

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Otak merupakan organ vital yang secara konstan membutuhkan suplai darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan glukosa sebagai pusat kontrol tubuh dan proses kognitif seperti belajar, memori, dan konsentrasi (1). Otak berkerja optimal dengan bantuan neuron sebagai penghubung sistem saraf, berperan menyampaikan impuls listrik dan menyimpan informasi berupa rangsangan atau tanggapan melalui mekanisme sinapsis (2). Neuron di hipokampus khususnya area *Cornu Ammonis 1* (CA1) dan *Cornu Ammonis* (CA3), sangat rentan mengalami kerusakan karena membutuhkan energi yang tinggi dan berperan penting dalam pembentukan serta penyimpanan memori spasial (3).

Salah satu penyebab gangguan fungsi otak yang berdampak pada kerusakan neuron yaitu, *Chronic Cerebral Hypoperfusion* (CCH), kondisi dimana otak tidak mendapatkan aliran darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan glukosa (4). Penyebab CCH cukup beragam, kondisi ini disebabkan oleh beberapa penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, hiperlipidemia, hipertensi, diabetes, fibrilasi atrium, stroke dan gagal jantung yang berujung kepada demensia (5). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan lebih dari 55 juta orang hidup dengan demensia dan akan meningkat menjadi 78 juta pada tahun 2030, dan akan meningkat menjadi 139 juta pada tahun 2050 (6). Di Indonesia demensia meningkat dua kali lipat setiap lima tahun pada usia di atas 60 tahun, menempatkan Indonesia pada urutan ke-16 tertinggi di Asia. Jumlah penderita diperkirakan 1,2 juta pada 2016, meningkat menjadi 2 juta pada 2030 dan 4 juta pada 2050 (7)

Ketika aliran darah ke otak terganggu, memicu serangkaian mekanisme patofisiologi yang merusak sel-sel otak, termasuk stres oksidatif, peradangan, dan disfungsi mitokondria (8). Kimura, *et.al*, dalam penelitiannya menyebutkan *Reactive Oxigent Species* (ROS) berperan penting dalam patofisiologi CCH dengan

memperparah kerusakan pada neuron. ROS menyebabkan disfungsi pompa ion pada sel yang akhirnya berkontribusi terhadap kerusakan *white matter* (WM), disfungsi vaskular, dan penurunan kognitif progresif (9).

Penatalaksanaan gangguan kognitif akibat CCH saat ini umumnya menggunakan piracetam yang dilaporkan mampu memperbaiki defisit memori dan mengurangi kerusakan neuron pada model hipoperfusi kronik tikus melalui mekanisme penurunan stres oksidatif (10). Meskipun demikian, seperti obat lainnya, piracetam juga dapat menimbulkan beberapa efek samping pada sebagian individu, sehingga diperlukan terapi alternatif (11). Oleh karena itu, pencarian bahan alam dengan aktivitas neuroprotektif dan antioksidan menjadi salah satu alternatif yang banyak diteliti.

Salah satu tanaman yang potensial adalah gambir (*Uncaria gambir* Roxb.), yang mengandung sekitar 76% katekin (12). Gambir dengan kandungan flavonoidnya yaitu katekin mampu menembus sawar darah otak dan bertindak sebagai antioksidan untuk melindungi sel-sel neuron dari kerusakan akibat stres oksidatif (13). Penelitian oleh Permatasari *et.al.*, menunjukkan bahwa ekstrak gambir terpurifikasi mampu melindungi sistem vaskular dan jaringan otak dari kerusakan akibat stres oksidatif melalui mekanisme antioksidannya (14).

Fasrini, *et.al.*, melaporkan bahwa pemberian katekin gambir secara oral dengan dosis 40mg dan 60mg/200gBB selama empat minggu mampu memperbaiki memori spasial pada tikus betina model Alzheimer serta mampu menurunkan kadar protein amyloid- β yang menjadi salah satu penyebab utama gangguan kognitif (15). Namun, penelitian ini belum mengevaluasi mekanisme serupa pada kondisi CCH yang berakibat stres oksidatif berkepanjangan.

Berdasarkan uraian tersebut, disimpulkan bahwa CCH menyebabkan kerusakan otak melalui mekanisme stres oksidatif dan gambir memiliki kandungan katekin yang tinggi sebagai antioksidan kuat, tetapi belum ada penelitian yang secara spesifik mengevaluasi potensi ekstrak gambir terhadap peningkatan fungsi kognitif serta perlindungan neuron hipokampus, khususnya area CA1 dan CA3 pada tikus yang mengalami kerusakan otak akibat CCH. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan

mampu membuktikan bahwa pemberian ekstrak gambir dapat melindungi otak dan meningkatkan fungsi kognitif pada tikus yang mengalami CCH.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi dosis dan lama pemakaian gambir terpurifikasi terhadap pengenalan lingkungan tikus yang mengalami hipoperfusi serebral?
2. Bagaimana pengaruh variasi dosis gambir terpurifikasi terhadap kerapatan sel piramida CA1 dan CA3 hipokampus pada tikus yang mengalami hipoperfusi serebral?
3. Bagaimana efektivitas gambir terpurifikasi terhadap pengenalan lingkungan tikus yang mengalami hipoperfusi serebral dibandingkan dengan piracetam?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mempelajari pengaruh variasi dosis dan lama pemakaian gambir terpurifikasi terhadap pengenalan lingkungan tikus yang mengalami hipoperfusi serebral.
2. Mengetahui pengaruh variasi dosis gambir terpurifikasi terhadap densitas CA1 dan CA3 hipokampus pada tikus yang mengalami hipoperfusi serebral.
3. Membandingkan efektivitas gambir terpurifikasi dengan piracetam dalam mempengaruhi fungsi kognitif tikus hipoperfusi serebral dalam pengenalan lingkungan.

1.4 Hipotesis Penelitian

H1.1 Variasi dosis dan lama pemakaian gambir terpurifikasi berpengaruh terhadap pengenalan lingkungan tikus yang mengalami hipoperfusi serebral.

H1.2 Variasi dosis gambir terpurifikasi berpengaruh terhadap densitas CA1 dan CA3 hipokampus pada tikus yang mengalami hipoperfusi serebral.

H1.3 Terdapat perbedaan efektivitas gambir terpurifikasi dengan piracetam dalam mempengaruhi fungsi kognitif tikus yang mengalami hipoperfusi serebral.