

Mekanisme dan senyawa potensial tanaman obat asli Indonesia sebagai anti-Alzheimer

Indonesian native medicinal plants of mechanisms and potential compounds as anti-Alzheimer's

DECINTYA JAYA MAYSHA^{1*}, VALENCIA EARLINE², BERNADETTA RINA HASTILESTARI³

¹Universitas Pertahanan Republik Indonesia. Kawasan IPSC Sentul, Sukahati, Kabupaten Bogor, Jawa Barat 16810, Indonesia. Tel.: +62- 21-87951555, *email: maysha959@gmail.com

²Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya. Jl. Jenderal Sudirman No.51, Karet Semanggi, Jakarta Selatan, DKI Jakarta 12930, Indonesia

³Badan Riset dan Inovasi Nasional. Gading IV, Gading, Kabupaten Gunung Kidul, Daerah Istimewa Yogyakarta 55861, Indonesia

Manuskrip diterima: 5 Maret 2023. Revisi disetujui: 24 June 2023.

Abstrak. *Maysha DJ, Earline V, Hastilestari BR. 2023. Mekanisme dan senyawa potensial tanaman obat asli Indonesia sebagai anti-Alzheimer. Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon 9: 143-152.* Alzheimer merupakan penyakit yang menyerang sistem saraf otak sehingga menyebabkan penurunan kognitif pola berpikir dan daya ingat seseorang. Alzheimer menjadi salah satu penyakit serius dan mematikan. Penyakit ini bisa dikurangi gejalanya dengan menggunakan tanaman herbal yang mengandung senyawa tertentu. Masyarakat Indonesia telah lama menggunakan tanaman obat untuk mencegah penyakit Alzheimer. Tujuan dari penulisan ini untuk mengkaji senyawa tanaman obat asli Indonesia yang memiliki fungsi untuk mengurangi penyakit Alzheimer serta mekanisme secara molekuler penghambatan penyakit Alzheimer. Alzheimer terjadi karena produksi A β akibat aktivitas berlebihan enzim Beta Sekretase, terakumulasi terus-menerus, terbentuk plak, menstimulasi mikroglial yang dapat menyebabkan timbulnya demensia. Pemberian senyawa tanaman obat bisa mengurangi penyakit Alzheimer misalnya pegagan (*Centella asiatica*) yang mengandung senyawa Trans-Caryophyllene (TC) telah menunjukkan efek pelindung saraf. Senyawa turunan kurkumin dari kunyit (*Curcuma* sp.) dan senyawa epigallocatechin-3-gallate (EGCG) yang ditemukan pada teh hijau (*Camellia sinensis* L. Ktze.) dapat menekan pembelahan yang dimediasi γ -secretase. Sedangkan inflamasi yang menyebabkan kerusakan saraf dan edema otak dapat dihambat dengan senyawa polifenol. Senyawa quercetin dapat melindungi neuron dari kerusakan oksidatif dan sekaligus mengurangi peroksidasi lipid. Aktivitas enzim beta secretase bisa distabilkan dengan inhibitor BACE1. Menstimulasi Reseptor TReM 2 yaitu dengan knock down colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R). Degenerative saraf dan gangguan ingatan dapat dicegah dengan senyawa capsaicin dari cabai (*Capsicum frutescens*). Dengan demikian, pengetahuan yang tepat mengenai senyawa dalam tanaman obat asli Indonesia serta pemahaman yang tepat mengenai penyebab penyakit Alzheimer dapat memberi kontribusi dalam penguatan kemandirian bahan baku obat di Indonesia.

Kata kunci: Alzheimer, herbal, otak, saraf, tanaman obat

Abstract. *Maysha DJ, Earline V, Hastilestari BR. 2023. Indonesian native medicinal plants of mechanisms and potential compounds as anti-Alzheimer's. Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon 9: 143-152.* Alzheimer's is a disease that attacks the brain's nervous system causing a cognitive decline in one's thinking patterns and memory; Alzheimer's is a serious and deadly disease. This disease's Symptoms can be reduced using herbal plants containing certain compounds, and Indonesian have long used these medicinal plant compounds to prevent Alzheimer's disease. The purpose of this paper is to study Indonesian native medicinal plant compounds which reduce Alzheimer's disease and their inhibition molecular mechanism. Alzheimer's occurs due to the production of A β ; the excessive activity of the Beta Secretase enzyme accumulates continuously, forming plaques and stimulating the microglial, which can cause dementia. Therefore, administering medicinal plant compounds can reduce Alzheimer's disease; for example, gotu kola (*Centella asiatica*), which contains a Trans-Caryophyllene (TC) compound, has shown a neuroprotective effect. Moreover, compounds derived from curcumin from turmeric (*Curcuma* sp.) and epigallocatechin-3-gallate (EGCG) from green tea (*Camellia sinensis* L. Ktze.) can suppress cleavage mediated by γ -secretase. Meanwhile, inflammation that causes nerve damage and brain edema can be inhibited by polyphenolic compounds. Quercetin compounds protect neurons from oxidative damage and simultaneously reduce lipid peroxidation. Beta secretase enzyme activity can be stabilized with BACE1 inhibitors, stimulating the TReM 2 Receptor by knocking down the colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R). Nervous degenerative and memory disorders can be prevented by capsaicin compounds from chili (*Capsicum frutescens*). Thus, proper knowledge about the Indonesian native compounds in medicinal plants and a better understanding of the causes of Alzheimer's disease strengthen the independence of medicinal raw materials in Indonesia.

Keywords: Alzheimer's, brain, herbs, medicinal plants, nerves

PENDAHULUAN

Alzheimer menjadi masalah utama kesehatan di masyarakat yang berpotensi menyebabkan demensia, dimana lebih dari 50 juta orang di dunia menderita Alzheimer (Yanakief 2023). Peningkatan global yang dramatis dalam jumlah orang dengan demensia di masa depan telah diprediksi. Menurut (Mathews 2016) penduduk Inggris dan Wales terjadi peningkatan 209.600 kasus demensia tiap tahunnya. Di Indonesia penyakit Alzheimer juga akan meningkat jumlahnya seiring dengan adanya periode *aging population* yaitu meningkatkan jumlah harapan hidup penduduk lansia. Jumlah penduduk lansia di Indonesia pada tahun 2019 mencapai hingga 25,9 juta (Kementerian Kesehatan RI 2019) dan diperkirakan akan mencapai sekitar 48 juta jiwa pada tahun 2035. Dengan kondisi demikian, maka jumlah orang hidup yang rentan terhadap demensia diperkirakan berlipat tiga sampai 2050 (Immanuel dan Natalia 2021).

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu penyakit neurogeneratif yang ditandai dengan kepikunan atau demensia (Muliatie et al. 2021). Penyakit ini sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik (70%) dan lingkungan (30%) (Dorszewska et al. 2016). Faktor genetik ini berhubungan dengan menurunnya kesehatan fisik yang mempengaruhi penurunan kesehatan otak dimana terjadi penurunan volume otak dan integritas struktur pada otak (Park et al. 2009). Sistem saraf otak yang telah terserang penyakit Alzheimer ditandai dengan terganggunya fungsi bahasa dan kehilangan memori jangka pendek, hingga terganggunya sistem motorik (Gemiralda dan Malakota 2019). Gejala klinis lainnya seperti gangguan daya ingat, sulit fokus, disorientasi, gangguan kognitif progresif dari memori, visuospatial sampai gangguan komunikasi (Aoki 2023). Penyakit ini sering seringkali dialami oleh lansia diatas 60 tahun (Gemiralda dan Malakota 2019).

Pada penderita Alzheimer ringan seseorang mungkin tampak sehat tetapi semakin sulit memahami dunia sekitar. Gejala klinis yaitu kehilangan memori, kehilangan spontanitas, butuh waktu lebih lama untuk menyelesaikan tugas normal, dan kehilangan memori jangka pendek. Penderita Alzheimer akan kesulitan untuk melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri, mengganggu proses interaksi sosial dan kehilangan kemampuan untuk mengendalikan emosi (Muliatie et al. 2021). Pada tahap sedang, gejala yang timbul yaitu peningkatan kebingungan dan kehilangan ingatan, ketidakmampuan mempelajari hal-hal baru, kesulitan dengan bahasa dan masalah dengan membaca, menulis, dan bekerja dengan angka, halusinasi, delusi, dan paranoia, perilaku impulsif, dan kesulitan mengatur pikiran dan berpikir secara logis. Orang dengan Alzheimer parah tidak dapat berkomunikasi dan sepenuhnya bergantung pada orang lain (Reisberg dan Franssen 1999). Menurut U.S. Department of Health & Human Services (HHS) penderita Alzheimer dapat menyebabkan kematian, penyebab umum kematian penderita Alzheimer adalah pneumonia aspirasi. Pneumonia jenis ini berkembang ketika seseorang tidak dapat menelan dengan benar dan memasukkan makanan atau cairan ke dalam paru-paru.

Sampai saat ini belum ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit Alzheimer, sehingga penderita Alzheimer banyak bergantung pada obat yang dapat mengurangi degeneratif fungsi otak seperti obat anti inflamasi, hormon dan penghambat kolinesterasi (Gemiralda dan Marlaokta 2019). Hal ini menyebabkan efek samping yang dapat menimbulkan gangguan pada fungsi tubuh lainnya (Clodomiro et al. 2013; Kennedy et al. 2018). Oleh karena itu, untuk pengobatan penyakit ini, telah digunakan beberapa bahan alam.

Berdasarkan Indeks Keragaman Hayati Global 2022, keragaman tanaman di Indonesia, yang terletak pada garis khatulistiwa merupakan yang tertinggi kedua setelah Brazil. Hingga saat ini tanaman obat di seluruh Indonesia jumlahnya hampir lebih dari 9.000 spesies (Wasito 2008). Pada beberapa penelitian menjelaskan bahwa tanaman obat memiliki efek potensial untuk mengurangi gejala Demensia (Abdul Aziz 2023). Masyarakat telah terbiasa menggunakan pengobatan alternatif dengan tanaman herbal. Tanaman herbal dipilih sebagai pengobatan alternatif karena dapat meminimalisasi efek samping dan bahaya bahan kimia (Shofiah 2017). Pemerintah Indonesia mendukung penggunaan obat tradisional bersumber dari tanaman herbal diatur dalam peraturan Menteri Kesehatan No 6 tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia.

Sejak dahulu masyarakat Indonesia telah menggunakan tanaman tradisional untuk meningkatkan kemampuan kognitif daya ingat dan berpikir (Shin 2020). Beberapa tanaman obat asli Indonesia yang berpotensi sebagai sumber alternatif pengobatan Alzheimer yaitu, kunyit (*Curcuma* sp.), temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*), pegagan (*Centella asiatica*), cabai (*Capsicum frutescens*) (Thuphairo 2019). Pengeditan molekuler juga dilakukan untuk menargetkan beberapa gangguan di otak seperti inhibitor enzim β -sekretase dan Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2).

Penyebab Alzheimer belum dapat dimengerti secara pasti dan belum ada pengobatan yang benar-benar efektif untuk penyakit ini (Yanakief 2019). Tujuan penulisan yaitu untuk mengkaji mekanisme terjadinya Alzheimer di dalam tubuh dan menganalisis senyawa potensial yang ada di tanaman obat asli Indonesia yang berpotensi mengurangi gejala penyakit pada penderita Alzheimer. Tulisan ini akan membahas tentang patofisiologi dari penyakit Alzheimer sehingga diharapkan dapat meningkatkan pemahaman mekanisme terjadinya penyakit Alzheimer, dan untuk menjelaskan mekanisme senyawa yang mendasari berbagai ekstrak yang dimediasi tumbuhan, sehingga dapat dimanfaatkan untuk pengembangan penyembuhan penyakit Alzheimer dengan senyawa potensial pada tanaman herbal.

MEKANISME ALZHEIMER

Penyakit Alzheimer dipicu dengan adanya kondisi inflamasi karena disregulasi sistem pembersihan protein saraf yang rusak atau *misfolded* karena penambahan usia. Disregulasi ini menyebabkan gangguan terhadap integritas dan transportasi aksonal sistem saraf. Dengan demikian

terjadi beberapa neuropatologis seperti menumpuknya mitokondria fokal yang memicu gangguan metabolisme, inflamasi hingga kebocoran aksonal serta kontak sinaptik yang tidak stabil (Krstic and Knuesel 2013)

Penyebab utama Alzheimer disebabkan oleh keturunan Familial Alzheimer Disease (FAD). Gen yang berperan diantaranya APP (amyloid precursor protein), PSEN1 (Presenilin 1), PSEN2 (Presenilin 2), dan gen APOE (Dorszewska 2016). Faktor molekuler lain yang terkait dengan penyebab imunologis (TREM2) dan juga karena gangguan metabolisme lipid (ABCA1, ABCA7) atau biotiol (MTHFD1) dan transportasi metabolit (BIN1) (Dorszewska 2016).

Patofisiologi Alzheimer sering dijelaskan berdasarkan penumpukan plak beta Amyloid yang nantinya terjadi deposisi peptida β -amyloid ($A\beta$) yang berlebihan dan kerusakan neurofibrillary intraseluler dari bentuk hiperfosforilasi protein tau yang berkontribusi pada kerusakan DNA dan RNA (Silva et al. 2019). Selain itu, diyakini bahwa interferensi RNA dapat memengaruhi tingkat protein patologis ($A\beta$, protein tau) dan permulaan serta perkembangan AD. Pemahaman mendalam tentang patogenesis FAD dapat berkontribusi pada pencarian diagnosis klinis lebih awal dan pemahaman tentang kejadian penyakit di kemudian hari, yang dapat membantu memodifikasi perjalanannya dan memengaruhi terapi yang lebih efektif untuk penyakit neurologis yang tidak dapat disembuhkan ini.

Sebagian besar penderita penyakit Alzheimer memiliki bentuk sporadis yaitu gangguan progresif yang mengarah ke demensia secara perlahan-lahan. Gejala penyakit mulai diam-diam dan memburuk dari waktu ke waktu (Albert 2011; Yafee 2012). Hal ini merupakan konsekuensi dari kegagalan untuk membersihkan peptida amiloid- β ($A\beta$) dari celah-celah otak. Sebagian kecil pasien (<1%) mewarisi mutasi gen yang memengaruhi pemrosesan $A\beta$ dan mengembangkan penyakit pada usia yang jauh lebih muda (usia rata-rata ~45 tahun) (Masters 2015).

Faktor lingkungan juga mempengaruhi yaitu dari paparan seperti logam berat dan metaloid, pestisida dan pelarut (Vicenti 2017; Wang 2017; Livingston 2020; Tesauro 2020), serta paparan pekerjaan (Gunnarsson 2019) dan polutan udara (Power 2016). Selain itu, bukti peningkatan risiko demensia terkait dengan konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok telah dibuktikan, kemungkinan melalui peningkatan risiko kardiovaskular (Onyike 2014; Cations 2018). Peran cedera otak traumatis juga dapat mempengaruhi.

Hingga saat ini tidak ada agen/terapi yang efektif untuk mencegah atau mengendalikan penyakit Alzheimer. Kemungkinan besar senyawa alami tanaman akan memainkan peran penting dalam pengembangan obat anti penyakit Alzheimer. Beberapa senyawa alami yaitu menghasilkan jalur biosintesis alami yang memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antikolinesterase, anti-amiloidogenik, dan pelindung saraf (Wu et al. 2019).

Berikut ini beberapa penyebab dari Penyakit Alzheimer berdasarkan patofisiologinya.

Cholinergic

Enzim pensintesis asetilkolin (ACh) atau kolin asetiltransferase (ChAT) adalah penanda neuronal kolinergik penting yang tingkat dan aktivitasnya berkurang pada penuaan fisiologis dan patologis. Cholinergic merupakan neuron yang menghasilkan neurotransmitter asetilkolin. Prekursor acetyl CoA dan Choline diubah menjadi Acetylcholine dibantu dengan enzim Choline Acetylcholintransferase (ChAT). Pada penderita Alzheimer terjadi penurunan enzim choline acetyltransferase (ChAT) secara signifikan yang menyebabkan penurunan daya ingat pada penderita (Evani 2019). Penurunan ChAT yang terus menerus akan mempengaruhi kondisi penuaan dan beberapa penyakit neurodegeneratif sehingga meningkatkan potensi Demensia (Oda et al. 1992; Willard 1999; Beach et al. 2000; Zambrzycka et al. 2002). ChAT dapat menyebabkan kerentanan dan disfungsi neuron kolinergik. (Alqot 2023)

Selain itu terdapat enzim acetylsterase (AChE) yang berada di celah sinaps berperan dalam pemecahan acetylcholine menjadi asetat dan kolin sebagai bentuk tidak aktif. Penderita Demensia memiliki aktivitas enzim acetylsterase (AChE) lebih tinggi (Park et al. 2004) Gangguan terjadi ketika konsentrasi asetilkolin terus menurun pada celah sinaps. Untuk itu diperlukan penghambatan enzim AChE menggunakan senyawa-senyawa alami dari tanaman obat (Wang 2022).

Plak beta Amyloid

Beta-Amyloid merupakan produk fisiologi normal dari APP (Amyloid Precursor Protein) dan cairan cerebrospinal (Suh 2002). Pembentukan $A\beta$ terjadi pada membrane neuron dengan prekursor APP dibantu oleh enzim β - dan γ -sekretase. APP akan dipotong oleh kedua enzim tsb membentuk peptide beta amyloid lalu terjadi agregasi menjadi oligomer yang bersifat toksik selanjutnya terakumulasi menjadi plak (Behl et al. 2020). Agregat $A\beta$, yang sebagian besar berkontribusi terhadap neurotoksisitas (Wolfe and Guenette 2007; Tycko 2016; Watts and Prusiner 2018).

Patofisiologi utama dimulai dari deposisi $A\beta$ dalam pembentukan plak diikuti agregasi hiperfosforilasi tau menjadi kusut sehingga menyebabkan perubahan neurodegenerative (Jack et al. 2010). Patologi Tau juga berpengaruh pada pembentukan plak $A\beta$. Tau menyebar luas dari lobus temporal ke neokortikal dimana terdapat $A\beta$ dan terbentuk plak amiloid (Ringman 2016).

Dalam keadaan normal produksi $A\beta$ akan dikeluarkan ke ruang ekstraseluler sel dan berikatan dengan amyloid plak di microglial, dalam keadaan tidak normal $A\beta$ tidak bisa berikatan dengan reseptor TREM-2 di microglial sehingga $A\beta$ berlebih dan membuat kusut sistem saraf.

Pada tubuh, mekanisme pembentukan $A\beta$ normal jika sebagian $A\beta$ didegradasi oleh lisosom sehingga tidak berlebih dan tidak membentuk plak. Namun pada penderita Alzheimer terjadi mutasi pada gen PSEN1 (mengkode presenilin 1), PSEN2 (mengkode presenilin 2), dan APP (Johnson et al. 2016). Familial Alzheimer Disease (FAD) onset dini, yang mewakili, 1% dari kasus Alzheimer, disebabkan oleh mutasi yang jarang dan sepenuhnya

penetrasi pada tiga gen berbeda yang mengkode b-Amyloid Precursor Protein (APP) pada kromosom 21, presenilin-1 (PSEN1) pada kromosom 14, dan presenilin-2 (PSEN2) pada kromosom 1. Untuk detail tambahan tentang kompleks presenilin (Johnson et al. 2016). Mutasi ini mengakibatkan pengendapan A β menjadi plak kortikal. Pasien yang memiliki mutasi ini, 100% mengalami gangguan kognitif otak (Batemen 2011).

Plak neuritis ekstraseluler yang terdiri dari β -amiloid (A β), dan kusut neurofibrillary intraseluler yang terdiri dari protein tau hiperfosforilasi. A β dihasilkan oleh pemrosesan proteolitik dari protein prekursor β -amiloid (APP). Sebagian besar individu dengan sindrom Down (DS) memiliki tiga salinan APP, yang menyebabkan peningkatan ekspresi APP, peningkatan deposisi A β , dan neuropatologi AD yang khas. Pengurutan APP pada mutasi missense yang teridentifikasi awal-awal familial AD yang menyebabkan AD, sementara varian pengkodean yang baru ditemukan, APP A673T, mengurangi risiko AD. Studi seluler dan hewan menunjukkan bahwa mutasi terkait risiko meningkatkan kadar A β total, kadar A β 42, atau fibrillogenesi A β , sementara alel pelindung menurunkan kadar A β . Bersama-sama, penelitian ini memberikan bukti kuat untuk hipotesis A β dan menyarankan bahwa terapi yang mengurangi kadar A β atau fibrillogenesi A β harus menurunkan risiko atau mencegah AD. (Julia 2017)

Gen Apolipoprotein E (APOE)

Variasi genetik protein pada alel ke-14 pada pengangkut kolesterol apolipoprotein E (APOE) merupakan faktor yang paling umum terjadi pada penderita Alzheimer. APOE terhubung pada produksi A β melalui kompartemen lipid (Wang 2021). Dalam hasil eksperimen, Kolesterol pada astrosit menjadi pengatur utama dalam akumulasi produksi A β . Menunjukkan bahwa APOE yang disekresikan astrosit berisi kolesterol. Peningkatan kolesterol mengendalikan APP untuk berasosiasi dengan β -dan γ -sekretase dalam kelompok lipid yang mengatur jumlah akumulasi plak (Wang 2011).

SENYAWA POTENSIAL

Centella asiatica (L.) Urb.

Centella asiatica atau biasa dikenal dengan tanaman pegagan merupakan tanaman obat yang berasal dari famili Apiaceae yang berasal dari negara-negara di Asia Tenggara seperti Indonesia, India, Cina, Malaysia (Urano 2020). *Centella asiatica* telah diketahui dapat digunakan untuk penyembuhan luka, serta meningkatkan memori, mengurangi inflamasi, serta dapat meningkatkan kerja kognitif (Nagle 2006). Tanaman pegagan diketahui memiliki banyak senyawa yang terkandung di dalamnya, seperti *Asiatic acid*, *madecassic acid* (*6-hydroxyacetic acid*), *asiaticoside*, *madecassoside*, *betulinic acid*, *thankunic acid*, dan *isothankunic acid* (Dong et al. 2019). Senyawa yang telah diketahui memiliki efek pada penyakit neurologis adalah senyawa triterpenoid dari tanaman pegagan, seperti asiaticoside, brahmoside, dan asam madecassic (Khan et al. 2019).

Curcuma longa L. (kunyit)

Curcuma longa L. atau yang dikenal dengan nama lokal di Indonesia kunyit merupakan tanaman yang banyak dibudidayakan di Asia selatan dan Asia Tenggara, terutama Cina, Indonesia, dan India (Chattopadhyay et al. 2004; Firmansyah 2017). Kurkumin merupakan salah satu senyawa yang terdapat pada kunyit (Anderson et al. 2000). Kurkumin merujuk pada kompleks kurkumin, yang terdiri dari kurkumin (77%), demethoxycurcumin (17%), dan bisdemethoxycurcumin (3%). Kurkumin merupakan komponen utama dari tiga kurkuminoid yang memberikan warna kuning khas pada kunyit dan digunakan sebagai pewarna makanan, penyedap, dan aditif (Debjit Bhowmik et al. 2009; Syarifi-Rad et al. 2020). Dalam industri farmasi kunyit telah banyak digunakan untuk mengobati kondisi pernafasan, sakit perut, keseleo, dan bengkak (Damayanti et al. 2014). Selain itu studi lebih lanjut menunjukkan kurkumin berperan dalam pencegahan penyakit Alzheimer, dan berguna sebagai agen diagnostic sensitive (Grimm 2020).

Pada model tikus yang diteliti Lim et al. (2001) menunjukkan aktivitas kemampuan penghambatan inflamasi dan kerusakan oksidatif Alzheimer. Minyak atsiri pada rimpang kunyit berfungsi sebagai senyawa penghambat apoptosis pada sel otak dengan penurunan aktivitas kaspase-3 (Rathore et al. 2008). Curcumin pada rimpang kunyit juga berpotensi sebagai hepatoprotektif dapat melindungi fungsi organ hati untuk pemakaian obat jangka panjang (Nabawi et al. 2014).

Aktivitas Monoamine Oksidase (MAO) telah dikaitkan dengan gangguan neurologis dan kejiwaan (Youdim et al. 2006). Monoamine Oksidase (MAO) adalah flavoprotein yang mengkatalisis deaminasi oksidatif amina biogenik dan xenobiotik di membran luar mitokondria. Pada mamalia, ada dua isoform MAO (MAO-A dan MAO-B) yang dapat diidentifikasi berdasarkan selektivitas substrat dan sensitivitasnya terhadap inhibitor tertentu. Meskipun kedua isoform ada di sebagian besar jaringan, keberadaannya di sistem saraf pusat dan kemampuannya untuk memetabolisme neurotransmitter monoaminergik telah mengalihkan fokus penelitian MAO ke fungsi otak orang dewasa. Inhibitor MAO dapat efektif dalam mengendalikan konsekuensi stroke dan kerusakan jaringan lain yang terkait dengan stres oksidatif, karena proses yang dikatalisis MAO menghasilkan hidrogen peroksida, yang merupakan sumber radikal hidroksil (Shih 1999; Tipton et al. 2004; Youdim et al. 2006). Inhibitor MAO dapat digunakan untuk mengobati AD (Kumar et al. 2018).

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa tanaman flavonoid, xanthone, alkaloid dan turunan kumarin memiliki efek penghambatan MAO yang kuat, menjadikannya model yang ideal untuk MAOI sintetik (Orhan 2015). Kurkumin dan asam ellagic menghambat aktivitas MAO; Curcumin dan asam ellagic telah ditemukan menghambat aktivitas MAO baik dengan cara kompetitif maupun non-kompetitif. Bahan kimia alami ini merupakan sumber potensial MAOI yang digunakan dalam pengobatan penyakit Parkinson dan gangguan neurodegeneratif lainnya (Khatri and Juvekar 2016).

***Camellia sinensis* (Teh hijau)**

Teh hijau adalah salah satu minuman yang paling populer dikonsumsi di seluruh dunia (Chacko et al. 2010). Teh dari tanaman *Camellia sinensis* banyak dikonsumsi sebagai teh hijau, hitam, atau Oolong. Namun dari berbagai golongan yang paling signifikan dan menjadi pusat perhatian terhadap kesehatan manusia telah diamati pada teh hijau (Afriza 2013). Teh hijau mengandung polifenol yang meliputi flavonol, flavandiol, flavonoid, dan asam fenolik; senyawa ini dapat mencapai hingga 30% dari berat kering. Sebagian besar polifenol teh hijau (GTP) merupakan flavonol yang banyak dikenal dengan senyawa katekin (Chacko et al. 2010).

Ada empat jenis katekin yang ditemukan dalam teh hijau: epicatechin, epigallocatechin, epicatechin-3-gallate, dan (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) (Fadhilah et al. 2021). Jumlah katekin yang terdapat pada masing-masing daun teh asli bervariasi karena perbedaan varietas, asal, dan kondisi pertumbuhan (Sano et al. 2001).

Efek antioksidan yang kuat dikaitkan dengan teh. Flavonoid, tanin, kafein, polifenol, asam boeat, teofilin, teobromin, anthocyanin, asam galat, dan akhirnya epigallocatechin-3-gallate, yang dianggap sebagai bahan aktif paling kuat, semuanya melimpah. Katekin teh, yang merupakan fitokimia flavonoid yang menargetkan faktor risiko umum seperti obesitas, hiperlipidemia, tekanan darah tinggi, penyakit kardiovaskular, dan stroke, dapat membantu mengurangi risiko penyakit Alzheimer (Fernando 2017).

***Capsicum annuum* (Paprika)**

Paprika (*Capsicum annuum*) termasuk dalam famili Solanaceae. Paprika merupakan sayuran yang berdingking tebal dengan berbagai bentuk, ukuran, dan warna. Sayuran ini telah dilaporkan mengandung banyak senyawa bioaktif yang signifikan seperti senyawa fenolik, karotenoid, asam askorbat, tokoferol, dan capsaicin. Jenis dan jumlah senyawa bioaktif paprika berbeda tergantung warnanya. Fitokimia yang terdapat pada tanaman ini memberikan banyak manfaat kesehatan yang potensial, terutama fenolik (asam fenolik dan flavonoid) (Thuphairo et al. 2019). Fitokimia dalam paprika terutama bertindak sebagai antioksidan, yang dapat mencegah terjadinya beberapa penyakit terkait stres oksidatif, seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif (Serrano et al. 2010).

MEKANISME SENYAWA

Tanaman pegagan (*Centella asiatica*)

Centella asiatica dan kandungan triterpenya paling banyak diteliti pada *Alzheimer Diseases* (AD) (Dhanasekaran et al. 2009; Kumar and Gupta 2003). Patogenesis yang disebabkan oleh penyakit AD melibatkan beberapa mekanisme, seperti aktivitas peradangan saraf, stress oksidatif, disfungsi mitokondria, dan disfungsi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (Sun et al. 2020).

Mekanisme yang utama adalah sitokin inflamasi yang dihasilkan oleh peradangan saraf terkait erat dengan

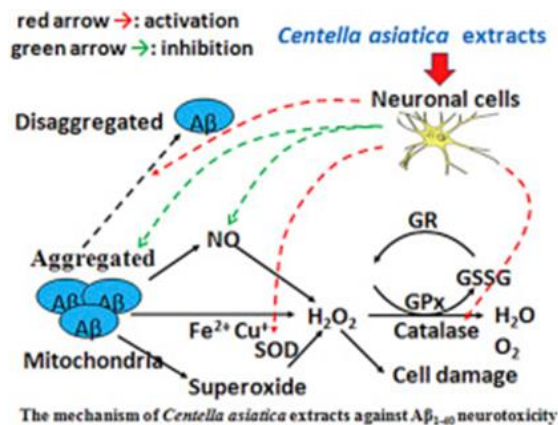
terjadinya lesi neurodegenerative, yang dimanifestasikan pada AD dengan mempengaruhi ekspresi dan metabolisme protein prekursor amyloid (Sutinen et al. 2012). Perubahan patologis yang disebabkan oleh AD diketahui dengan terdapatnya akumulasi plak neuritik yang mengandung beta amyloid (A β). Peningkatan kronis mediator proinflamasi menginduksi A β neurotoksik, pembentukan plak pada AD. Mediator pro-inflamasi ini akan semakin memperburuk peradangan saraf dengan mengambil sel-sel imun ke otak. Peradangan saraf juga akan mempengaruhi proliferasi dan pematangan sel melalui sitokin proinflamasi, yang menyebabkan disfungsi sinaptik dan kematian neuron (Bronzuoli et al. 2016).

Target potensial bagi obat baru untuk menghentikan atau memperlambat perkembangan penyakit. Sekarang diketahui dengan baik bahwa penyakit Alzheimer adalah gangguan multifaktorial. Hal ini secara patologis ditandai dengan stres oksidatif yang meluas, kerusakan mitokondria, eksitotoksisitas glutamat, peradangan saraf, pembentukan neurofibrillary tangle (NFT), dan deposisi β -amyloid (A β) yang menciptakan plak pikun (SPs) (Querfurth et al. 2010). Tanaman pegagan juga dapat berperan dalam proses AD jalur stress oksidatif (Christov 2004).

Stres oksidatif dipicu pada keadaan ketidakseimbangan antara efek oksidatif dan antioksidan dalam tubuh yang mana akan berperan penting dalam proses penuaan. Dengan adanya peningkatan produksi ROS dapat secara langsung mempengaruhi aktivitas sinaptik saraf dan transmisi saraf yang menyebabkan disfungsi kognitif. Dalam kondisi normal, SOD, GPX, dan katalase dapat digunakan untuk mengikat radikal bebas sehingga mempengaruhi tingkat ROS. Aktivasi faktor nuklir erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) dapat mencegah stress oksidatif. Dalam beberapa studi telah menemukan bahwa *C. asiatica* dan triterpenoidnya dapat meningkatkan aktivitas SOD dan GPX yang akan mengaktifkan Nrf2, serta meringankan gejala terkait (Wu et al. 2022). *Centella asiatica* ethanol extract (CAE) untuk melindungi sel PC12 dan IMR32 dari produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang diinduksi A β 1-40 dan neurotoksisitas bersamaan (Chen et al. 2015).

Pada mekanisme yang ketiga tanaman pegagan dapat berfungsi dalam menurunkan produksi ROS (Christov 2004). Mitokondria merupakan tempat utama sel melakukan respirasi aerobik. Ketika terjadi disfungsi mitokondria maka akan berhubungan dengan terjadinya AD. Jalur persinyalan kematian sel dapat diaktifkan oleh ROS mitokondria. Sehingga memulihkan disfungsi mitokondria akan meningkatkan fungsi saraf pada penyakit AD. Maka dari itu triterpenoid pada tanaman ini dapat menurunkan produksi ROS (Nguyen 2020).

Ekstrak *C. asiatica* berpengaruh positif terhadap penyakit pada sistem saraf. *Centella asiatica* dan ekstraknya memperbaiki penyakit saraf dengan mengurangi faktor inflamasi, menyeimbangkan stres oksidatif, memperbaiki ekspresi abnormal protein terkait mitokondria, dan meningkatkan kandungan BDNF. Selain itu, mereka mengurangi apoptosis sel saraf terkait, meningkatkan kepadatan sinaptik, dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup sel saraf.



Gambar 1. Mekanisme ekstrak *Centella asiatica* dalam menurunkan neurotoksisitas dengan jalur $A\beta$ (Chen et al. 2015)

Sebuah penelitian terbaru melaporkan Trans Caryophyllene (TC) dapat digunakan untuk memblokir perkembangan tanda-tanda klinis dan neurologis dari experimental autoimmune Encephalomyelitis (EAE) yang berkorelasi dengan aktivasi sel imun, peradangan saraf, dan proses demielinasi di Sistem Saraf Pusat (SSP) (Gertsch 2008). Menariknya, TC telah diidentifikasi sebagai ligan nonpsikoaktif fungsional dari reseptor cannabinoid tipe 2 (CB2R).

Tanaman kunyit (*Curcuma longa*)

Kerusakan pada Neuron disebabkan oleh adanya stress oksidatif atau kerusakan mitokondria sehingga meningkatkan fase apoptosis pada sel otak (Ashour 2014). Apoptosis terlibat dalam kematian sel sekunder di serebral Iskemia. Apoptosis dapat beralih ke nekrosis jika kerusakan sudah meluas dan kegagalan. Diketahui bahwa aktivitas Caspase-3 merupakan pemain utama dalam terjadinya apoptosis (Chan 1999). Pada penelitian Rathore (2008) minyak atsiri pada Kunyit bisa melemahkan aktivitas Caspase-3.

Minyak atsiri yang terdapat pada kunyit yaitu ar-tumerone (49,47%), alpha tumerone (19,91%), dan alpha phellandrene (4,24%) (Safwan et al. 2014). Senyawa tersebut mampu menghambat aktivitas enzim AChE pada tikus model demensia (Ahmed and Gilani 2009).

Stress oksidatif dapat dicegah melalui pemberian senyawa kurkumin. Senyawa ini akan mengaktifkan peroksidasi lipid sehingga menurunkan potensi kerusakan liver dibantu dengan enzim Superoksidase Dismutase yang akan mengubah O_2^- menjadi produk nontoksik (Candra 2019).

Efek kurkumin tidak terbatas pada modulasi produksi dan agregasi $A\beta$, dan penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa kurkumin mempercepat pembersihan $A\beta$ (Yang 2005). Kurkumin meningkatkan ekspresi penanda protein terkait autofagi dan lisosom, seperti protein kejutan panas, LC3A/B-II, dan beclin-1, yang penting untuk fagositosis $A\beta$ dalam neuron (Maiti et al. 2017). Selain itu, turunan kurkumin, CNB-001, berfungsi sebagai penghambat 5-lipoksigenase, menginduksi aktivasi lengan PERK/eIF2/ATF4 dari respon protein yang tidak dilipat dan mempercepat degradasi agregat $A\beta$ (Valera et al. 2013).

Senyawa Curcumin pada kunyit dan temulawak efektif sebagai inhibitor asetilkolinesterase (Yan 2017).

Pengobatan anti-amiloid termasuk penurunan produksi $A\beta$, menghambat agregasi $A\beta$, dan meningkatkan pembersihan $A\beta$ merupakan salah satu strategi saat ini untuk mengobati AD (Park and Kim 2002). Studi in vitro menunjukkan bahwa kurkumin menurunkan kadar $A\beta$ dengan melemahkan pematangan protein precursor amyloid dan menekan ekspresi beta-secretase 1 (BACE1) yang merupakan satu-satunya enzim β -secretase (Bruford 2008). Selain itu, studi in vivo menggunakan model *Drosophila* AD telah menunjukkan bahwa demethoxycurcumin memiliki aktivitas menghambat BACE-1 yang kuat, berkontribusi untuk menyelamatkan cacat morfologis dan perilaku yang disebabkan oleh ekspresi berlebih dari pematangan protein prekursor amyloid dan BACE1 (Schipke 2018). Kurkumin ditemukan menekan transkripsi BACE-1 dengan mengaktifkan jalur Wnt/ β -catenin yang berikatan dengan faktor sel-T4-, menekan gen BACE1 (Choi 2010) Penelitian telah menunjukkan juga bahwa kurkumin dapat melekat pada peptide $A\beta$ dan mencegah agregasi ikatan afinitas tinggi dengan agregat $A\beta$ (Yang 2005).

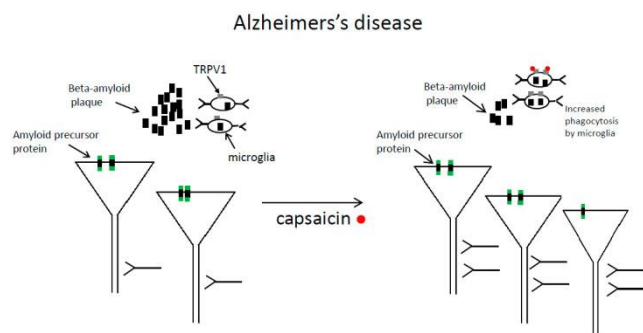
Tanaman teh hijau (*Camellia sinensis*)

Epigallocatechin-gallate (EGCG) adalah polifenol teh hijau yang disarankan memiliki sifat neuroprotektif pada penyakit neurodegeneratif dan telah menyelesaikan uji klinis fase II dan III untuk tahap awal pengobatan penyakit alzheimer (Dong et al. 2019). Dalam berbagai percobaan telah menunjukkan epigallocatechin-3-gallate EGCG dapat mengatur pemrosesan APP dan akibatnya menurunkan deposisi $A\beta$ (Fernandes 2021). Efek anti-neurotoksik EGCG melalui peningkatan kadar sAPP-C yang disekresikan pertama kali ditunjukkan pada sel neuroblastoma SH-SY5Y manusia dan sel PC12. EGCG dapat meningkatkan sAPP- α dan mengurangi pembentukan $A\beta$ intraseluler dalam sel MC65 (Fernandes 2020).

Mekanisme yang mendasari EGCG menunjukkan bahwa senyawa tersebut secara drastis menurunkan tingkat APP panjang dan imatur dengan khelasi besi, menghasilkan penghambatan jalur reseptor estrogen- α (ER- α)/PI3K/Akt dalam sel SWeAPP N2a (Chacko et al. 2010).

Tanaman paprika (*Capsicum annuum*)

Mikroglia merupakan sel kekebalan dari sistem saraf pusat. Fungsi penting sel ini adalah fagositosis plak beta-amiloid pada fase awal penyakit alzheimer (Zotova 2010). Autophagy adalah proses degradasi intraseluler organel dan molekul beracun yang terlibat dalam proses penuaan (Su 2020). Pengobatan kultur mikroglial dengan capsaicin telah dilaporkan mampu menginduksi autophagy dan meningkatkan kapasitas fagositik sel mikroglial. Akibatnya beta-amiloid lebih efisien dikeluarkan dari media kultur: Reseptor TRPV1 yang diekspresikan dalam mikroglia terlibat dalam efek ini (Wang 2022). Telah dibuktikan juga bahwa pemberian capsaicin dapat mengurangi deposisi beta-amiloid dan meningkatkan pembelajaran dan memori pada tikus transgenik dengan penyakit alzheimer (Pasierski dan Szulczyk 2022) (Gambar 2).



Gambar 2. Efek capsaicin pada penyakit Alzheimer (Pasierski 2022)

Tanaman jeruk (*Citrus aurantifolia*)

Tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan yaitu Jeruk (*Citrus*). Ekstrak *Citrus aurantifolia* mengandung senyawa flavonoid yaitu Quercetin, kaempferol, nobiletin, dan apigenin (Loizzo et al. 2012). Tanaman dari genus ini mempengaruhi aktivitas antikolinesterase (Anagnostopoulou et al. 2005). Senyawa ini didapatkan dari minyak atsiri yang diekstraksi dari buah jeruk. Minyak atsiri dari tanaman ini dapat menghambat butyrylcholinesterase (BChE) dan acetylcholinesterase (AChE) (Tundis et al. 2012). Level dari BChE dan AChE menurun pada penderita Alzheimer yang mengakibatkan terganggunya proses neurotransmisi di bagian otak kortikal dan hippocampus sehingga mengakibatkan penurunan daya ingat (Hasselmo dan Giocomo 2006; Loizzo et al. 2008).

Kesimpulan dari penelitian ini yaitu penyakit Alzheimer dapat disebabkan oleh mutasi genetik dan kerusakan pada neuron yang mengganggu jalannya informasi di otak. Kerusakan pada sel glia akan merangsang terjadinya inflamasi menumpuk sehingga terbentuk Neurofibril Tangle (NFT) kelamaan membentuk plak Beta Amyloid. Alzheimer dapat disembuhkan dengan menggunakan senyawa alami tanaman obat yaitu Pegagan, Kunyit, teh hijau, dan Paprika.

Mekanisme penyembuhan Alzheimer *C. asiatica* memperbaiki penyakit saraf dengan mengurangi faktor inflamasi, menyeimbangkan stres oksidatif, memperbaiki ekspresi abnormal protein terkait mitokondria, dan meningkatkan kandungan BDNF. Pengobatan anti-amiloid termasuk penurunan produksi A β , menghambat agregasi A β , dan meningkatkan pembersihan A β merupakan mekanisme Senyawa curcumin untuk mengobati AD. Teh hijau menunjukkan bahwa senyawa tersebut secara drastis menurunkan tingkat APP panjang.

Senyawa Capsaicin pengobatan kultur mikroglial dengan capsaicin menginduksi autophagy dan meningkatkan kapasitas fagositik sel mikroglial. Senyawa Quercetin dimanfaatkan sebagai antioksidan.

Pengetahuan yang tepat mengenai senyawa dalam tanaman obat asli Indonesia serta pemahaman yang tepat mengenai penyebab penyakit Alzheimer dapat memberi kontribusi dalam penguatan kemandirian bahan baku obat di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriza D. 2013. The effect of mercury vapor and the role of green tea extract on brain cells. *J Dent Indones* 20 (2): 39-45. DOI: 10.14693/jdi.v20i2.151. [Indonesian]
- Ahmed T, Gilani AH. 2009. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 91 (4): 554-559. DOI: 10.1016/j.pbb.2008.09.010.
- Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrilo MC, Thies B, Phelps CH. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 (3): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Anagnostopoulou MA, Kefalas P, Kokkalou E, Assimopoulou AN, Papageorgiou VP. 2005. Analysis of antioxidant compounds in sweet orange peel by HPLC-diode array detection/electrospray ionization mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 19 (2): 138-148. DOI: 10.1002/bmc.430.
- Anderson AM, Mitchell MS, Mohan RS. 2000. Isolation of curcumin from turmeric. *J Chem Educ* 77 (3): 359. DOI: 10.1021/ed077p359.
- Ashour AA, Abdel-Aziz AA, Mansour AM, Alpay SN, Huo L, Ozpolat B. 2014. Targeting elongation factor-2 kinase (eEF-2K) induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Apoptosis* 19 (1): 241-258. DOI: 10.1007/s10495-013-0927-2.
- Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. 2011. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther* 3 (1): 1. DOI: 10.1186/alzrt59.
- Beach TG, Kuo YM, Spiegel K, Emmerling MR, Sue LI, Kokjohn K, Roher AE. 2000. The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 308-313. DOI: 10.1093/jnen/59.4.308.
- Behl T, Kaur I, Fratila O, Brata R, Bungau S. 2020. Exploring the potential of therapeutic agents targeted towards mitigating the events associated with amyloid- β cascade in Alzheimer's disease. *Intl J Mol Sci* 21 (20): 7443. DOI: 10.3390/ijms21207443.
- Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, Scuderi C. 2016. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Inflamm Res* 9: 199-208. DOI: 10.2147/JIR.S86958.
- Bruford E, Lush MJ, Wright MW, Sneddon TP, Povey S, Birney E. 2008. The HGNC database in 2008: A resource for the human genome. *Nucleic Acids Res* 36: D445-D448. DOI: 10.1093/nar/gkm881.
- Candra A. 2013. Aktivitas hepatoprotektor temulawak pada ayam yang diinduksi pemberian parasetamol. *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan* 13 (2): 137-143. [Indonesian]
- Cations M, Draper B, Low LF, Radford K, Trollor J, Brodaty H, Sachdev P, Gonski P, Broe GA, Withall A. 2018. Non-genetic risk factors for degenerative and vascular young onset dementia: Results from the INSPIRED and KGOW studies. *J Alzheimers Dis* 62 (4): 1747-1758. DOI: 10.3233/JAD-171027.
- Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. 2010. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med* 5 (1): 13. DOI: 10.1186/1749-8546-5-13.
- Chan SL, Mattson MP. 1999. Caspase and calpain substrates: Roles in synaptic plasticity and cell death. *J Neurosci Res* 58 (1): 167-190.
- Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. 2004. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Curr Sci* 87 (1): 44-53.
- Chen C-L, Tsai W-H, Chen C-J, Pan T-M. 2015. *Centella asiatica* extract protects against amyloid β 1-40-induced neurotoxicity in neuronal cells by activating the antioxidative defence system. *J Tradit Complement Med* 6 (4): 362-369. DOI: 10.1016/j.jtcm.2015.07.002.
- Choi HY, Lim JE, Hong JH. 2010. Curcumin interrupts the interaction between the androgen receptor and Wnt/ β -catenin signaling pathway in LNCaP prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13 (4): 343-349. DOI: 10.1038/pcan.2010.26.
- Christov A, Ottman JT, Grammas P. 2004. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: Implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 26 (5): 540-546. DOI: 10.1179/016164104225016218.

- Clodomiro A, Gareri P, Puccio G, Frangipane F, Lacava R, Castagna A, Manfredi VGL, Colao R, Bruni AC. 2013. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci* 34 (9): 1581-1589. DOI: 10.1007/s10072-013-1290-3.
- Damayanti E, Ma'ruf WF, Wijayanti I. 2014. Efektivitas kunyit (*Curcuma longa* Linn.) sebagai pereduksi formalin pada udang putih (*Penaeus merguensis*) penyimpanan suhu dingin. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan* 3 (1): 98-107. [Indonesian]
- Debjit Bhowmik C, Kumar KS, Chandira M, Jayakar B. 2009. Turmeric: A herbal and traditional medicine. *Arch Appl Sci Res* 1 (2): 86-108.
- Dhanasekaran M, Holcomb LA, Hitt AR, Tharakan B, Porter JW, Young KA, Manyam BV. 2009. *Centella asiatica* extract selectively decreases amyloid β levels in hippocampus of alzheimer's disease animal model. *Phytother Res* 23 (1): 14-19. DOI:10.1002/ptr.2405.
- Dong Y, Li X, Cheng J, Hou L. 2019. Drug development for Alzheimer's disease: Microglia induced neuroinflammation as a target?. *Int J Mol Sci* 20 (3): 558. DOI: 10.3390/ijms20030558.
- Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, Kozubski W. 2016. Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 13: 952-63. DOI: 10.2174/1567205013666160314150501.
- Evani, S. 2019. Edukasi Dan Promosi Kesehatan Alzheimer. Available from: <https://www.alomedika.com/penyakit/neurologi/alzheimer/patofisiologi/>. [Indonesian]
- Fadhilah ZH, Perdana F, Syamsudin RAMR. 2021. Telaah kandungan senyawa katekin dan Epigallocatekin Galat (EGCG) sebagai antioksidan pada berbagai jenis teh. *Jurnal Pharmascience* 8 (1): 31-44. [Indonesian]
- Fernandes L, Cardim-Pires TR, Foguel D, Palhano FL. 2021. Green tea polyphenol epigallocatechin-gallate in amyloid aggregation and neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 15: 718188. DOI: 10.3389/fnins.2021.718188.
- Fernandes L, Messias B, Pereira-Neves A, Azevedo EP, Araújo J, Foguel D. (2020). Green tea polyphenol microparticles based on the oxidative coupling of EGCG inhibit amyloid aggregation/cytotoxicity and serve as a platform for drug delivery. *ACS Biomater Sci Eng* 6: 4414-4423. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00188.
- Fernando WM, Somaratne G, Goozee KG, Williams S, Singh H, Martins RN. 2017. Diabetes and Alzheimer's disease: Can tea phytochemicals play a role in prevention? *J Alzheimers Dis* 59: 481-501. DOI: 10.3233/JAD-161200.
- Firmansyah RSP. 2017. Perbandingan efektivitas sediaan krim ekstrak kunyit 0, 25% dan parutan kunyit terhadap elastisitas kulit (analisis konsentrasi *Curcuma longa* dalam sediaan topikal). [Doctoral dissertation, Tesis]. Universitas Hasanuddin, Makassar. [Indonesian]
- Gemiralda RM, Marlaokta M. 2019. Efek neuroprotektor kunyit pada pasien Alzheimer. *Jurnal Ilmu Keperawatan Jiwa* 2 (3): 171-178. [Indonesian]
- Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen J-Z, Xie X-Q, Altmann K-H, Karsak M, Zimmer A. 2008. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105 (26): 9099-9104. DOI: 10.1073/pnas.0803601105.
- Grimm MOW, Blümel T, Lauer AA, Janitschke D, Stahlmann C, Mett J, Hauptenthal VJ, Miederer A-M, Niemyer BA, Grimm HS, Hartmann T. 2020. The impact of capsaicinoids on APP processing in Alzheimer's disease in SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 10 (1): 9164. DOI: 10.1038/s41598-020-66009-6.
- Gunnarsson LG, Bodin L. 2019. Occupational exposures and neurodegenerative diseases-A systematic literature review and meta-analyses. *Intl J Environ Res Public Health* 16: 337. DOI: 10.3390/ijerph16030337.
- Hasselmo ME, Giocomo LM. 2006. Cholinergic modulation of cortical function. *J Mol Neurosci* 30: 133-136
- Immanuel J. 2021. Strategi kampanye Alzheimer Indonesia# janganmaklumdenganpikun dalam membangun kesadaran akan isu demensia. *Profesi Humas Jurnal Ilmiah Ilmu Hubungan Masyarakat* 6 (1): 67-88. [Indonesian]
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9 (1): 119-128. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
- Johnson DS, Li Y-M, Pettersson M, George-Hyslop PHS. 2016. Structural and chemical biology of presenilin complexes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7 (12): a024067. DOI: 10.1101/cshperspect.a024067.
- Kementerian Kesehatan RI. (2019). Situasi Lanjut Usia (LANSIA) di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. [Indonesian]
- Kennedy RE, Cutter GR, Fowler ME, Schneider LS. 2018. Association of concomitant use of cholinesterase inhibitors or memantine with cognitive decline in Alzheimer clinical trials: A meta-analysis. *JAMA Netw Open* 1 (7): e184080. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4080.
- Khan H, Ullah H, Aschner M, Cheang WS, Akkol EK. 2019. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease. *Biomolecules* 10 (1): 59. DOI: 10.3390/biom10010059.
- Khatri D, Juvekar AR. 2016. Kinetics of inhibition of monoamine oxidase using curcumin and ellagic acid. *Pharmacogn Mag* 12: S116-S120. DOI: 10.4103/0973-1296.182168.
- Krstic D, Knuesel I. 2013. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 9 (1): 25-34. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.236.
- Kumar B, Dwivedi AR, Sarkar B, Gupta SK, Krishnamurthy S, Mantha AK, Parkash J, Kumar V. 2018. 4,6-Diphenylpyrimidine derivatives as dual inhibitors of monoamine oxidase and acetylcholinesterase for the treatment of Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci* 10 (1): 252-265. DOI: 10.1021/acchemneuro.8b00220.
- Kumar MHV, Gupta YK. 2003. Effect of *Centella asiatica* on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30 (5-6): 336-342. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2003.03842.x.
- Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. 2001. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 21 (21): 8370-8377. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-21-08370.2001.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. 2020. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 396 (10248): 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- Loizzo MR, Tundis R, Bonesi M, Menichini F, De Luca D, Colica C, Menichini F. 2012. Evaluation of *Citrus aurantifolia* peel and leaves extracts for their chemical composition, antioxidant and anti-cholinesterase activities. *J Sci Food Agric* 92 (15): 2960-2967. DOI: 10.1002/jsfa.5708.
- Loizzo MR, Tundis R, Menichini F, Menichini F. 2008. Occurring natural products and their derivatives as cholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative disorders: An update. *Curr Med Chem* 15 (12): 1209-1228. DOI: 10.2174/092986708784310422.
- Muliatie YE, Jannah N, Suprapti S. 2021. Pencegahan Demensia/Alzheimer di Desa Prigen, Kecamatan Prigen, Kabupaten Pasuruan. *PKM-CSR* 4: 379-387. [Indonesian]
- Nabavi SF, Daglia M, Moghaddam AH, Habtemariam S, Nabavi SM. 2014. Curcumin and liver disease: From chemistry to medicine. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 13 (1): 62-77. DOI: 10.1111/1541-4337.12047.
- Nagle DG, Ferreira D, Zhou Y-D. 2006. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry* 67 (17): 1849-1855. DOI: 10.1016/j.phytochem.2006.06.020.
- Nguyen NH, Ta QTH, Pham QT. 2020. Anticancer activity of novel plant extracts and compounds from *Adenosma bracteosum* (Bonati) in human lung and liver cancer cells. *Molecules* 25 (12): 2912. DOI: 10.3390/molecules25122912.
- Oda Y, Nakanishi I, Deguchi T. 1992. A complementary DNA for human choline acetyltransferase induces two forms of enzyme with different molecular weights in cultured cells. *Brain Res Mol Brain Res* 16: 287-294. DOI: 10.1016/0169-328x(92)90237-6.
- Onyike CU. 2014. In young men, various risk factors are associated with later development of young-onset dementia. *Evid Based Ment Health* 17 (2): 49. DOI: 10.1136/eb-2013-101627.
- Orhan IE. 2015. Potential of natural products of herbal origin as monoamine oxidase inhibitors. *Curr Pharm Des* 22 (3): 268-276. DOI: 10.2174/1381612822666151112150612.
- Park DC, Reuter-Lorenz P. 2009. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 60: 173-196. DOI: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.
- Park SE, Kim ND, Yoo YH. 2004. Acetylcholinesterase plays a pivotal role in apoptosome formation. *Cancer Res* 64 (8): 2652-2655. DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-0649.
- Park S-Y, Kim DSHL. 2002. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease. *J Nat Prod* 65: 1227-1231. DOI: 10.1021/np010039x.

- Pasierski M, Szulczyk B. 2022. Beneficial effects of capsaicin in disorders of the central nervous system. *Molecules* 27 (8): 2484. DOI: 10.3390/molecules27082484.
- Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. 2016. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology* 56: 235-253. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.004.
- Querfurth HW, LaFerla FM. 2010. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362 (4): 329-344. DOI: 10.1056/NEJMra0909142.
- Rathore P, Dohare P, Varma S, Ray A, Sharma U, Jagannathan NR, Ray M. 2008. Curcuma oil: Reduces early accumulation of oxidative product and is anti-apoptogenic in transient focal ischemia in rat brain. *Neurochem Res* 33 (9): 1672-1682. DOI: 10.1007/s11064-007-9515-6.
- Reisberg B, Franssen EH. 1999. Clinical stages of Alzheimer's disease. An atlas of Alzheimer's disease. The Parthenon Publishing Group, New York, London.
- Ringman JM, Monsell S, Ng DW, Zhou Y, Nguyen A, Coppola G, Van Berlo V, Mendez MF, Tung S, Weintraub S, Mesulam M-M, Bigio EH, Gitelman DR, Fisher-Hubbard AO, Albin RL, Vinters HV. 2016. Neuropathology of autosomal dominant Alzheimer disease in the National Alzheimer Coordinating Center database. *J Neuropathol Exp Neurol* 75 (3): 284-290. DOI: 10.1093/jnen/nlv028.
- Safwan, Yuliani S, Pramono S. 2014. Uji aktivitas spanyak atsiri rimpang kunyit (*Curcuma Longa* Linn) pada tikus sprague dawley model Demensia (kajian penghambat aktivitas asetilkolinesterase). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi* 2 (2): 20-26. [Indonesian]
- Sano M, Tabata M, Suzuki M, Degawa M, Miyase T, Maeda-Yamamoto M. 2001. Simultaneous determination of twelve tea catechins by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analyst* 126 (6): 816-820. DOI: 10.1039/b102541b.
- Schipke CG, De Vos A, Fuentes M, Jacobs D, Vanmechelen E, Peters O. 2018. Neurogranin and BACE1 in CSF as potential biomarkers differentiating depression with cognitive deficits from early Alzheimer's disease: A pilot study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 8 (2): 277-289. DOI: 10.1159/000489847.
- Serrano M, Zapata PJ, Castillo S, Guillén F, Martínez-Romero D, Valero D. 2010. Antioxidant and nutritive constituents during sweet pepper development and ripening are enhanced by nitrophenolate treatments. *Food Chem* 118 (3): 497-503. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.05.006.
- Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA et al. 2020. Turmeric and its major compound curcumin on health: Bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Front Pharmacol* 11: 01021. DOI: 10.3389/fphar.2020.01021.
- Shih JC, Chen K, Ridd MJ. 1999. Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 22: 197-217. DOI: 10.1146/annurev.neuro.22.1.197.
- Shin M, Liu QF, Choi B, Shin C, Lee B, Yuan C, Song YJ, Yun HS, Lee I-S, Koo B-S, Cho KS. 2020. Neuroprotective effects of limonene (+) against A β 42-induced neurotoxicity in a drosophila model of Alzheimer's disease. *Biol Pharm Bull* 43 (3): 409-417. DOI: 10.1248/bpb.b19-00495.
- Silva MVF, de Mello Gomide Loures C, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, das Graças Carvalho M. 2019. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 26 (1): 33. DOI: 10.1186/s12929-019-0524-y.
- Sivaprakasam K. 2006. Towards a unifying hypothesis of Alzheimer's disease: Cholinergic system linked to plaques, tangles and neuroinflammation. *Curr Med Chem* 13: 2179-2188. DOI: 10.2174/09298670677935203.
- Su T, Li X, Yang M, Shao Q, Zhao Y, Ma C, Wang P. 2020. Autophagy: An intracellular degradation pathway regulating plant survival and stress response. *Front Plant Sci* 11: 164. DOI: 10.3389/fpls.2020.00164.
- Suh YH, Checler F. 2002. Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: Molecular pathogenesis and pharmacological application in alzheimer disease. *Pharmacol Rev* 54 (3): 469-525. DOI: 10.1124/pr.54.3.469.
- Sumayah S, Salsabila N. 2017. Obat tradisional: Antara khasiat dan efek sampingnya. *Majalah Farmasetika* 2 (5): 1-4. [Indonesian]
- Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, Kudo M, Gao M, Liu T. 2020. Therapeutic potential of *Centella asiatica* and its triterpenes: A review. *Front Pharmacol* 11: 568032. DOI: 10.3389/fphar.2020.568032.
- Sutinen EM, Pirttilä T, Anderson G, Salminen A, Ojala JO. 2012. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid- β production in human neuron-like cells. *J Neuroinflammation* 9: 199. DOI: 10.1186/1742-2094-9-199.
- Symptoms of dementia. (n.d.) Alzheimer's Disease International. Retrieved 31 January 2023, from <https://www.alzint.org/about/symptoms-of-dementia/>.
- Tesauro M, Bruschi M, Filippini T, D'Alfonso S, Mazzini L, Corrado L, Consonni M, Vinceti M, Fusi P, Urani C. 2020. Metal(loid)s role in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Environmental, epidemiological, and genetic data. *Environ Res* 192: 110292. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110292.
- Thuphairo K, Sornchan P, Suttisansanee U. 2019. Bioactive compounds, antioxidant activity and inhibition of key enzymes relevant to alzheimer's disease from sweet pepper (*Capsicum annuum*) extracts. *Prev Nutr Food Sci* 24 (3): 327-337. DOI: 10.3746/pnf.2019.24.3.327.
- Tipton KF, Boyce S, O'Sullivan J, Davey GP, Healy J. 2004. Monoamine oxidases: Certainties and uncertainties. *Curr Med Chem* 11 (15): 1965-1982. DOI: 10.2174/0929867043364810.
- Tundis R, Loizzo MR, Bonesi M, Menichini F, Mastellone V, Colica C, Menichini F. 2012. Comparative study on the antioxidant capacity and cholinesterase inhibitory activity of *Citrus aurantifolia* Swingle, *C. aurantium* L., and *C. bergamia* Risso and Poit. peel essential oils. *J Food Sci* 77 (1): H40-H46. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2011.02511.x.
- Tycko R. 2016. Molecular structure of aggregated amyloid- β : Insights from solid-state nuclear magnetic resonance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6 (8): a024083. DOI: 10.1101/cshperspect.a024083.
- Urano Y, Takahachi M, Higashiura R, Fujiwara H, Funamoto S, Imai S, Futai E, Okuda M, Sugimoto H, Noguchi. 2020. Curcumin derivative GT863 inhibits Amyloid-beta production via inhibition of protein N-glycosylation. *Cells* 9 (2): 349. DOI: 10.3390/cells9020349.
- Vinceti M, Chiari A, Eichmüller M, Rothman KJ, Filippini T, Malagoli C, Weuve J, Tondelli M, Zamboni G, Nichelli PF, Michalke B. 2017. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther* 9 (1): 100. DOI: 10.1186/s13195-017-0323-1.
- Wang C, Huang W, Lu J, Chen H, Yu Z. 2022. TRPV1-mediated microglial autophagy attenuates Alzheimer's disease-associated pathology and cognitive decline. *Front Pharmacol* 12: 763866. DOI: 10.3389/fphar.2021.763866.
- Wang H, Kulas JA, Wang C, Holtzman DM, Ferris HA, Hansen SB. 2021. Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 118 (33): e2102191118. DOI: 10.1073/pnas.2102191118.
- Wang S, Kong X, Chen Z, Wang G, Zhang J, Wang J. 2022. Role of natural compounds and target enzymes in the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules* 27 (13): 4175. DOI: 10.3390/molecules27134175.
- Wang T, Zhang J, Xu Y. 2020. Epigenetic basis of lead-induced neurological disorders. *Intl J Environ Res Public Health* 17 (13): 4878. DOI: 10.3390/ijerph17134878.
- Wasito H. 2008. Peran Perguruan Tinggi Farmasi Dalam Pengembangan Industri Kecil Obat Tradisional Untuk Pengentasan Kemiskinan. *Wawasan Tri Dharma Majalah Ilmiah Kopertis Wil.IV. No. 8. Th XX Maret*.
- Watts JC, Prusiner SB. 2018. A β prions and pathobiology of Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8 (5): a023507. DOI: 10.1101/cshperspect.a023507.
- Willard LB, Hauss-Wegrzyniak B, Wenk GL. 1999. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience* 88 (1): 193-200. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00216-4.
- Wolfe MS, Guénette SY. 2007. APP at a glance. *J Cell Sci* 120 (Pt 18): 3157-3161. DOI: 10.1242/jcs.03481.
- Wu A-G, Yong Y-Y, Pan Y-R, Zhang L, Wu J-M, Zhang Y, Tang Y, Wei J, Yu L, Law BY-K, Yu C-L, Liu J, Lan C, Xu R-X, Zhou X-G, Qin D-L. 2022. Targeting Nrf2-mediated oxidative stress response in traumatic brain injury: Therapeutic perspectives of phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev* 2022: 1015791. DOI: 10.1155/2022/1015791.
- Wu X, Cai H, Pan L, Cui G, Qin F, Li Y, Cai Z. 2019. Small molecule natural products and Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 19 (3): 187-204. DOI: 10.2174/1568026619666190201153257.
- Yaffe K, Tocco M, Petersen RC, Sigler C, Burns LC, Cornelius C, Khachaturian AS, Irizarry MC, Carrillo MC. 2012. The epidemiology of Alzheimer's disease: Laying the foundation for drug design,

- conduct, and analysis of clinical trials. *Alzheimers Dement* 8 (3): 237-242. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.12.005.
- Yan J, Hu J, Liu A, He L, Li X, Wei H. 2017. Design, synthesis, and evaluation of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and curcumin. *Bioorg Med Chem* 25 (12): 2946-2955. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.048.
- Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubada OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, Chen PP, Kaye R, Glabe CG, Frautschy SA, Cole GM. 2005. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 280 (7): 5892-5901. DOI: 10.1074/jbc.M404751200.
- Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. 2006. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 7 (4): 295-309. DOI: 10.1038/nrn1883.
- Zambrzycka A, Alberghina M, Strosznajder JB. 2002. Effects of aging and amyloid-beta peptides on choline acetyltransferase activity in rat brain. *Neurochem Res* 27: 277-281. DOI: 10.1023/a:1014951010834.
- Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, Holmes C, Boche D. 2010. Inflammation in Alzheimer's disease: Relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimers Res Ther* 2 (1): 1. DOI: 10.1186/alzrt24.