak, salah satunya dengan pemanfaatan gambir yang mengandung katekin. Adapun kondisi kognitif yang berhubungan dengan konsentrasi protein Tau terfosforilasi dalam plasma telah dibuktikan oleh penelitian katekin teh, tetapi belum ada yang meneliti pengaruh katekin dari gambir terhadap protein tersebut. Berpijak dari penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian katekin terhadap konsentrasi protein Tau yang mengalami hiperfosforilasi pada penyakit Alzheimer.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah dalam penelitian sebagai berikut:

- 1) Apakah katekin gambir (*Uncaria gambir* [Hunter] Roxb) dapat memperbaiki fungsi kognitif tikus model Alzheimer?
- 2) Apakah katekin gambir (*Uncaria gambir* [Hunter] Roxb) dapat menurunkan konsentrasi protein Tau terfosforilasi pada tikus model Alzheimer?
- 3) Bagaimana korelasi protein Tau terfosforilasi terhadap kognitif tikus model Alzheimer setelah pemberian katekin pada dosis berbeda?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui efek neuroprotektif katekin gambir (*Uncaria gambir [Hunter] Roxb*) terhadap protein Tau terfosforilasi pada tikus model Alzheimer.

2. Tujuan khusus:

- 1) Mengetahui perbedaan fungsi kognitif tikus model Alzheimer Sprague dawley betina menggunakan persentase perubahan spontan (PPS) setelah pemberian katekin oral pada dosis 20 mg/ 200 gBB, 40 mg/ 200 gBB, dan 60 mg/ 200 gBB
- 2) Mengetahui perbedaan konsentrasi Tau protein terfosforilasi dalam homogenat jaringan otak tikus model Alzheimer Sprague dawley betina setelah pemberian katekin oral pada dosis 20 mg/ 200 gBB, 40 mg/ 200 gBB, dan 60 mg/ 200 gBB
- 3) Mengetahui korelasi konsentrasi Tau terfosforilasi terhadap persentase perubahan spontan (PPS) tikus model Alzheimer *Sprague dawley* betina setelah pemberian katekin oral pada dosis 20 mg/ 200 gBB, 40 mg/ 200 gBB, dan 60 mg/ 200 gBB.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Pengayaan Wawasan

Hasil penelitian ini dapat membuka wacana dan memberi pencerahan tentang manfaat gambir untuk kesehatan, baik bagi masyarakat umum maupun masyarakat akademis. Bagi peneliti, penelitian ini juga dapat menambah pengetahuan tentang hubungan katekin yang terkandung dalam gambir terhadap pencegahan dan perlambatan progresifitas penyakit Alzheimer serta perbaikan keadaan penderitanya.

2. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Dalam ranah pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini bermanfaat sebagai kajian teoritis mengenai pengaruh katekin gambir terhadap perbaikan penyakit Alzheimer.

3. Manfaat Terapan

Dalam terapi Alzheimer, perbaikan dan support gizi termasuk salah satu yang perlu ditekankan, terutama sumber makanan yang mempunyai efek antioksidan dan bersifat neuroprotektif. Pengetahuan tentang manfaat makanan alami dengan kandungan katekin dapat dimanfaatkan sebagai salah satu terapi untuk meningkatkan kualitas hidup penderita Alzheimer. Hasil penelitian ini dapat dijadikan salah satu acuan untuk memanfaatkan sumber-sumber alami katekin untuk meningkatkan efektifitas terapi gizi bagi penderita Alzheimer.

