

HAMBATAN RADIKAL BEBAS DAN PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF PADA TIKUS MODEL ALZHEIMER OLEH KATEKIN GAMBIR

KATEKIN INCREASE COGNITIVE FUNCTIONS IN ALZHEIMER RAT MODEL

Linda Rosalina¹⁾, Indrawati Lipoeto²⁾, Darwin Amir³⁾, Ellyza Nasrul⁴⁾

¹⁾ Pasca Sarjana Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

E-mail: roselind_sweety@yahoo.com

²⁾ Bagian Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

³⁾ Bagian Syaraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

⁴⁾ Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

INFO ARTIKEL

Kata kunci

gambir, alzheimer, fungsi, kognitif, 4-HNE

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu dari masalah kesehatan yang paling serius. Merupakan gangguan neurodegeneratif yang berbahaya dan progresif yang menyumbang jumlah sebagian besar penyebab demensia yang terkait usia, ditandai dengan penurunan kognitif dan akumulasi deposit Amyloid Beta ($A\beta$) serta tangles di otak. Pada penyakit neurodegeneratif termasuk demensia, ditemukan kadar lipid peroksidasi yang meningkat. Ekstrak Gambir mengandung lebih kurang 83% katekin dan mengandung senyawa fungsional yang termasuk dalam golongan senyawa polifenol. Tujuan dari penelitian ini untuk mengkaji lebih lanjut pengaruh katekin dari gambir terhadap kadar 4-HNE plasma dan pengaruh terhadap fungsi kognitif tikus model alzheimer. pada penelitian ini digunakan tikus putih Sprague dawley sebanyak 25 ekor yang terdiri dari kelompok Kontrol negatif (Tidak diovarektomy + diet pakan standar), kelompok kontrol positif (diovarektomi + D-galaktosa 500 mg), kelompok perlakuan 1 (diovarektomi dan D-galaktosa 500 mg + dosis katekin 20 mg/200 mg bb), kelompok perlakuan 2 (diovarektomi dan D-galaktosa 500 mg dosis katekin 40 mg/200 mg bb) , kelompok perlakuan 3 (diovarektomi + D-galaktosa 500 mg + dosis katekin 60 mg/200 mg bb). Penelitian ini dapat membuktikan bahwa katekin gambir (*Uncaria gambier*) mampu menurunkan kadar 4-HNE pada plasma dan memperbaiki fungsi kognitif tikus model alzheimer.

Copyright © 2017 JSR. All rights reserved.

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Keywords:

Gambir, Alzheimer's, cognitive function, 4-HNE

*Alzheimer's disease is one of the most serious health problems. It is a dangerous and progressive neurodegenerative disorder that accounts for the bulk of age-related causes of dementia, characterized by cognitive decline and accumulation of Amyloid Beta ($A\beta$) deposits as well as tangles in the brain. In neurodegenerative diseases including dementia, high levels of lipid peroxidation are found. Gambir extract contains approximately 83% catechin and contains functional compounds belonging to the class of polyphenolic compounds. The purpose of this study was to further examine the effect of catechins from gambir on plasma 4-HNE levels and the effect on cognitive function of Alzheimer's model rats. In this study used 25 white Sprague dawley rats consisting of negative control group (No diovarektomy + standard dietary diet), positive control group (diovarektomi + D-galactose 500 mg), treatment group 1 (diovarektomi and D-galactose 500 mg + dose Catechin 20 mg/200 mg bb), treatment group 2 (diovarectomy and D-galactose 500 mg catechin dose 40 mg/200 mg bb), treatment group 3 (diovarectomy + D-galactose 500 mg + catechin dose 60 mg/200 mg bb). This study could prove that the gambier catechin (*Uncaria gambier*) is able to decrease the 4-HNE level in plasma and improve the cognitive function of Alzheimer's model rat.*

Copyright © 2017 JSR. All rights reserved.

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu dari masalah kesehatan yang paling serius. Merupakan gangguan neurodegeneratif yang berbahaya dan progresif yang menyumbang jumlah sebagian besar penyebab demensia yang terkait usia, ditandai dengan penurunan kognitif dan akumulasi deposit Amyloid Beta ($A\beta$) serta tangles di otak (1). Kelainan pada gangguan neurodegeneratif dapat ditemukan pada berbagai tingkatan yang berbeda dari sirkuit neuron mulai dari tingkat molekular sampai sistemik (2). Diperkirakan sekitar 4 juta penduduk Amerika menderita Alzheimer. Peningkatan jumlah lanjut usia di Indonesia sangat pesat dibandingkan dengan negara lain di dunia, dari 7,18 persen pada tahun 2000 menjadi 9,77 persen ditahun 2010 dan akan meningkat menjadi 11,34 persen di tahun 2020 (3).

Otak merupakan organ tubuh yang paling mudah dikenai oleh proses oksidatif, karena otak mengandung kadar asam lemak tak jenuh yang tinggi seperti asam arakidonat dan asam dekosohexenoat. Otak membutuhkan oksigen yang banyak, tingginya kadar ion metal hasil transisi proses redoks dan rendahnya kadar enzim antioksidan. Beberapa studi terdahulu telah menemukan bahwa pada penyakit neurodegeneratif termasuk demensia, ditemukan kadar lipid peroksidasi yang meningkat (4). Selama periode terjadinya stres oksidatif terjadi peningkatan kadar 4-hydroxy-2-nonenal (4 Hidroksinonenal).

Pada tikus model alzheimer juga terjadi peningkatan kadar 4 Hidroksinonenal selama periode stres oksidatif, yang diamati pada otak tikus. Radikal bebas akan menyerang phospholipid dari *Poly unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang akan menghasilkan berbagai aldehid dengan panjang rantai karbon yang berbeda seperti Malondialdehid (MDA), acrolen dan 4 Hidroksinonenal (5).

Lebih lanjut pada studi terhadap EGCG yang diberi label, menunjukkan distribusi radioaktif yang luas pada organ-organ termasuk otak, setelah pemberian secara oral (6). Absorpsi dan farmakokinetik EGCG pada berbagai bagian di otak tikus pada pemberian oral dan intravena menunjukkan jumlah katekin yang melimpah di jaringan otak (7,8) dan sangat potensial terjadinya penetrasi melalui sawar darah otak (9).

Ekstrak Gambir mengandung lebih kurang 83% katekin dan mengandung senyawa fungsional yang termasuk dalam golongan senyawa polifenol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak gambir sangat aman dengan nilai LD50 > 5000 mg/kg berat badan (10). Indonesia merupakan negara pemasok utama gambir dunia (80%) yang sebagian besar berasal dari Kabupaten Lima Puluh Kota dan Pesisir Selatan (11). Penelitian ini akan mengkaji lebih lanjut pengaruh katekin dari gambir terhadap kadar 4-HNE plasma dan pengaruh terhadap fungsi kognitif tikus model alzheimer.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu studi eksperimental dengan desain pola *post-test only randomized control group in vivo*. Subyek tikus putih *Sprague dawley*. Dalam penelitian ini terdapat 5 kelompok yang terdiri dari kelompok Kontrol negatif (Tidak diovarektomi + diet pakan standar), kelompok kontrol positif (diovarektomi + D-galaktosa 500 mg), kelompok perlakuan 1 (diovarektomi dan D-galaktosa 500 mg + dosis katekin 20 mg/200 mg bb), kelompok perlakuan 2 (diovarektomi dan D-galaktosa 500 mg dosis katekin 40 mg/200 mg bb), kelompok perlakuan 3 (diovarektomi + D-galaktosa 500 mg + dosis katekin 60 mg/200 mg bb). Masing – masing kelompok terdiri dari 5 pengulangan.

Open Field Test

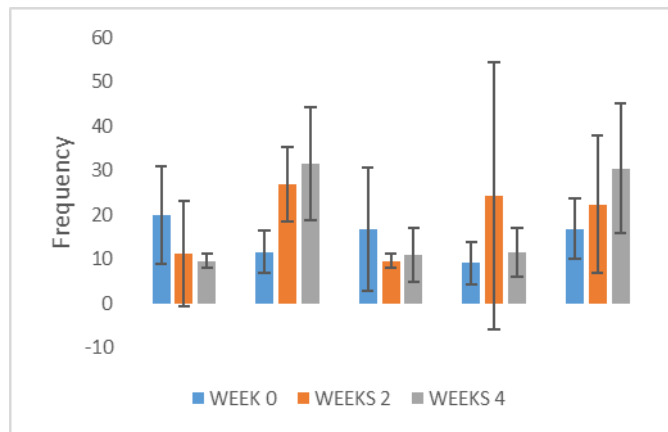
Aparatus uji yang digunakan dalam uji memori ini adalah alat berupa Chamber (ruang) terdiri dari dinding dan lantai yang terbuat dari plastik, terbagi daerah berukuran sama dengan photocell sinar inframerah di lantai untuk melihat aktivitas tikus. Tikus diletakkan ditengah chamber, bebaskan bergerak mengeksplor chamber, Setiap garis dinilai sebagai satu unit aktivitas, dibutuhkan waktu 5 menit. Tikus biasanya akan menghabiskan waktu lebih banyak untuk mengeksplor daerah perifer, biasanya yang kontak langsung dengan dinding (thigmotaxis), dari pada daerah yang tidak ada proteksi (ditengah). Tikus yang lebih banyak mengeksplor daerah tengah menunjukkan adanya perilaku kecemasan. Penentuan kadar dilakukan dengan menggunakan kurva baku. Data dianalisis menggunakan *one way ANOVA* untuk melihat perbedaan kadar 4-HNE antar perlakuan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data Open Field Test

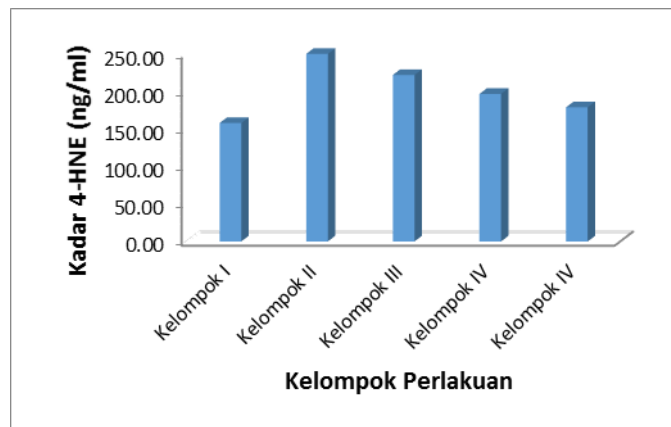
Kelompok I: Kontrol negatif, Kelompok II: kontrol Positif, Kelompok III: Katekin dosis 20 mg/kg BB, Kelompok IV: Katekin dosis 40 mg/kg BB, Kelompok V: Katekin dosis 60 mg/kg BB.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa seluruh kelompok data memiliki skor Asymp. Sig. > 0.050. Nilai Signifikansi sebesar 0.779 ($p > 0.05$) analisis secara parametrik dengan metode *one way ANOVA*, diperoleh nilai probabilitas 0,000 ($p > 0,05$),maka dinyatakan bahwa terdapat perbedaan 4HNE dalam Darah sampel antar kelompok secara bermakna.



Gambar 1. Waktu Tengah *Open Field Test*

Data Kadar 4 HNE Plasma



Gambar 2. Skor Rata-rata Kadar 4HNE Plasma

Pembahasan

Open field test, digunakan untuk mengetahui *phenotype brain disorder* yang berupa kecemasan (*anxiety*) yang merupakan gejala *panic disorder, specific and social phobias, obsessive-compulsive disorder, depression and post-traumatic stress disorder* (12). Jumlah tengah menggambarkan gerakan tikus selama di chamber *Open Field test*. Pada penelitian ini, kelompok II, III, IV, V terdapat tren peningkatan jumlah tengah. Tikus

yang lebih banyak mengeksplor daerah tengah menunjukkan adanya perilaku kecemasan. Kecemasan merupakan tanda adanya suatu ancaman yang masih tidak diketahui (13). Semakin tinggi frekuensi parameter tersebut menandakan semakin meningkatnya rasa kecemasan. Semakin tinggi frekuensi freezing dan grooming mengindikasikan semakin meningkatnya rasa kecemasan. Tikus normal seharusnya memiliki jumlah tengah yang rendah. Waktu tengah yang juga menggambarkan kecemasan.

Selanjutnya Waktu kuadran I pada penelitian ini, seluruh perlakuan menunjukkan tren yang meningkat (Warna Biru) menunjukkan turunnya tingkat kepanikan yang membuktikan bahwa terdapat adanya kerusakan pada amygdala. Deprivasi estrogen dengan melakukan ovariectomi terbukti pada penelitian ini menimbulkan gangguan secara struktural, metabolik dan fungsional yang akan berefek pada penurunan fungsi kognitif, perilaku dan memori secara progresif (14).

Beberapa studi terdahulu telah menemukan bahwa pada penyakit neurodegeneratif termasuk demensia, ditemukan kadar lipid peroksidasi yang meningkat. Pada keadaan stres oksidatif yang berlebih, kadar peroksidasi lipid dapat meningkat sangat signifikan, dimana Trans-4-hydroxy-2-nonenal (4 Hidroksinonenal) merupakan produk utama dari lipid peroksidasi tersebut. Hasil penelitian ini, kontrol positif menunjukkan peningkatan kadar 4-HNE, sesuai dengan pada penelitian yang dilakukan oleh Syafrita terhadap 29 penderita tersangka penyakit Alzheimer ditemukan peningkatan 4 Hidroksinonenal berhubungan dengan derajat gangguan kognitif, apoptosis neuron dan efek ini tidak terlihat pada aldehyd lain (15).

Selama periode terjadinya stres oksidatif terjadi peningkatan kadar 4-hydroxy-2-nonenal (4 Hidroksinonenal). Pada tikus model alzheimer juga terjadi peningkatan kadar 4 Hidroksinonenal selama periode stres oksidatif, yang diamati pada otak tikus (5). Pemberian Katekin gambir pada penelitian ini berpengaruh secara signifikan pada kadar 4-HNE plasma tikus model Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

- Alzheimer's International Disease (ADI), Demensia in the Asia Pacific Region. The Epidemic is here, 2006.
- Rao Av. Balanchanran B. 2002. *Role of oxidative stress and antioxidant in Neurodegenerative disease*. Nutr Neuricsience, Oct: 5(6):291-309
- Bappenas, 2007
- Sayre LM, Sha W, Xu G, Kaur K, Nadkarni D, et al. 1996. *Immunochemical Evidencesupporting 2-Pentylpyrrole Formation on Proteins Exposedto 4- Hydroxy-2-Nonenal*. Chem Res Toxicol 9: 1194-1201
- Lee S, Suh S, Kim S. *Protective effects of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate against hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils*. Neurosci Lett. 2000; 287:191-4.

- Suganuma M, Okabe S, Oniyama M, Tada Y, Ito H, Fujiki H. 1998. *Widedistribution of [3H] (-)-Epigallocatechin Gallate, Acance Preventive Tea Polyphenol, In Mouse Tissue. Carcino-genesis 19:1771-177*
- Lin LC, Wang MN, Tseng TY, Sung JS, Tsai TH. 2007. *Pharmacokinetics of ()-epigallocatechin-3-gallate in conscioussand freely moving rats and its brain regional distribution. J Agric Food Chem 55:1517-1524 Med 1996; 334(12):752-758. [PubMed: 8592548]*
- Lin YS, Tsai YJ, Tsay JS, Lin JK. 2003. *Factors affecting the levels of tea polyphenols and caffeine in tea leaves. J Agric Food Chem 51:1864-1873*
- Chu KO, Wang CC, Chu CY, Choy KW, Pang CP, Rogers MS. 2007. *Uptake and distribution of catechins in fetal organs fol-lowing in utero exposure in rats. Hum Reprod 22:280-287*
- Tika, FH, H. Mukhtar dan Bakhtiar,A. 2004. *Efek katekin dari Gambir terhadap Tukak Lambung Tikus Putih Betina, Seminar Nasional Tumbuhan Obat IndonesiaXXVI, Padang, 7-8 September 2004.*
- Amos. *Teknologi Pasca Panen Gambir. BPPT Press, Jakarta, 2004*
- Prut L, Belzung C. 2003. *The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. European Journal of Pharmacology. 2003; 463 (1-3):3-33.*
- Bowen, Richard L.; Atwood, Craig S. 2004. *"Living and Dying for Sex". Gerontology50 (5): 265-90.*
- Syafrita Y. 2014. *Hubungan Kadar Beta -Site APP-Cleaving Enzyme 1, Beta -Amyloid, Dan 4-Hydroxynonenal Plasma Dengan Gangguan Fungsi Kognitif Pada Penderita Pasca Stroke Iskemik. Disertasi, S3 Biomedik Fakultas Kedokteran UNAND.*