

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demensia menjadi salah satu permasalahan, baik di Indonesia maupun di negara lainnya. Prevalensi demensia di provinsi Yogyakarta pada usia lanjut sekitar 20,1% sedangkan di Bali prevalensi penderita demensia sekitar 32,6%. Perempuan cenderung lebih banyak menderita demensia daripada laki-laki (Suriastini, *et al.*, 2018). Alzheimer menjadi penyebab utama dari penderita demensia dengan prevalensi sekitar 60-80% (Galik, 2021). Di *United states*, diperkirakan 6.2 juta penduduk berusia 65 tahun atau lebih menderita Alzheimer dengan persentase 27,6% dengan rentang usia 65-74 tahun, 36,1% dengan rentang usia 75-84 tahun, dan 36,4% pada usia diatas 85 tahun. Sekitar 1 dari 9 penduduk berusia 65 tahun atau lebih menderita Alzheimer. Persentase penderita Alzheimer meningkat pada usia yang lebih tua, yaitu 5,3% pada rentang usia 65-74 tahun, 13,8% pada rentang usia 75-84 tahun, dan 34,6% pada usia lebih dari 84 tahun (Alzheimer's Association, 2021).

Aluminium adalah salah satu agen yang berkaitan dengan gangguan memori pada manusia. Salah satu contohnya adalah aluminium klorida yang memiliki sifat neurotoksik dan dapat terakumulasi pada otak (Borai, *et al.*, 2017). Sifat neurotoksik menjadi faktor kontributor yang berhubungan dengan penyakit Alzheimer (Mirza, *et al.*, 2017). Aluminium terlibat dalam pembentukan plak amiloid melalui peningkatan regulasi ekspresi gen pada prekursor protein amiloid pada sel saraf manusia (Walton, 2012). Sifat pro-oksidan dari senyawa aluminium dapat menginduksi stress oksidatif dan peroksidasi lipid (Igbokwe, *et al.*, 2019) melalui pembentukan senyawa kompleks aluminium dengan anion superoksida yang berujung pada pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) seperti hidrogen peroksida dan hidroksi radikal (Exley, 2004).

Stress oksidatif dapat menginduksi varian dari presenilins-2 (PSV2) yang dapat mengganggu maturasi dari *Amyloid Plaques and Presenilins* (APP) (Walton, 2012). Di sisi lain, stress oksidatif yang memicu peroksidasi lipid (Lorente, *et al.*, 2015) dapat menghasilkan berbagai senyawa salah satunya adalah MDA yang dapat dijadikan sebagai ukuran tingkat peroksidasi lipid (Candan dan Tuzmen, 2008). Selain terlibat dalam pembentukan plak amiloid, aluminium juga melibatkan pembentukan polimer protein tau. Tau merupakan protein yang terkait dengan bentuk dan stabilitas dari mikrotubulus. Tau yang mengalami hiperfosforilasi tidak dapat berikatan dengan mikrotubulus sehingga terjadi penurunan stabilitas dan mengarahkan terjadinya perubahan struktural, gangguan transportasi sel, dan berujung pada disfungsi dan kegagalan sinaps (Daccache, *et al.*, 2011). Selain kedua hal tersebut, aluminium juga mengganggu transmisi kolinergik melalui mekanisme peningkatan aktivitas asetilkolinesterase atau mekanisme penurunan pelepasan dari asetilkolin (Borai, *et al.*, 2017). Transmisi kolinergik memiliki peranan penting dalam proses pembentukan memori (Bazzari dan Parri, 2019).

Senyawa Al yang digunakan secara massif di masyarakat, baik di tingkat industri ataupun rumah tangga, dapat meningkatkan paparan dari toksisitas aluminium pada manusia dan lingkungan. Kontaminasi Al dapat menyebar melalui udara, makanan, kulit, dan injeksi. Seperti misalnya penggunaan senyawa Al sebagai agen koagulasi dalam pengolahan air minum yang dapat meningkatkan kandungan Al pada air, penggunaan Al pada vaksin sebagai bahan adjuvan (Igbokwe, *et al.*, 2019), zat aditif yang digunakan dalam makanan seperti pewarna, *emulsifier*, buffer, pemanis, pengatur tekstur, dan lainnya. Kandungan Al pada makanan menjadi salah satu rute utama masuknya aluminium ke dalam tubuh manusia (Walton, 2012). Kandungan aluminium yang tinggi ditemukan pada jaringan otak pada penderita yang terdiagnosis *familial*

Alzheimer dan yang dicurigai *familial Alzheimer* (Mirza, *et al.*, 2017). Pada studi berbasis *cohort* di Perancis, ditemukan korelasi antara asupan aluminium yang tinggi pada air minum terhadap penurunan kognitif (Rondeau, *et al.*, 2009). Pada sebuah laporan kasus, ditemukan pemberian aluminium hidroksida pada penderita gangguan ginjal memberikan dampak terhadap neurologis berupa gangguan memori, emosional, kejang, dan gangguan kesadaran yang merupakan tanda dari ensefalopati (Nathan dan Pedersen, 1980; Shirabe, *et al.*, 2002).

Karena memori merupakan fungsi vital bagi manusia, maka perlu pencegahan dan pengobatan untuk mengatasi gangguan memori pada manusia terutama untuk mencegah gangguan memori yang disebabkan oleh toksisitas senyawa aluminium. Daun zaitun banyak digunakan sebagai obat untuk pengobatan demam dan penyakit lain seperti malaria di negara-negara Eropa dan Mediterania seperti Yunani, Spanyol, Italia, Prancis, Turki, Palestina, Maroko, dan Tunisia (Ghanbari, *et al.*, 2012). Kandungan polifenol pada daun zaitun terutama oleuropein dan hidroksitirosol dapat menekan produksi ROS dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, glutathion peroksidase, glutathion reduktase, dan katalase (Hassen, *et al.*, 2015; Chen dan Wei, 2021). Pada sebuah studi terkait agregasi tau, kandungan utama pada daun zaitun, yaitu oleuropein, *oleuropein aglycone*, dan hidroksitirosol menunjukkan pengaruh inhibisi pada proses agregasi tau secara *in vitro* (Daccache, *et al.*, 2011). Pada penelitian ALHaithloul mengenai pemberian ekstrak daun zaitun dengan dosis 100 dan 200 mg/kgBB secara oral pada tikus yang diinduksi dengan siklofosfamid selama 15 hari menunjukkan kemampuan ekstrak daun zaitun dalam menurunkan konsentrasi DPPH sebagai radikal bebas, penurunan kadar MDA, memperbaiki kadar *protein carbonyl* dan nitrogen oksida, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase pada

ginjal tikus (ALHaithloul, *et al.*, 2019). Pada sebuah studi lain ditemukan bahwa pemberian ekstrak daun zaitun menunjukkan penurunan akumulasi timbal di otak pada tikus yang diinduksi timbal dan mendukung terapi ekstrak daun zaitun dapat mencegah penyakit neurologis yang diinduksi timbal (Seddik, *et al.*, 2011). Hal ini memungkinkan kandungan ekstrak daun zaitun memiliki keterkaitan untuk mencegah dan mengobati kerusakan otak akibat paparan toksisitas logam lainnya seperti aluminium.

Berdasarkan pemaparan di atas, maka perlu dilakukan penelitian terkait pengaruh dan manfaat ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) terhadap gangguan memori dan kadar MDA yang berhubungan dengan toksisitas dari aluminium.

1.2 Rumusan Masalah

- Bagaimana efek dari pemberian ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) terhadap memori dan kadar MDA (malondialdehid) jaringan otak pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aluminium klorida?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Untuk mengetahui efek dari pemberian ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) terhadap memori dan kadar MDA (malondialdehid) jaringan otak pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aluminium klorida.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui efek ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB yang diberikan 2 jam setelah pemberian AlCl₃ dengan dosis bertingkat 64 mg/kgBB pada 8 minggu pertama, dosis 128 mg/kgBB pada minggu ke-9 dan ke-10, dan dosis 256 mg/kgBB pada minggu ke-11 dan ke-12 secara peroral terhadap

spatial reference memory dan *working memory* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

- Untuk mengetahui efek ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB yang diberikan 2 jam setelah pemberian AlCl₃ dengan dosis bertingkat 64 mg/kgBB pada 8 minggu pertama, dosis 128 mg/kgBB pada minggu ke-9 dan ke-10, dan dosis 256 mg/kgBB pada minggu ke-11 dan ke-12 secara peroral terhadap kadar MDA jaringan otak pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan tambahan informasi dan literatur terhadap pengembangan ilmu farmakologis terkait manfaat ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) terhadap memori spasial dan penanda stress oksidatif berupa kadar MDA.

1.4.2 Manfaat Praktis

Ekstrak daun zaitun (*Olea europaea*) dapat dikembangkan sebagai agen neuroprotektif yang berpengaruh terhadap kemampuan *spatial reference memory*, *working memory*, kadar MDA yang dapat mencegah dan mengurangi progresivitas Alzheimer.