

DISERTASI

Efek Temu Mangga (Curcuma Mangga Val) dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia: Studi invivo Polimorfisme Gen GCLC, APOE, Kadar Plasma: Amiloid β 42, Glutathion dan F2 Isoprostan.

Suatu Penelitian Eksperimental di Panti Werda STW Ria Pembangunan dan Hana, Jakarta' 2018.

Effect of Curcuma Mangga Val (Temu Mangga) in Improving Cognitive Function of Elderly: Study invivo GCLC and APOE Gene Polymorphism, Plasma Level: Amyloid β 42, Glutathione and F2 Isoprostane.

An Experimental Research at the STW Ria Development and Hana Nursing Home, Jakarta '2018.

NOER SAELAN TADJUDIN

P0200313032



**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

DISERTASI

**Efek Temu Mangga (Curcuma Mangga Val) dalam
Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia: Studi invivo
Polimorfisme Gen GCLC, APOE, Kadar Plasma: Amiloid
 β 42, Glutathion dan F2 Isoprostan.**

**Suatu Penelitian Eksperimental di Panti Werda STW Ria Pembangunan dan
Hana, Jakarta' 2018.**

**Effect of Curcuma Mangga Val (Temu Mangga) in Improving
Cognitive Function of Elderly: Study invivo GCLC and
APOE Gene Polymorphism, Plasma Level: Amyloid β 42,
Glutathione and F2 Isoprostane.**

**An Experimental Research at the STW Ria Development and Hana
Nursing Home, Jakarta '2018.**

**NOER SAELAN TADJUDIN
P0200313032**



**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

**Efek Temu Mangga (Curcuma Mangga Val) dalam
Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia: Studi invivo
Polimorfisme Gen GCLC, APOE, Kadar Plasma: Amiloid
 β 42, Glutathion dan F2 Isoprostan.**

**Suatu Penelitian Eksperimental di Panti Werda STW Ria Pembangunan dan
Hana, Jakarta' 2018.**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

NOER SAELAN TADJUDIN

Kepada

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

DISERTASI

Efek Temu Mangga (Curcuma Mangga Val) dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia: Studi invivo Polimorfisme Gen GCLC, APOE, Kadar Plasma: Amiloid β 42, Glutathion dan F2 Isoprostan.
Suatu Penelitian Eksperimental di Panti Werda STW Ria Pembangunan dan Hana, Jakarta' 2018.

Disusun dan diajukan oleh

NOER SAELAN TADJUDIN
Nomor Pokok P0200313032

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 10 Agustus 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,

Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, SpKJ (K)
Promotor

Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

Prof.Dr.dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof.dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K) **Prof.dr. Budu, Ph.D,Sp.M(K), M.Med.Ed**

TIM PENGUJI

Promotor : Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, PhD, SpKJ (K)

Ko-promotor : Prof. Dr.dr. Suryani As'ad, M Sc, SpGK (K)

Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, SpBS, FICS

Anggota : Dr. dr. Nurmiati Amir, SpKJ (K)

Prof. Dr. dr. Elly Wahyudi, Dea

Prof. dr. Muh Nasrum Massi. PhD

Dr. Muh. Tamar, P.Psi

Dr. dr. Sonny T. Lisal. SpKJ

Dr.dr. Ilhamjaya Patellongi, M.kes

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

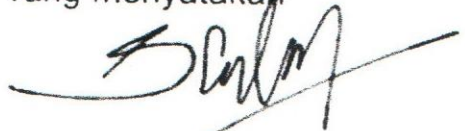
Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Noer Saelan Tadjudin
Nomor mahasiswa : P0200313032
Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Agustus 2018

Yang menyatakan



Noer Saelan Tadjudin

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala kasih yang dilimpahkan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini dengan judul: Efek Temu Mangga (*Curcuma Mangga* Val) dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia: Studi *invivo*: Polimorfisme Gen GCLC, APOE, Kadar Plasma: Amiloid β 42, Glutathion dan F2 Isoprostan.

Disertasi ini untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh Doktor Ilmu Kedokteran (S3), Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.

Penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga penulisan disertasi ini tidak terlepas dari peran aktif dan bantuan dari banyak pihak. Dalam kesempatan ini penulis ucapkan terimakasih kepada Prof Dr. Dwi Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Prof.Dr.dr Idrus Paturusi, SpB, SOT selaku Rektor Universitas Hasanuddin periode 2006–2014, Prof.dr. Budu,Sp.M(K),M.Med selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas hasanuddin, Prof.Dr.dr. Andi Asadul Islam Sp.BS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2014-2018, Dr.dr. Meilani Kumala, MS, SpGK(K) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara dan Prof dr. Mochamad Hatta, PhD, SpMK(K) selaku Ketua Program Studi Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.

Penulis sampaikan Terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, PhD, SpKJ(K) selaku promotor, Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M Sc, SpGK (K) dan Prof.Dr.dr. Andi Asadul Islam, SpBS, FICS selaku Ko-promotor yang telah memberikan bimbingan yang sangat bermanfaat sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Terima kasih dan penghargaan yang tinggi, penulis sampaikan kepada Dr.dr. Nurmiati Amir, SpKJ (K), guru dan sejawat yang sudi meluangkan waktu untuk bertindak selaku penguji luar dari FK Universitas Indonesia. Kepada para tim penguji Prof.dr. Muhammad Nasrum Massi, Phd, Dr.dr. Ilhamjaya Patellongi, M.kes, Prof. Dr. dr. Elly Wahyudi, Dea, Dr. Muh. Tamar, P.Psi dan Dr. dr. Sonny T. Lisal. SpKJ yang senantiasa meluangkan waktu untuk membimbing dan mengoreksi selama

pendidikan penulis.

Kepada ibu Handayani dan seluruh staf Hasanuddin University Medical Research (HUM-RC) yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan pemeriksaan Polimorfisme Genotipe dan ELISA.

Kepada pimpinan dan seluruh staf Panti Wreda Ria Pembangunan dan Hana di Jakarta yang telah memberikan izin dan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Kepada teman-teman di Dekanat dan dosen FK. UNTAR serta kepada semua pihak yang turut memberi dukungan yang tidak bisa disebutkan satu persatu penulis sampaikan terima kasih yang sebesar besarnya.

Kepada kedua orang tua saya ibu Nurhayati Lamingan (Alm) dan bapak Mochtar Tadjudin, istri dr Djulia yang selalu memberikan dukungan dengan penuh kasih, ketabahan, kesabaran dan kedua putri tersayang Anastasia Rika dan Catherine Jessica yang selalu memberi dukungan moril dan menjadi motivasi bagi penulis.

Mudah-mudahan semua jerih payah para guru, pembimbing, penguji, serta sahabat dan keluarga saya tidak akan sia sia.

Akhir kata saya tutup dengan kata-kata renungan yang menarik untuk disimak dari Abraham Lincoln: "Cara terbaik meramalkan masa depan adalah dengan cara menciptakannya".

Makassar, 10 Agustus' 2018

Noer Saelan Tadjudin

ABSTRAK

Noer Saelan Tadjudin. Efek Temu Mangga (*Curcuma Mangga* Val) dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia: Studi *invivo* Polimorfisme Gen GCLC, APOE, Kadar Plasma: Amiloid β 42, Glutathion dan F2 Isoprostan (dibimbing oleh: Andi Jayalangkara Tanra, Suryani As'ad, Andi Asadul Islam).

Objektif: Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga dengan fungsi kognitif Montreal Cognitive Assesment- Indonesian version (MoCA-Ina-Registry MoCA-Ina / stroke registry-INA 2012) pada Lansia.

Metode: Ini adalah studi *double blind randomized controlled pre and post test group design* pada Lansia di Panti Wreda Jakarta.

Hasil: pada 83 partisipan diberikan Kapsul ekstrak Temu Mangga (kelompok TM) dan plasebo (kontrol) selama 30 hari. Dilakukan *Mann Whitney U test* setelah intervensi antara kelompok Temu Mangga (TM) dan kelompok kontrol dengan Moca-Ina, Kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan (F2-IsoPs) dan Amiloid β 42 ($A\beta$ 42) dengan hasil $p > 0.05$. Pada tes Wilcoxon antara antara MoCA-Ina dan $A\beta$ 42 dengan kelompok TM $p < 0.05$ dan Kontrol $p < 0.05$.

Kesimpulan: Efek Temu Mangga terhadap kenaikan fungsi kognitif Lansia belum dapat dibuktikan. Peningkatan MoCA-Ina kemungkinan karena faktor psikologis berupa interaksi subjek penelitian dengan peneliti yang diperlakukan sama pada kelompok TM dan kontrol.

Kata kunci: MoCA-Ina, GSH, F2-IsoPs, $A\beta$ 42, Temu Mangga.

ABSTRACT

Noer Saelan Tadjudin. Effect of Curcuma Mangga Val (Temu Mangga) in Improving Cognitive Function of Elderly: Study invivo GCLC and APOE Gene Polymorphism, Plasma Level: Amyloid β 42, Glutathione and F2 Isoprostane (supervised by: Andi Jayalangkara Tanra, Suryani As'ad, Andi Asadul Islam).

Objective: To determine the relationship between extract Temu Mangga (Curcuma Mangga Val) and cognitive function using Montreal Cognitive Assesment- Indonesian version (MoCA-Ina-Registry MoCA-Ina / stroke registry-INA 2012) in Elderly.

Method: Double blind randomized controlled pre and post test group design study on Elderly participants from Nursing Home in Jakarta.

Result: in 83 participants were given Capsules of Temu Mangga extract (TM group) and placebo (control) for 30 days. Mann Whitney U test was performed after the intervention between the TM and control groups with Moca-Ina, plasma levels: GSH, F2-Isoprostan (F2-IsoPs) and Amy loid β 42 ($A\beta$ 42) with the results of $p > 0.05$. The Wilcoxon test between MoCA-Ina and $A\beta$ 42 with the TM group $p < 0.05$ and Control group $p < 0.05$.

Conclusion: The effect of Temu Mangga on elderly cognitive function increases has not been proven. The increase in MoCA-Ina is likely due to psychological factors in the form of interaction between research subjects and researchers who were treated equally in the TM group and controls.

Keywords: MoCA-Ina, GSH, F2-IsoPs, $A\beta$ 42, Temu Mangga.

DAFTAR ISI

halaman

LEMBAR JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
TIM PROMOTOR DAN TIM PENGUJI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xiii
I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	3
C. Tujuan penelitian umum dan khusus.....	3
D. Manfaat penelitian.....	4
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tinjauan umum tentang lansia.....	5
B. Demensia alzheimer.....	6
C. Polimorfisme Gen APOE.....	13
D. Kurkumin.....	13
E. Stres oksidatif.....	23
F. F2 isoprostan (F2-isoPs).....	25
G. Glutathion (GSH).....	26

III. KERANGKA TEORI, KONSEPTUAL, HIPOTESIS DAN VARIABEL	
PENELITIAN.....	29
A. Kerangka Teori.....	29
B. Kerangka Konsep.....	30
C. Hipotesis.....	31
IV. METODE PENELITIAN.....	32
A. Desain penelitian.....	32
B. Tempat dan waktu	32
C. Populasi dan sampel	32
D. Besar sampel	32
E. Kriteria inklusi-eksklusi.....	33
F. Definisi operasional	34
G. Cara kerja penelitian dan pengumpulan data	36
H. Instrumen penelitian.....	36
I. Analisis data	37
J. Kontrol kualitas	37
K. Pertimbangan etik	37
L. Keterbatasan penelitian	37
M. Alur penelitian.....	38
V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	39
A. Hasil penelitian.....	39
B. Pembahasan	43
VI. PENUTUP.....	45
A. Kesimpulan.....	45
B. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. <i>Alzheimer association</i> persentase kematian antara 2000-2010 Modifikasi data dari <i>The National Center for Health Statistics, USA</i>	9
Tabel 2. Modifikasi perkiraan resiko AD terhadap umur dan sex Framingham study (data Seshadri et al)	10
Tabel 3. Tabel penghasilan penduduk dari Harrison ed 18.....	11
Tabel 4. Modifikasi Mekanisme kerja Kurkumin pada DA	25
Hasil penelitian:	
Tabel 1. Karakteristik sampel pada kedua Kelompok.....	43
Tabel 2. Perbandingan nilai MoCA-Ina, kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan dan A β 42 sebelum intervensi pada kedua kelompok.....	44
Tabel 3. Perbandingan nilai MoCA-Ina, kadar plasma: GSH, F2 Isoprostan dan A β 42 sesudah intervensi pada kedua kelompok.....	44
Tabel 4. Peningkatan Moca-Ina pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo.....	45
Tabel 5. Peningkatan kadar enzim GSH pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo.....	45
Tabel 6. Penurunan F2-Isoprostan pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo.....	46
Tabel 7. Penurunan kadar A β 42 pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo.....	46
Tabel 8. Korelasi parsial perubahan kadar GSH, F2-Isoprostan, A β 42 dan perubahan MoCA-Ina.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Temu Mangga.....	20
Gambar 2. Temu Lawak.....	21
Gambar 3. Skema 1: <i>Oxidative defence pathway - Glutathione</i> <i>Synthesis</i>	31

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

DA	Demensia Alzheimer
BPSD	<i>Behaviour and Psychological of Dementia</i>
APOE	Apolipoprotein E
GCLC	<i>Glutamate Cysteine-Ligase C</i>
APP	<i>Amyloid precursor protein</i>
A β 42	Amiloid β 42
GST	Glutathion-S-transferase
GSH	Glutathion
GS	Glutamin sintetase
F2-IsoPs	F2 isoprostan
CSF	<i>Cerebro spinal fluid</i>
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
MoCA-Ina	<i>Montreal Cognitive Assesment- versi Indonesian</i>
CNP	2'3'- siklik Nukleotida 3'-fosfohidrolase)
COX-2	Siklooksigenase
MDA	Malondialdehyde
CAA	<i>Cerebral amyloid angiopathy</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dunia kesehatan dewasa ini semakin membuka diri terhadap berbagai bentuk terapi dan salah satu yang banyak ditemui adalah terapi Herbal. Indonesia kaya akan berbagai ragam tanaman, sehingga terapi herbal yang relatif lebih terjangkau menjadi alternatif pilihan. Terapi herbal dapat menjadi pilihan terutama untuk penyakit-penyakit degeneratif pada Lansia (lanjut usia) yang semakin meningkat dan sampai saat ini terapi yang ada belum memberikan hasil yang memuaskan.

Penduduk Lansia telah meningkat secara global termasuk di Indonesia, menurut **undang-undang nomor 13 tahun 1998** yang dimaksud dengan Lansia adalah penduduk yang telah mencapai usia 60 tahun keatas. Pemerintah telah menaruh perhatian dan mengantisipasi peningkatan populasi Lansia dengan membentuk Komisi Nasional Lanjut Usia berdasarkan Keputusan Presiden no: 52 tahun 2004. (1)

Menurut laporan *United Nations Population Division, World Population Ageing 2009*, Jumlah penduduk Lansia di dunia pada tahun 2009 mencapai 737 juta jiwa (11%) dan tahun 2050 akan mencapai 2008 juta jiwa (22%). Badan kesehatan dunia (WHO) telah memperingatkan bahwa jumlah penduduk Lansia akan menjadi masalah dikemudian hari.

Di Indonesia Jumlah penduduk Lansia pada tahun 2009 mencapai 20,2 juta jiwa (9%) dan tahun 2050 akan mencapai 71,6 juta jiwa (25%) seperempat dari total penduduk Indonesia adalah Lansia. (2)

Di Jepang: Menurut badan pusat statistik Jepang, jumlah penduduk Lansia tahun 2012 sudah mencapai 41,039 juta (32,18%), keadaan ini jauh melampaui rata-rata dunia dimana tahun 2050 baru akan mencapai 2008 juta jiwa (22%). (3)

Peningkatan penduduk Lansia berdampak pada bidang kesehatan berupa peningkatan penyakit-penyakit degeneratif, salah satunya berupa gangguan fungsi kognitif berupa penurunan daya ingat yang dikenal sebagai Demensia, salah satu tipe dikenal sebagai Demensia Alzheimer (DA). DA sering disertai dengan perubahan perilaku yang dikenal sebagai *Behaviour and Psychological of Dementia* (BPSD). Penurunan daya ingat dan gangguan perilaku seperti halusinasi dan waham, akan menimbulkan kesalah pahaman dalam keluarga. Pengetahuan keluarga dan tenaga medis yang kurang tentang penyakit ini dapat berakibat terganggunya hubungan dalam keluarga tersebut, dimana keadaan ini cukup sering ditemukan dalam praktek sehari-hari. Pengobatan hingga kini belum memuaskan dan mahal, sehingga penting untuk segera mencari alternatif terapi yang efektif dan tidak terlalu mahal untuk mengatasi peningkatan kasus DA dan BPSD ini.

Saat ini sangat diperlukan terobosan untuk dapat mengobati kasus demensia dengan hasil memuaskan dan kurkumin yang berasal dari tanaman kunyit dapat menjadi alternatif terapi yang menjanjikan. Di Indonesia terutama di Jawa kunyit dalam bentuk minuman jamu telah digunakan sebagai minuman penambah kesehatan. Khasiat kurkumin diketahui sebagai anti inflamasi, anti oksidan kuat dan mengurangi plak-plak β amiloid di otak, dengan kemampuan seperti ini diharapkan kurkumin dapat menjadi alternatif yang sangat menjanjikan untuk mengobati DA. (4-6)

Di Indonesia banyak ditemukan temu-temuan selain kunyit dan salah satunya adalah Temu Mangga (*Curcuma Mangga* Val) yang masih belum banyak dilakukan penelitian. Manfaat Temu Mangga dalam

mencengah penurunan fungsi kognitif pada Lansia masih kontroversial, sehingga diperlukan penelitian lanjutan. Penelitian ini akan dilakukan di Panti Wreda: STW Ria Pembangunan dan Hana, Jakarta. Keterbaruan penelitian ini untuk melihat hubungan polimorfisme gen APOE dan GCLC dengan fungsi kognitif (kuesioner MoCA-Ina, sumber stroke registri-INA 2012), kadar plasma: Amiloid β 42, Glutathion (GSH) dan F2 isoprostan (F2-IsoPs), sebelum dan sesudah pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga pada Lansia.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan-pertanyaan penelitian sebagai berikut:

B.1 Pertanyaan Penelitian

1. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat meningkatkan fungsi kognitif Lansia (MoCA-Ina) ?
2. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat menurunkan F2-IsoPS plasma pada Lansia?
3. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat meningkatkan GSH plasma pada Lansia?
4. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat menurunkan kadar amiloid β 42 plasma pada Lansia?

C. Tujuan Penelitian Umum dan Khusus

C.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek kapsul ekstrak Temu Mangga dalam meningkatkan fungsi kognitif Lansia.

C.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai MoCA-Ina pada Lansia yang mendapat kapsul ekstrak Temu Mangga dan plasebo.
2. Mengetahui kadar plasma F2-IsoPs plasma pada Lansia yang mendapat kapsul ekstrak Temu Mangga dan plasebo.
3. Mengetahui kadar plasma GSH plasma pada Lansia yang mendapat kapsul ekstrak Temu Mangga dan plasebo.
4. Mengetahui kadar plasma Amiloid β 42 plasma pada Lansia yang mendapat kapsul ekstrak Temu Mangga dan plasebo.

D. Manfaat Penelitian

D.1 Manfaat bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat lebih memperjelas/membuktikan manfaat ekstrak Temu Mangga untuk mencegah atau mengurangi terjadinya penurunan fungsi kognitif pada Lansia.

D.2 Manfaat Aplikasi

Hasil penelitian dapat diterapkan sebagai alternatif terapi atau terapi tambahan untuk pencegahan dan mengurangi progresivitas penurunan fungsi kognitif pada Lansia, sehingga berguna bagi umat manusia.

D.3 Manfaat untuk penelitian

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian lanjutan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Lansia

Lansia atau lanjut usia adalah istilah baku bagi individu yang mencapai usia 60 tahun atau lebih. Menurut WHO (organisasi kesehatan dunia) batasan-batasan lanjut usia dibagi menjadi 4 :

1. Usia pertengahan/middle age usia: 45-59 tahun.
 2. Usia lanjut/elderly usia: 60-74 tahun.
 3. Usia lanjut tua/old usia: 75-90 tahun.
 4. Usia lanjut sangat tua/very old usia: diatas 90 tahun.
- (7)

Usia tua merupakan suatu proses dimana setiap individu akan mengalaminya, proses penuaan akan menyebabkan datangnya keterbatasan maupun penyakit (multipatologi). Keadaan ini menyebabkan para Lansia menjadi tidak produktif, apalagi bila disertai gangguan fungsi mental. Gangguan mental berupa penurunan daya ingat umumnya dikenal sebagai Demensia, sering menyebabkan Lansia yang sehat secara fisik menjadi tidak mandiri dan sangat bergantung dengan orang-orang disekitarnya.

Peningkatan penduduk Lansia di Indonesia tampak melebihi rata-rata di dunia sehingga perlu diantisipasi penyakit yang akan muncul terutama penyakit degeneratif yang akan sangat meningkat. Penyakit demensia sering dikaitkan dengan Lansia dan yang paling sering adalah tipe Demensia Alzheimer (DA) mencapai 60-80 % kasus demensia. Kelainan pada otak penderita DA ternyata sudah dimulai sejak 20 tahun sebelum gejala awal muncul.(8)

Kasus DA akan semakin meningkat sejalan dengan pertumbuhan Lansia di Indonesia yang mencapai 414% dalam kurun waktu 1990-2020 dan akan mencapai 28,8 juta orang pada tahun 2020 (WHO). (1, 9) Pada tahun 2050 diprediksi oleh WHO penduduk Lansia Indonesia akan mencapai 71,6 juta jiwa (25%), dimana rata-rata dunia hanya 22 %. (2)

DA disebabkan berbagai faktor diantaranya adalah: umur, riwayat keluarga menderita DA, mutasi genetik dan penyakit jantung. Faktor resiko utama adalah umur dan penderita DA umumnya akan meninggal dalam waktu 3-9 tahun setelah didiagnosis. (10) Plak-plak amiloid β merupakan ciri khas kelainan patologis pada DA yang bertanggung jawab pada 90% terjadinya demensia. (11)

B. Demensia Alzheimer (DA)

B.1 Epidemiologi (8)

DA pertama kali ditemukan lebih 100 tahun lalu oleh Alois Alzheimer seorang dokter Jerman, tapi pengobatannya dimulai sejak 30 tahun terakhir. Sampai saat ini belum diketahui penyebab pasti perubahan biologis yang menyebabkan DA. Negara Amerika Serikat dengan data kependudukan yang lengkap diperkirakan saat ini terdapat 5,2 juta penderita DA. Sekitar 5 juta diantaranya menderita DA berusia ≥ 65 tahun dan sekitar 200.000 orang berusia < 65 tahun yang mencerminkan bahwa DA juga terjadi pada usia yang lebih muda. Pertambahan penderita DA di Amerika Serikat sekitar 9 juta / tahun yang diakibatkan terjadinya ledakan jumlah kelahiran pada pertengahan abad ini. Hari ini setiap 67 detik terjadi pertambahan penderita DA dan pada tahun 2050 diperkirakan meningkat menjadi setiap 33 detik akan bertambah 1 penduduk DA baru. Pada tahun 2010 dilaporkan terdapat kematian karena DA sebanyak 83.494

orang, sehingga DA menduduki peringkat ke 6 penyebab kematian di Amerika Serikat. Di Amerika Serikat perempuan lebih banyak menderita DA, hampir mencapai 2 kalinya. Sejak tahun 2000–2010 terjadi penurunan proporsi kematian akibat penyakit jantung (16%) stroke (23%) dan kanker prostat (8%) sedangkan proporsi pada DA meningkat 68%.

Tabel 1
Alzheimer association persentase kematian antara 2000-2010
Modifikasi data dari *The National Center for Health Statistics, USA*.

Penyebab Kematian /tahun 2000-2010	Persentase kematian
Kanker payudara	- 2 %
Kanker Prostat	- 8 %
Penyakit Jantung	- 16 %
Stroke	- 23 %
HIV	- 42 %
Alzheimer's Disease	+ 68 %

Tabel 1.

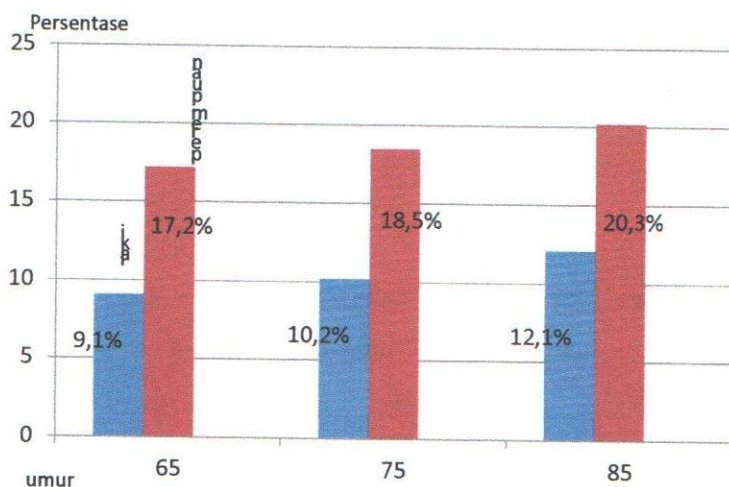
WHO penyakit demensia telah menjadi beban dunia (survey pada 17 negara). Prevalens demensia pada umur 60-69 tahun sekitar 1% dan meningkat menjadi 39% saat usia 90-95 tahun. Beban keuangan negara dengan meningkatnya penyakit demensia sangat besar, saat ini saja Amerika menghabiskan sekitar *US 172 billion in the United States, an annual cost that is predicted to increase to a trillion dollars by 2050 (Alzheimer's Association, "2010).*

Perbedaan gender pada demensia ditemukan pada penelitian *Sexual differences in incidence the Aging, Demographics, and*

Memory Study didapatkan bahwa perempuan sama resiko dengan laki-laki, tetapi ada penelitian lain yang menemukan bahwa perempuan lebih beresiko. *life expectancy* perempuan memang lebih lama dibandingkan laki-laki. Payami dkk menemukan bahwa perempuan dengan APOE E4 allele heterozigot yang positif mempunyai resiko 2 kali lipat menderita demensia Alzheimer.

Faktor Ras mempengaruhi kejadian Alzheimer disease

Tabel 2
Modifikasi perkiraan resiko AD terhadap umur dan sex
Framingham study (data Seshadri et al.)

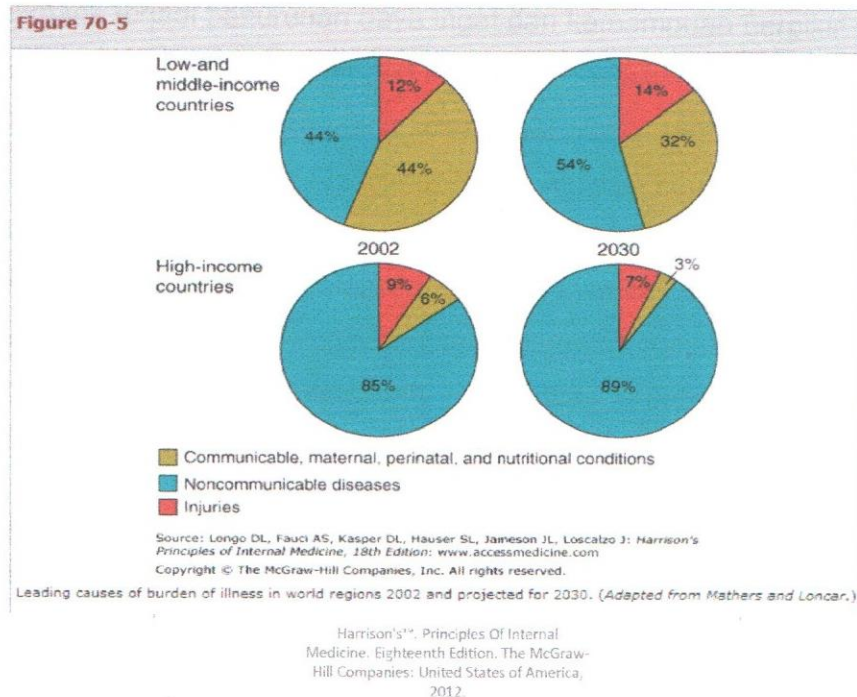


Alzheimer's association

keturunan Amerika-Afrika lebih banyak 2 kali dibandingkan warga kulit putih pada usia ≥ 71 tahun. Perbandingan individu berusia ≥ 65 tahun di Amerika yang menderita Alzheimer disease adalah: Warga kulit putih 7,8%, keturunan Afrika 18,8% dan Hispanik 20,8%.

Faktor ekonomi sangat berperan dalam terjadinya penyakit, negara dengan pendapatan tinggi/negara maju cenderung penduduknya menderita penyakit-penyakit non infeksi.

Tabel 3



Jiwa atau proses mental merupakan cara bagaimana seseorang berpikir, berperasaan dan berperilaku. Segala sesuatu yang mengganggu otak dapat menyebabkan gangguan fungsi mental termasuk proses penuaan/degeneratif.

Gangguan fungsi mental pada Lansia umumnya berupa: lupa hal-hal yang baru terjadi, sulit tidur, mudah curiga, halusinasi dan masih banyak lagi. Keadaan ini menyebabkan distress (rasa tidak nyaman) dan disfungsi pada Lansia serta orang-orang di sekeliling akan sangat terganggu.

B.2 Demensia

Demensia adalah suatu istilah untuk penyakit atau kondisi dimana terjadi penurunan daya ingat dan kemampuan berpikir yang berakibat penurunan performa dalam melakukan kegiatan sehari-hari. Salah satu jenis Demensia yang sering terjadi adalah tipe Demensia Alzheimer (DA). Aktivasi neuron di otak segera memicu terjadinya sekresi amiloid β ($A\beta$) di sinap, suatu proses normal pelepasan neurotransmitter dari vesikel yang dalam kadar fisiologis berfungsi meredam transmisi yang berlebihan dan mencegah aktivitas neuron yang berlebihan.(10, 12)

DA sering disertai gangguan psikiatri lain yang dikenal sebagai BPSD (*behaviour and psychological symptom of dementia*) misalnya: halusinasi, waham terutama curiga, teriak-teriak di malam hari, memaksa bila menginginkan sesuatu, bicara sering diulang-ulang, wandering, melekat dengan caregiver atau orang yang disukainya dll. BPSD ini sangat mengganggu pasien dan merepotkan orang-orang disekitarnya. Semua ini terjadi akibat penumpukan plak-plak amiloid β_{42} yang mengenai hipokampus.(13)

Perubahan pada otak DA

Otak manusia dewasa yang sehat mempunyai berat sekitar 1,36 kg yang terdiri dari 100 milyar neuron dengan 100 triliun sinapsis dan 400 milyar pembuluh darah kapiler. Pada DA tipe berat terdapat atrofi otak yang difus dan ukuran berat otak berkurang hingga 20% atau lebih.(14) Suplai darah normal ke otak saat istirahat mencapai 13% dari *Resting Cardiac Output*, sehingga pada Lansia sangat rentan bila aliran darah otaknya terganggu.(15) Konsumsi Oksigen tubuh sebanyak 2% akan dirubah menjadi ROS, sehingga otak dengan suplai

darah yang sangat besar menjadi organ yang banyak terbentuk ROS dan lipid peroksidasi.(16, 17) Setiap lesi pada otak dapat mengganggu fungsi otak seperti: daya ingat, daya pikir, sensasi, emosi, bergerak (*movement*) dan ketrampilan (*skills*). Pada DA telah diketahui secara luas terjadinya gangguan fungsi neuron dan sinap akibat penumpukan plak-plak A β 42 dan akumulasi protein Tau di otak, sehingga mengganggu komunikasi antar sel dan berkontribusi atas kematian sel-sel neuron.

Terapi dengan obat-obat yang ada saat ini belum ada yang memuaskan/jauh dari harapan dan umumnya hanya efektif beberapa bulan sampai beberapa tahun.

Plak-plak β amiloid (A β).

Amiloid β merupakan derivat dari APP (*Amyloid precursor protein*), hasil metabolisme normal yang terdiri dari 36-40 asam amino. Hasil metabolisme normal APP adalah monomer A β 40, tetapi bila terdapat mutasi gen akan memicu jalur *amyloidogenesis* maka akan terbentuk plak-plak A β terutama A β 42 yang toksik dan dapat merusak sel neuron.(10)

Penumpukkan plak-plak amiloid β yang menyebabkan kerusakan dan kematian sel-sel neuron otak karena terjadinya proses inflamasi. Reaksi inflamasi, *reactive oxygen spesific (ROS)*, dan metabolisme amiloid merupakan respon tubuh normal diawal pertumbuhan manusia dengan melindungi tubuh dari penyusup yang tidak dikehendaki.

Otak merupakan organ yang banyak mempunyai kolateral pembuluh darah. Kerusakan pembuluh darah otak yang diakibatkan proses penuaan, akan diikuti proses inflamasi pada parenkim otak yang berakibat terjadinya penggumpalan protein. Proses inflamasi dan oksidasi akibat kerusakan

pembuluh darah otak selama proses penuaan akan berkelanjutan seperti lingkaran setan. Pada Lansia semua proses yang berkelanjutan ini dapat berakibat sebaliknya dan menyebabkan kerusakan yang luas. Ini sesuai dengan postulat William bahwa *gene* yang sama meningkatkan kebugaran tubuh tetapi pada Lansia (*later life*) berakibat sebaliknya.(18)

Proses inflamasi ini menimbulkan terjadinya reaksi oksidatif yang menimbulkan kerusakan pada *small blood vessels*, yang berakibat terjadinya iskemia, stres oksidatif dan kekacauan metabolisme amiloid sehingga terbentuknya plak-plak amiloid β di jaringan otak. Diantara beberapa hipotesa stres-oksidatif dipercaya berperan penting dalam patogenesis DA.(18-20)

Nunzio Pomara, M.D *et al* dalam penelitiannya pada Lansia dengan depresi mayor ditemukan penurunan kadar $A\beta_{42}$ di CSF (*Cerebro spinal fluid*) yang menandakan terjadinya penumpukan plak-plak $A\beta$ di otak, sedangkan kadar F_2 isoprostano meningkat. Keadaan ini membuktikan plak-plak $A\beta$ di otak menyebabkan terjadi peningkatan stres-oksidatif.(21, 22)

Diagnosa DA menurut DSM 5, untuk *major neurocognitive disorder*, didapatkan gejala penurunan fungsi kognitif yang signifikan dan progresif bertahap berupa: penurunan daya ingat, berbahasa atau belajar dan keadaan ini menyebabkan disfungsi pada kegiatan sehari-hari. Pada derajat *mild cognitive disorder* gejala-gejala diatas tidak menyebabkan disfungsi pada kegiatan sehari-hari (masih dapat membayar tagihan dan mengatur obat-obatan sendiri).(8) Salah satu kriteria pada DSM 5 untuk diagnosis *probable* DA, terdapat bukti yang jelas adanya mutasi genetik dari riwayat keluarga atau dilakukan tes genetik.(23)

C. Polimorfisme APOE

Polimorfisme gen APOE terletak pada kromosom 19 dengan 3 alels: E2, E3, E4 dan 6 variasi genotipe: E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4 dan E4/E4.(24, 25) APOE alel E4 dikaitkan dengan peningkatan terjadinya resiko DA,(26-28) sedangkan APOE alel E2 dikaitkan sebagai faktor protektif.(29, 30) APOE genotipe tidak hanya meningkatkan resiko DA, tetapi mempengaruhi gejala kognitif dan bentuk neuroanatomi pada penyakit tersebut. Faktor genetik ini menguat pada populasi Eropa(31) dan melemah pada ras Afrika, Amerika dan Hispanik.(29, 32) Pada penelitian akhir-akhir ini didapatkan efek Polimorfisme gen APOE E4 pada fungsi kognitif bergantung pada usia dan tingkat pendidikan.(33) Pada salah satu penelitian pada tikus APOE E4 ditemukan memicu terjadinya *cerebral amyloid angiopathy* (CAA) dengan meningkatkan perubahan rasio A β 40 ke A β 42 di otak sehingga menyebabkan akumulasi A β dari parenkim otak ke pembuluh darah.(34, 35) Individu yang memiliki satu atau dua alel APOE E4 akan menyebabkan peningkatan risiko *late onset* DA sekitar 3-12 kali.(36)

D. Kurkumin

Kebangkitan penggunaan terapi herbal karena persepsi masyarakat bahwa obat herbal lebih sedikit efek samping dibandingkan obat sintetik.

Kunyit (*Curcuma longa*) dan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) merupakan 2 jenis tumbuhan obat dari *family Zingiberaceae* yang banyak tumbuh di Indonesia. Kunyit dan Temulawak memiliki potensi sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi. Komponen aktif yang berfungsi sebagai anti-oksidan pada kunyit adalah kurkuminoid. Komponen ini juga terdapat pada beberapa jenis Temu-Temuan lain seperti Temu Mangga (*Curcuma Mangga* Val), 50% – 70%

komponen kurkuminoid merupakan kurkumin. Ekstrak Temu Mangga mengandung kurkuminoid yang terdiri dari : kurkumin, demethoxykurkumin dan bis-demethoxykurkumin, diketahui sebagai anti oksidan yang poten sehingga dapat menghambat proses oksidasi (Pujimulyani dan Sutardi, 2003).(37, 38) Baru-baru ini, bukti memperlihatkan bahwa kurkumin memiliki aktivitas anti-inflamasi dan anti-kanker sehingga berpotensi untuk mencegah dan mengobati penyakit. Kurkumin memiliki aksi anti-virus dan anti-jamur. Berbagai studi memperlihatkan bahwa kurkumin tidak beracun pada manusia.(39, 40)

D.1 Temu Mangga (*Curcuma Mangga val*)

Temu Mangga merupakan salah satu jenis Temu yang tumbuh di Indonesia, dikenal juga sebagai kunir putih, tanaman ini termasuk suku Zingiberaceae. Temu Mangga dan kunyit (*curcuma longa*) paling sering digunakan sebagai campuran makanan, suplemen dan untuk ramuan obat tradisional (Kurap, 1979).(41) Rizome Temu Mangga telah digunakan secara luas sebagai salad dalam makanan terutama di Jawa tanpa efek yang tidak menyenangkan, sehingga dapat disimpulkan bahwa tanaman ini aman untuk dikonsumsi.(42)

Temu Mangga juga digunakan terutama untuk obat gangguan pencernaan seperti mual, kembung, sakit perut dan diare. Efek anti diare ini telah dibuktikan pada penelitian Budi Nuratmi dkk, dengan dosis manusia untuk Temu Mangga 10 gr rimpang basah. Temu Mangga dapat dikonsumsi dengan diiris, dikeringkan dan direbus. Rimpang Temu Mangga dapat dibeli dipedagang bahan jamu misalnya di Pasar Senen. Kandungan kimia Temu Mangga terdiri dari: saponin, flavonoid dan polifenol.(41)

Tidak seperti *Curcuma longa* dan *Curcuma zeodaria* yang telah banyak diteliti, kandungan kimia dan bioaktivitas Temu Mangga belum banyak diketahui.(43)

Efek kemoprevensi yaitu senyawa yang berperan dalam pencegahan kanker semakin berkembang dan Temu Mangga diharapkan dapat berperan lebih luas.

Penelitian yang dilakukan Watterberg pada tahun 1978 menemukan bahwa butil hidroksi anisol (BHA) suatu senyawa aditif yang bersifat antioksidan mampu menginduksi aktivitas glutathion-S-transferase (GST), yaitu suatu enzim yang berperan dalam proses detoksifikasi senyawa-senyawa asing di dalam tubuh.(43)

Lestariana dkk. (2000) telah melakukan penelitian pada *Curcuma Mangga* Val yang menunjukkan bahwa cairan hasil perasan rimpang mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap limfoblastoid yang diturunkan dari sel limfosit penderita kanker tetapi tidak sitotoksik terhadap sel limfosit orang sehat. Sifat sitotoksik tersebut diduga karena aktivitas antioksidan. Penemuan ini semakin meyakinkan bahwa tanaman herbal Temu Mangga tidak merusak sel normal pada pasien kanker tersebut.(37) Penelitian Dwiwati dkk (2010) membuktikan komponen Fenolik Temu Mangga yang tahan suhu tinggi mempunyai aktivitas **anti oksidan yang kuat** terutama bila dilakukan *blanching*, ini sesuai dengan penemuan Caillet dkk (2006) bahwa senyawa fenolik mempunyai aktivitas anti oksidan yang kuat.(37)

Aktivitas kemoprevensi Temu Mangga dengan menginduksi GST (glutathion-S-transferase) dan menekan proses stres oksidatif. GST merupakan enzim yang melakukan detoksifikasi senyawa-senyawa asing dalam tubuh. GST juga

berperan membantu Glutathion (GSH) dalam mengkonjugasikan molekul elektrofilik. Fungsi lain Glutathion juga dapat berperan sebagai agen pereduksi dan penangkap radikal bebas. Senyawa fenolik pada Temu Mangga menginduksi GST sehingga mencegah terjadinya oksidasi GSH atau mereduksi kembali GSSG (Glutathion disulfida) menjadi GSH.(43)

Pada penelitian anti oksidan Temu Mangga oleh A.Tedjo dari Departemen Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, didapatkan efek anti oksidan senyawa fenolik yang tinggi pada ekstrak etanol Temu Mangga. Senyawa kurkumin dan fenolik lain dari Temu Mangga dapat meningkatkan aktivitas GST sebesar 47% dibandingkan dengan butil hidroksi toluena (BHT) yang hanya meningkat 15%. Dari penelitian tersebut juga diketahui bahwa kurkumin mampu menangkap radikal bebas berupa anion hidroksil dan anion superoksida yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid.(43) Efek anti oksidan yang kuat dari Temu Mangga diharapkan dapat mengurangi radikal bebas tubuh, bila proses ini terjadi di otak maka diharapkan dapat mengurangi kerusakan otak yang pada akhirnya dapat memperbaiki fungsi kognitif Lansia.

Pemerintah telah mengeluarkan formularium obat herbal sebagai panduan dalam menggunakan obat-obat tersebut melalui Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 6 tahun 2016 tentang formularium obat herbal asli Indonesia. (44) Salah satu adalah Temu Mangga yang mengandung:

1. Kandungan kimia: Kurkumin, minyak atsiri, saponin dan polifenol
Minyak atsiri, saponin, polifenol, labdan diterpen glukosida, kurkumanggosida, labda-8(17),12-dien-15,16-dial, kalkaratarin A, zerumin B, skopoletin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6- heptatrien-3-on, kurkumin, dan asam p-hidroksisinamat.

2. Efek Samping Belum diketahui k. Interaksi Belum diketahui.
Dosis 3 x 2 kapsul (250 mg ekstrak)/hari.
- Rimpang dan daun *Curcuma mangga* mengandung saponin dan flavonoid, disamping itu daunnya juga mengandung polifenol (Hutapea, 1993). Temu mangga juga mengandung senyawa antioksidan alamiah, yaitu kurkuminoid (Sudewo, 2004). Minyak atsiri, tanin, amilum, gula dan dammar (Darwis, dkk., 1991). Minyak Atsiri Temu Mangga adalah golongan monoterpen hidrokarbon terdiri dari 4 komponen utama yang teridentifikasi sebagai mirsen (78,6%), β -osimen (5,1%), β -pinen (3,7%), dan α -pinen (2,9%) (Wong, dkk., 1999), dan senyawa yang memberikan aroma seperti mangga adalah δ -3-karen dan (Z)- β -osimen (Hernani dan Suhirman, 2001).
 - Aktivitas antioksidan dari senyawa kurkuminoid (kurkumin, demetoksi kurkumin dan bisdemethoxy kurkumin) adalah 20, 9 dan 8 kali lebih tinggi dari α -tokoferol (Toda et al., 1985).
 - Temu mangga memiliki tujuh senyawa aktif yang bersifat sitotoksik, yaitu: (E)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial,(E)-15,16-bisnor-labda-8(17),11-dien-13-on, zerumin A, β -sitosterol, kurkumin, demetoksikurkumin and bis-demethoxy kurkumin (Malek, dkk., 2011).



Gambar 1 Temu Mangga

D.2 TEMULAWAK

Curcuma Xanthorriza Roxb (Temulawak) adalah tanaman obat, yang secara alami tumbuh dengan baik di lahan yang teduh dan terlindung dari sinar matahari, dengan suhu optimum 19-30°C. Menurut penelitian di Wonogiri, kadar kurkuminoid pada Temulawak dengan menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) adalah 20,04 mg/g dan kunyit 74,57 mg/g. Kadar kurkuminoid kunyit lebih tinggi karena mengandung 4 senyawa, yakni kurkumin, desmethoxykurkumin, bis-desmethoxykurkumin dan cyclokurkumin, sedangkan pada Temulawak hanya dijumpai 2 senyawa, yakni kurkumin dan desmethoxykurkumin. (39)



Gambar 2 Temulawak

Kunyit telah digunakan selama 4.000 tahun untuk mengobati berbagai kondisi. Studi menunjukkan bahwa kunyit dapat membantu melawan infeksi dan beberapa jenis kanker, mengurangi peradangan, dan mengobati masalah pencernaan, dan akhir-akhir ini telah mendapat perhatian banyak pers.

Kunyit termasuk polyphenolic compound (45) telah digunakan di kedua pengobatan Ayurvedic dan Cina sebagai anti-inflamasi, untuk mengobati pencernaan dan masalah hati, penyakit kulit, dan luka. Kurkumin juga merupakan anti-oksidan kuat. Anti-oksidan melindungi molekul dalam tubuh dari radikal bebas, yang merusak membran sel, merusak DNA, dan bahkan menyebabkan kematian sel.

Akhir-akhir ini banyak penelitian yang mengkaitkan **kurkumin** dengan DA karena dapat mencengah dan mengurangi plak-plak β amiloid dengan cara:

1. Anti inflamasi

Beberapa penelitian mengatakan bahwa DA dipicu oleh terjadinya proses inflamasi mengakibatkan terjadi perubahan pada sel-sel otak yang berakibat terbentuknya plak-plak $A\beta$ yang juga akan memicu terjadinya inflamasi.(46)

- a. Menurunkan aktivitas siklooksigenase (COX-2) sehingga terjadi penghambatan keluarnya mediator inflamasi, seperti: prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan.(46)

- b. Kurkumin menghambat ekspresi protein Egr-1 dan *Egr-1 DNA-binding activity* yang diinduksi $A\beta$ pada THP-1 dalam sel monosit. Studi telah menunjukkan dengan menghambat *Egr-1 DNA-binding activity* oleh kurkumin, ia mengurangi peradangan akibat aktivasi mikroglia dan astrosit diotak. (46-48)

- c. Menurunkan aktivitas fosfolipase, sehingga terjadi penghambatan hidrolisis fosfolipid menjadi asam lemak bebas (asam arakidonat dan lisofosfolipid), yang dapat berupa prekursor mediator inflamasi, seperti eikosanoid dan *platelet activating factor* (PAF).

2. Antioksidan

- a. Menurunkan pembentukan radikal bebas.

Kurkumin mengurangi oksidasi lipoprotein low-density dan radikal bebas yang menyebabkan degeneratif pada sel neuron.

- b. Menurunkan kelasi logam dalam tubuh (besi, tembaga, dan seng), sehingga menurunkan stres oksidatif.(49, 50)
- c. Menurunkan lipid-peroksidase, terjadi penurunan degradasi lipid oksidatif (terutama pada asam lemak tak jenuh ganda), dan akan menurunkan pembentukan radikal bebas.
- d. Meningkatkan hemooksigenase, terjadi peningkatan degradasi heme menjadi biliverdin, besi dan CO, yang dapat memproteksi sel dari oksidan dan radikal bebas. Meningkatkan aktivitas hemooksigenase dengan inaktivasi Nrf2-keap1 kompleks dan meningkatkan pengikatan no-1ARE.

3. Neuroprotektor

- a. Menurunkan proliferasi sel glia, sehingga dapat menghambat kerusakan pada sel saraf otak.

Pada pasien DA terdapat mikroglia aktif dan astrosit yang reaktif di sekitar plak-plak A β di otak. Plak-plak A β menyebabkan aktivasi kronis mikroglia yang mengeluarkan sitokin dan beberapa reaktif zat yang sehingga memperhebat kerusakan otak, kurkumin bekerja dengan menghambat proliferasi pada mikroglia. Kurkumin memiliki sifat lipofilik dan bisa melewati semua membran sel dan dengan demikian memberikan efek intraselulernya. Dosis minimal curcumin mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi neuroglial.

Penelitian di Universitas Southern California Los Angeles (UCLA) pada tikus yang diberikan kurkumin selama 6 hari, tampak kurkumin menghambat proliferasi sel-sel neuroglial. Semakin besar dosis maka semakin besar daya hambatnya.(46, 51)

- b. Meningkatkan aktivitas oligodendrosit, yaitu dalam membentuk mielinasi, yang penting dalam melakukan transmisi impuls antar saraf otak.

Kurkumin meningkatkan CNP (2'3'- siklik Nukleotida 3'-fosfohidrolase), suatu marker enzim oligodendrocytes.(46)

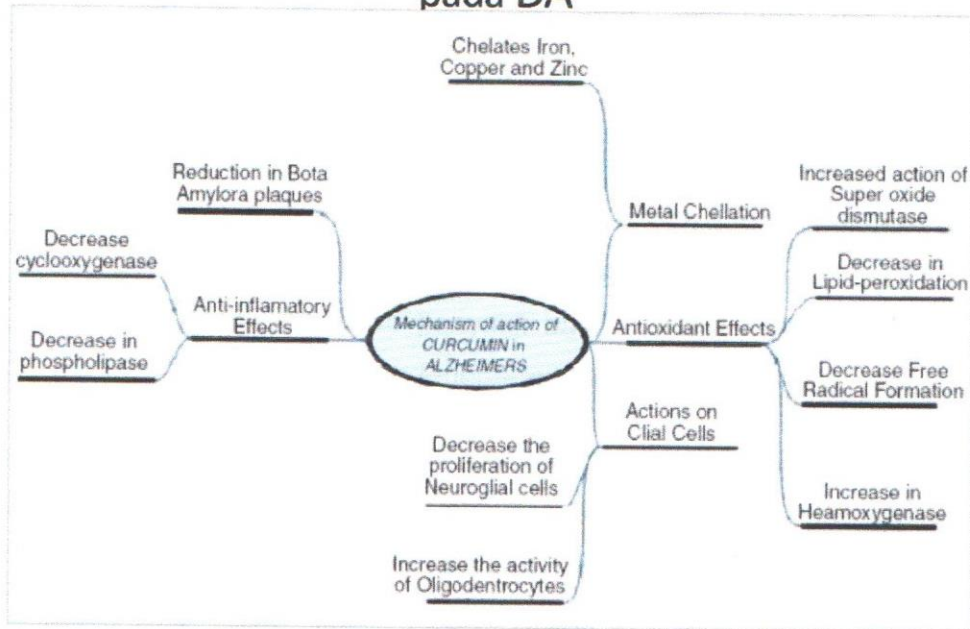
- c. Melalui jalur anti inflamasi dan anti oksidan, dapat mencegah kematian sel saraf otak.

Penelitian menunjukkan peran Egr-1 pada *amyloid peptide-induced cytochemokine gene expression in monocytes*. Kurkumin menghambat ekspresi protein Egr-1 dan *EGR-1 DNA-binding activity in THP-1 monocytic cells* yang dipicu oleh plak-plak A β sehingga mengurangi proses inflamasi. Kurkumin juga dapat mengurangi kemotaksis oleh sel monosit sebagai respons kemokin dari mikroglia dan astrosit di otak.(47, 48)

- d. Menghambat pembentukan plak-plak A β dan meningkatkan sA β PP α .

Kurkumin menghambat glutamin sintetase (GS), suatu enzim marker untuk astrosit, sehingga menghambat pembentukan plak-plak A β . Kurkumin juga menghambat aktivitas AP-1, faktor transkripsi yang terlibat dalam pembentukan amiloid yang terkait dengan DA. (46)

Tabel 3 Modifikasi Mekanisme kerja Kurkumin pada DA



Sumber : *Annals Indian Academy of Neurology Journal*

(46)

E. Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu keadaan dimana terjadi ketidak seimbangan antara radikal bebas dan anti oksidan yang melampaui batas fisiologis, sehingga terjadi kerusakan seluler dan akhirnya kematian dari sel-sel tersebut. Stres oksidatif terjadi akibat peningkatan produksi *reactive species* dari nitrogen (RNS misalnya *nitric oxide/NO*) atau oksigen (ROS termasuk hydrogen peroxide/H₂O₂) atau penurunan pertahanan oksidatif oleh mitokondria.(52) Sistim anti oksidan merupakan komponen-komponen yang saling berinteraksi meliputi: *super-oxide dismutase* berperan mengubah *superoxide radical* menjadi H₂O₂, selanjutnya dirubah oleh katalase menjadi air dan oksigen dan oleh *glutathione peroxidase* (GPx) dirubah juga menjadi air. Stres oksidatif di otak dengan konsumsi oksigen yang tinggi menyebabkan tingkat *Reactive*

endogen, terutama Glutathion dan Superoxide dismutase.(52, 53) Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas yang akan bereaksi dengan lipid, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu. Lipid merupakan biomolekul yang rentan terhadap serangan radikal bebas. Membran lipid dari sel merupakan target utama radikal bebas, memicu terjadinya lipid peroksidasi yang berakibat kematian sel. Lipid peroksidasi ini dapat menyebar/meluas dan dapat dihentikan dengan pemberian anti-oksidan. Stres oksidatif saat ini dikenal menjadi faktor terkemuka penyebab penyakit baik akut maupun kronis misalnya: kanker, jantung, neurodegeneratif, paru maupun *ageing process*.(53)

Menurut teori "*the free radical theory of aging*" sel-sel yang lebih tua mempunyai daya tahan lebih rendah akibat kerusakan oksidatif.(54) Akibatnya pada Lansia terutama bagian otak menjadi sangat rentan, stres oksidatif dapat memicu terjadi DA. Otak sangat rentan terjadi stres oksidatif, karena aktifitas enzim anti oksidan yang rendah (SOD/superoxide dismutase, GPx/GSH peroksidase, GR/GSH reductase, katalase) dibandingkan jaringan organ lainnya.(16) Glutathion (GSH) sebagai anti oksidan saat ini tersebar merata didalam tubuh dengan konsentrasi tertinggi dihati, sehingga gangguan pada GSH akan berakibat luas. Pada Lansia dengan penurunan fungsi jaringan tubuh, maka rentan terjadi penurunan kadar GSH. Gangguan metabolisme GSH sering terjadi pada penyakit neuro degeneratif mayor, dimana terjadi penurunan kadar GSH dan peningkatan stres oksidatif diotak.(16) Mitokondria yang mengalami disfungsi akan melepaskan radikal bebas yang telah teroksidasi baik pada DA maupun pada proses penuaan normal, sehingga menyebabkan timbulnya stres oksidatif. A β merupakan penghasil ROS (*Reactive oxygen species*) dan RNS (*reactive nitrogen species*) yang poten yang diketahui sebagai inisiator primer kerusakan tersebut. (10, 55)

Beberapa marker stres oksidatif invitro kebanyakan mempunyai nilai sensitifitas dan spesifisitas terbatas dan memerlukan metode invansif. Isoprostane merupakan *prostaglandin (PG)-like substances* yang diproduksi invivo oleh cyclooxygenase (COX) secara bebas terutama oleh radikal bebas yang menyebabkan reaksi peroksidasi pada *arachidonic acid*. Saat ini F2 isoprostan sangat diandalkan untuk menilai status stres oksidatif invivo.(53)

F. F2 isoprostan (F2-IsoPs)

Pengukuran konsentrasi radikal bebas secara langsung tidak layak dilakukan karena konsentrasi yang rendah dan masa hidup yang pendek. Status oksidatif diukur melalui *reactive species metabolites* misalnya: metabolit NO, enzim anti oksidan: *superoxide dismutase*, katalase and *glutathione peroxidase*, anti oksidan: GSH, vitamin C dan E, albumin, bilirubin dan produk-produk oksidasi: lipid peroksidasi.(52)

F2 isoprostan suatu marker radikal bebas yang awalnya dibentuk dari esterifikasi fosfolipid membran sel, kemudian dilepas dalam bentuk bebas oleh enzim fosfolipase. F2 isoprostan sekelas dengan *prostaglandin F2-like compounds* dihasilkan oleh radikal bebas yang mengkatalis *peroxidation of arachidonic acid*. F2 isoprostan merupakan marker penting untuk mengeksplorasi peran stres oksidatif pada patogenesis penyakit manusia. Kadar F2 isoprostan dalam serum atau urine paling diandalkan untuk menilai status aktifitas oksidatif invivo dan lebih sensitif dibandingkan malondialdehyde (MDA).(53, 56, 57)

Malondialdehyde (MDA) merupakan produk dari lipid peroksidasi dan sering dipakai untuk mengukur tingkat stres oksidatif dengan cara TBARS (*a thiobarbituric acid-reacting substances*). Kelemahan cara ini tidak spesifik mengukur MDA dan MDA tidak hanya dihasilkan dari

lipid peroksidasi.(58, 59)

Kelebihan dari F2 isoprostan adalah:

1. Zat kimia yang stabil.
2. Hasil lipid peroksidasi yang spesifik.
3. Terbentuk *invivo*.
4. Dapat dideteksi di jaringan dan cairan tubuh.
5. Kadar meningkat bermakna pada *oxidant injury (animal model)*.
6. Tidak dipengaruhi kadar lemak dari makanan.(60-62)
7. Dapat sebagai petunjuk biokimia yang sensitif pada penelitian yang menggunakan anti oksidan. (53, 63)

F2 isoprostan telah ditetapkan sebagai bio-marker terbaik yang ada saat ini untuk menilai status stres oksidatif dan lipid peroksidasi *invivo*.

Produk lain berupa D2- and E2-isoprostane kurang cocok dan mereka kurang stabil.(53, 63) Peningkatan kadar F2 Isoprostan merupakan tanda awal yang tidak terbantahkan dimulainya suatu penyakit termasuk DA.(58, 64, 65)

G. Glutathion (GSH). (16)

Glutathion (GSH) pertama kali ditemukan pada jamur (yeast) oleh 2 ilmuwan lebih seabad lalu. Kemudian F.G. Hopkins melaporkan GSH suatu dipeptida terdiri dari Glutamat dan Cystein, walaupun sebenarnya merupakan tripeptida: Glutamat, Cysteine dan Glycine. GSH merupakan anti oksidan seluler yang paling umum.(52) GSH sangat penting dalam proses fisiologi seluler sebagai: anti oksidan, detoksifikasi xenobiotics, homeostasis redox intra-seluler, transpot/penyimpanan Cysteine, cell signaling, fungsi protein, ekspresi gen dan proliferasi/diferensiasi sel. Kekacauan pada metabolisme GSH dapat menyebabkan kematian sel-sel. Akumulasi dari bukti-bukti penelitian-penelitian akhir-akhir ini, dimana gangguan

fungsi GSH berimplikasi menyebabkan penyakit neuro degeneratif: Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), progressive supranuclear palsy (PSP), Huntington's disease (HD), and multiple sclerosis (MS). Penurunan kadar GSH akan memicu kerusakan oksidatif di otak yang berakibat terjadinya penyakit neurodegeneratif.

G.1 *Glutathione Synthesis-GCL (Glutamate Cysteine-Ligase)*

GSH diproduksi intra-seluler dari 3 asam amino: glutamate, cysteine and glycine melalui 2 tahap berurutan yang dikatalis oleh γ -glutamylcysteine ligase (GCL, dikenal juga sebagai γ -glutamylcysteine synthetase) dan GSH synthetase (GS). Manusia terdiri dari 2 GCL: GCLC terdiri dari 73-kDa catalytic (heavy) subunit, sedangkan GCLM terdiri dari 28-kDa modulatory (light) subunit. Polimorfisme gen GCLC mempunyai semua aktifitas enzimatik dan menjadi partisipan inhibisi umpan balik oleh GSH, sedangkan GCLM tidak ditemukan aktifitas seperti itu. Gen GCLC juga berperan penting mensintesis gen lainnya yang mencegah kerusakan akibat stres oksidatif. Gen GCLC sendiri akan terinduksi dan berespon oleh adanya radikal bebas.(66)

G.2 *Glutathion di otak*

GSH merupakan sekitar 95% dari total Thiol grup non-protein yang terdapat pada sel hidup. Kadar GSH bervariasi tergantung organ urutan terbanyak: hati (5-10 mM), ginjal, limpa, usus halus, otak, pankreas, paru, hati dan otot. Di otak konsentrasi GSH bervariasi antara 2-3 mM, urutan tertinggi: kortek, serebelum, hipokampus, striatum dan terendah di substansia nigra. Mikroglia mempunyai kadar GSH lebih tinggi dibandingkan sel neuron dan astrosit. Kadar GSH sel neuron lebih rendah dibandingkan astrosit. Pada Lansia sel-sel otak

Skema 1: Oxidative defence pathway - **Glutathione Synthesis.**

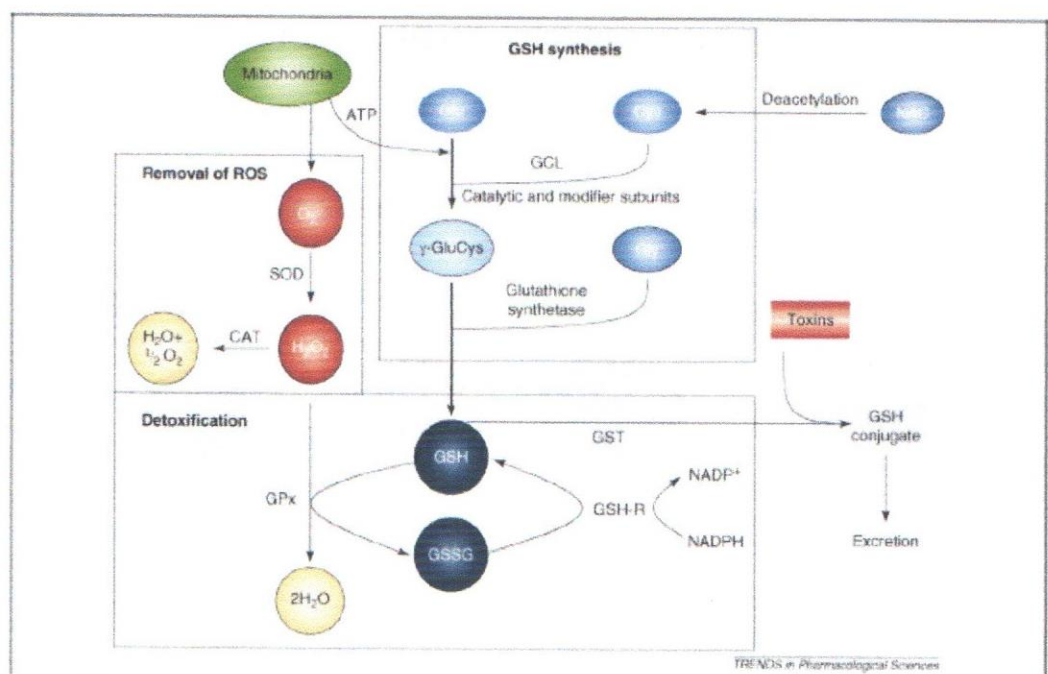


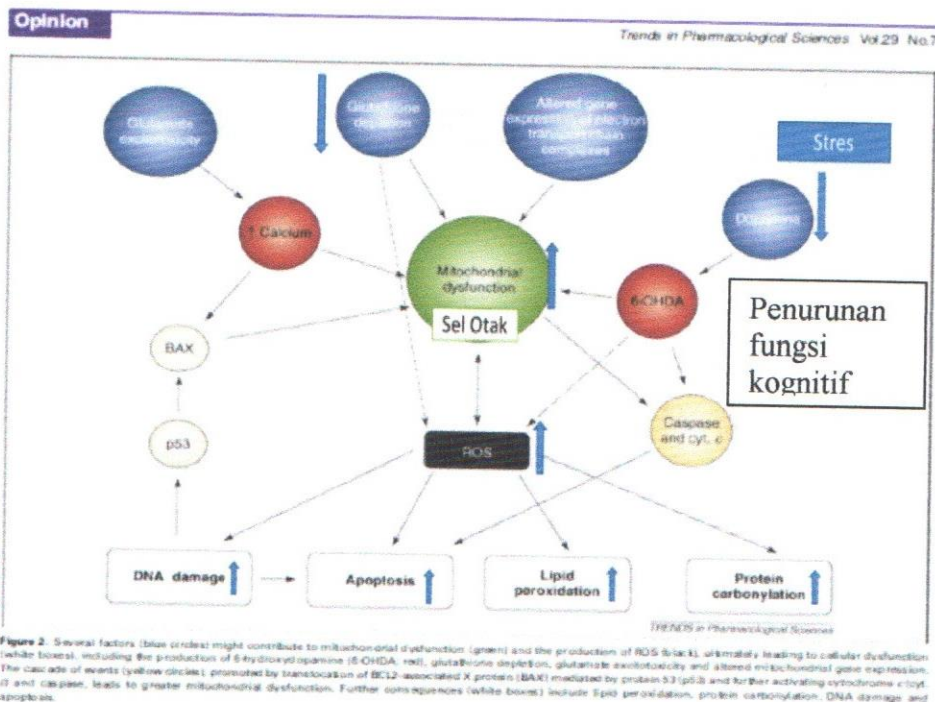
Figure 1. Oxidative defence pathway. Mitochondrial respiration (green) leads to the production of ROS (red) including superoxide O_2^- and H_2O_2 . Removal of these ROSs might be via superoxide dismutase (SOD) and subsequently by catalase (CAT) or through the glutathione pathway (dark blue). GSH reduces H_2O_2 to water catalysed by glutathione peroxidase (GPx). GSSG is then reduced by glutathione reductase (GSH-R). Production of GSH also is depicted here (precursors appear in light blue circles). Glutamate (Glu) and cysteine (Cys) form a dipetide catalysed by GCL and subsequently the gamma-glutamylcysteine (γ -GluCys) dipetide forms GSH through the addition of glycine (Gly) by glutathione synthetase. NAC can increase GSH production because Cys is the rate-limiting factor.

BAB III

KERANGKA TEORI-KONSEP

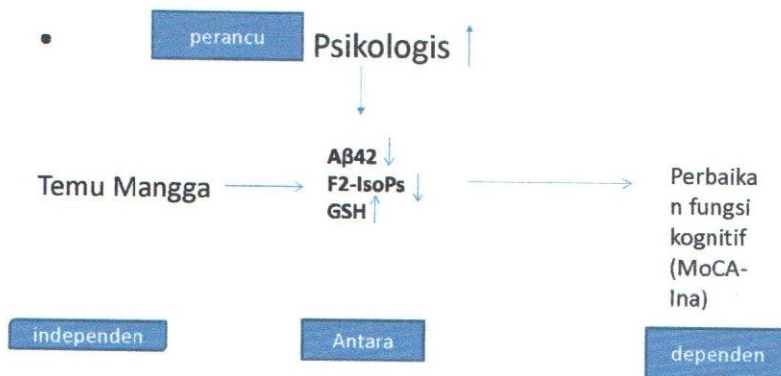
A. Kerangka Teori

Modifikasi *Mitochondrial dysfunction*



B. Kerangka Konsep

Kerangka Konsep



Note : Kurkumin yang berasal dari Temu Mangga diberikan pada Lansia diharapkan akan memperbaiki fungsi kognitif Lansia yang diukur dengan kwesioner MoCA-Ina. Perbaikan fungsi kognitif ini disebabkan karena kemampuan kurkumin mencengah proses inflamasi, anti oksidan kuat dan dapat mengurangi plak-plak amiloid yang sudah terbentuk di jaringan otak.

Variabel :

1. Variabel dependen: Fungsi kognitif dengan MoCA-Ina sebagai alat ukur fungsi kognitif pada Lansia.
2. Variabel independen: Temu Mangga.
3. Variabel perancu: Depresi, insomnia dan anemia.
4. Variabel kontrol: tempat/lokasi yang sama.
5. Variabel antara : Marker F2- IsoPs, (67, 68) dan marker anti oksidan GSH serta polimorfisme gen GCLC dan APOE.(16)

B. Hipotesis

C.1 Hipotesis Mayor

Pemberian suplemen kapsul ekstrak Temu Mangga dapat memperbaiki fungsi kognitif Lansia.

C.2 Hipotesis Minor

1. Pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga dapat meningkatkan nilai MoCA-Ina pada Lansia.
2. Pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga dapat menurunkan kadar F2-IsoPs plasma pada Lansia.
3. Pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga dapat meningkatkan kadar GSH plasma pada Lansia.
4. Pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga dapat menurunkan kadar Amiloid β 42 plasma pada Lansia.

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Jenis penelitiannya adalah studi eksperimental dengan desain penelitian *double blind randomized controlled pre and post test group design* dimana pemberian variabel bebas ekstrak kapsul Temu Mangga dan placebo serta pemeriksaan fungsi kognitif Lansia sebagai variabel tergantung diukur dengan kuesioner MoCA-Ina.

B. Tempat dan Waktu

Persiapan penelitian direncanakan selama 6 bulan dengan pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga selama 30 hari di Panti Wreda Hana dan STW Cibubur Jakarta.

C. Populasi dan Sampel

Populasi terjangkau yang diambil dalam penelitian ini adalah Lansia di Panti Wreda Hana Ciputat dan STW Ria Pembangunan Cibubur, Jakarta.

D. Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel semua penghuni Panti Wreda yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Jumlah partisipan untuk polimorfisme Gen APOE dan GCLC sejumlah 112 Orang. Dari 112 partisipan tersebut hanya 90 partisipan yang diikuti sertakan untuk pemeriksaan fungsi kognitif (MoCA-Ina) dan ELISA: A β 42, GSH dan F2-IsoPs diplasma serta diberikan kapsul ekstrak Temu Mangga selama 30 hari. Hanya 83 yang dapat mengikuti penelitian ini sampai akhir.

Perhitungan besar sampel :

Uji klinik merupakan penelitian analitik numerik tidak berpasangan, maka rumus yang digunakan menghitung besar sampel:

Rumus besar sampel

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

$$Z\alpha = 5\% = 1,64$$

$$Z\beta = 105 = 1,28$$

$$X_1 - X_2 = 2$$

Telah dilakukan pengukuran pada 10 Lansia dengan kuesioner MoCA-Ina dan didapat rerata = 27 ± 3

$$S = 3$$

$$\text{Sampel masing2 kelompok} = 2 \left(\frac{(1,64 + 1,28)3}{2} \right)^2 = 38$$

Sampel masing2 kelompok = 38 orang

E. Kriteria Inklusi-Eksklusi

E.1 Kriteria inklusi:

1. Semua Lansia di Panti Wreda Hana dan STW Ria Pembangunan yang berusia 60-90 tahun.
2. Dapat dilakukan pemeriksaan MoCA-Ina.

E.2 Kriteria Eksklusi

1. Lansia yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan misalnya: Imobilisasi total dengan regresi kognitif berat, tidak dapat berbicara dan berkomunikasi.
2. Lansia dengan depresi, insomnia, anemia, infeksi berat yang tidak dapat diatasi dengan terapi.

F. Definisi Operasional

1. Fungsi kognitif adalah kemampuan mengingat, orientasi, visuo spasial dll. Kuesioner MoCA-Ina, sumber: stroke registri-INA 2012 sebagai alat ukur fungsi kognitif. Nilai normal MoCA-Ina $\geq 26-30$ dan Gangguan fungsi kognitif bila nilai MoCA-Ina < 26 .
2. Kapsul ekstrak Temu Mangga @500 mg/kapsul dan Kontrol/tepung Maizena @500 mg/kapsul – PT Biofarmaka Indonesia (BIOFARINDO), perusahaan yang Berada dibawah Pusat Studi Biofarmaka - Institut Pertanian Bogor (IPB).
3. Depresi adalah gangguan suasana perasaan dimana diukur dengan kuesioner GDS (*Geriatric Depression Scale*) sebagai alat ukur menilai tingkat depresi. Sumber: Sutcliffe C, Cordingley L, et al. (2000) A new version of the geriatric depression scale for nursing and residential home populations. The Geriatric Depression Scale (Residential) (GDS-12R). *International Psychogeriatrics*. 12: 173-181 yang telah dimodifikasi kalimat pada item 5 oleh Palestin B, Olfah Y, Winarso MS, Bakri MH (2005). Pengaruh Terapi Okupasional Terhadap Penurunan Tingkat Depresi dan Peningkatan Pemenuhan Kebutuhan Sehari-hari pada Lansia di PSTW Abiyono Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. *Jurnal Teknologi Kesehatan*. 1(1): 41-54. Skor tidak depresi < 5 .

4. Insomnia merupakan gangguan tidur dinilai dengan kuesioner ISI (*insomnia severity index*). Sumber: Telah dilakukan validasi oleh dr. N. Saelan Tadjudin, SpKJ dan Citra Dewi dari Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara. *Used via courtesy of www.myhealth.va.gov with permission from Charles M. Morin, Ph.D., Université Laval*. Skor tidak insomnia < 8.
5. Anemia bila kadar Hb < 10 g/dL dilakukan pemeriksaan dengan bekerja sama dengan bagian Patologi Klinik FK. Universitas Tarumanagara.
6. F2 isoprostan sebagai marker radikal bebas dilakukan pemeriksaan dengan bekerja sama dengan laboratorium HUM-RC (Hasanuddin University Medical Research Center). Human 8-epi-prostaglandin F2alpha (8-epi-PGF2a) ELISA Kit – Qayeebio.
7. GSH sebagai marker anti oksidan (ng/ml) dilakukan pemeriksaan dengan bekerja sama dengan laboratorium HUM-RC (Hasanuddin University Medical Research Center) menggunakan Human glutathione (GSH) ELISA Kit - Qayeebio.
8. Amiloid β 42 sebagai marker Amiloid β (ng/ml) dilakukan pemeriksaan dengan bekerja sama dengan laboratorium HUM-RC (Hasanuddin University Medical Research Center) menggunakan Human amyloid beta peptide 1-42 (A β 1-42) ELISA Kit 96T – Qayeebio.
9. GCLC sebagai gen enzim pembentuk GSH dilakukan pemeriksaan dengan bekerja sama dengan laboratorium HUM-RC (Hasanuddin University Medical Research Center). Enzim retriksi yang digunakan

tsp 41 BioLabs (UK)

10. APOE E4 sebagai gen pemicu terbentuknya Amiloid β 42 dilakukan pemeriksaan dengan bekerja sama dengan laboratorium HUM-RC (Hasanuddin University Medical Research Center). Enzim restriksi yang digunakan HhaI dari BioLabs (UK).

G. Cara Kerja Penelitian dan pengumpulan data

Sebagai langkah awal, saya akan lakukan koordinasi dengan sejawat Psikiatri untuk Kuesioner MoCA-Ina dan dengan bagian Gizi untuk bahan baku suplemen ekstrak Temu Mangga serta bagian laboratorium untuk pengambilan darah. Data awal penelitian dikumpulkan dengan pemeriksaan MoCA-Ina dan laboratorium plasma darah: amiloid β 42, F2 isoprostan, Glutathion dan polimorfisme gen GCLC serta APOE. Penelitian direncanakan akan dilakukan selama 30 hari. Data yang didapat akan dihitung dan dianalisis hasil akhirnya. Sampel akan dilakukan randomisasi sederhana setelah itu diberikan Temu Mangga setiap hari dengan double blind. Pemeriksaan MoCA-Ina, marker plasma amiloid β 42, GSH dan F2-isoprostan diperiksa pada awal dan akhir penelitian. Polimorfisme Gen GCLC dan APOE akan diperiksa hanya diawal penelitian.

H. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah : MoCA-Ina, GDS (*geriatric depression scale*), ISI.

1. Marker stres oksidatif F2 isoprostan plasma.
2. Marker anti oksidan Glutathion plasma.
3. Marker amiloid β 42 plasma.
4. Polimorfisme gen GCLC.

5. Polimorfisme gen APOE.

I. Analisis Data

Semua data dianalisis dengan SPSS.

J. Kontrol Kualitas

Bahan baku kapsul ekstrak Temu Mangga didapatkan dengan bekerja sama dengan bagian PT Biofarmaka Indonesia (BIOFARINDO), perusahaan yang berada dibawah Pusat Studi Biofarmaka - Institut Pertanian Bogor (IPB).

K. Pertimbangan Etik

1. Penelitian harus ada persetujuan dari komisi etik karena melibatkan sampel manusia dan ada intervensi.

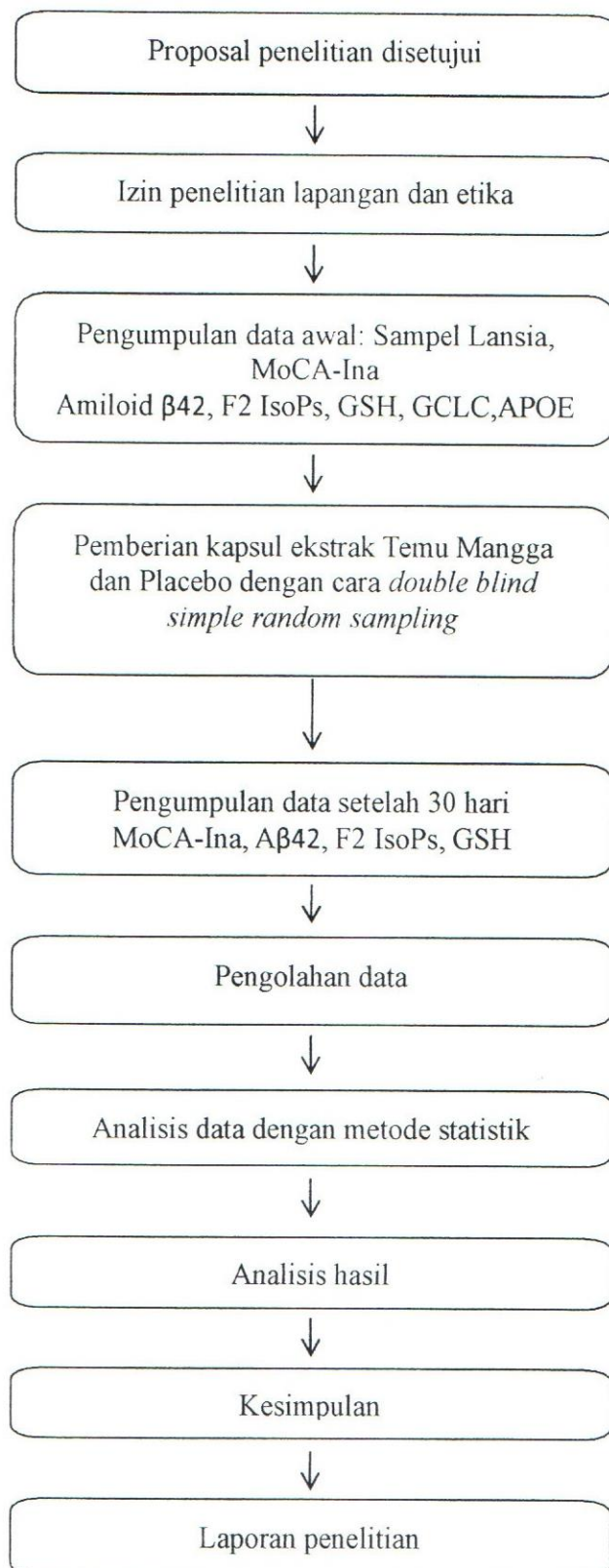
Persetujuan etik dari Universitas Hasanuddin, Makassar Indonesia dengan nomor: 126 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018.

2. Harus ada *informed consent*.

L. Keterbatasan Penelitian

1. Sampai saat ini belum ada alat penunjang medis yang dapat memastikan diagnosis Demensia Alzheimer.

M. Alur Penelitian



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

UJI HOMOGENISASI KEDUA KELOMPOK

Tabel 1. Karakteristik sampel pada kedua kelompok

Variabel		Kelompok		p
		TM (n=44)	Plasebo (n=44)	
Usia (tahun)	60-69	28 (63,6%)	28 (63,6%)	1,000
	70-90	16 (36,4%)	16 (36,4%)	
Jenis kelamin	Laki-laki	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
	Perempuan	44 (100,0%)	44 (100,0%)	
Status Pernikahan	Janda	44 (100,0%)	44 (100,0%)	1,000
	Kawin	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Tingkat Pendidikan	SD	8 (18,2%)	7 (15,9%)	0,923
	SMP	8 (18,2%)	6 (13,6%)	
	SMA	16 (36,4%)	20 (45,5%)	
	Diploma	5 (11,4%)	4 (9,1%)	
	Sarjana	7 (15,9%)	7 (15,9%)	
Anak Kandung	Punya	27 (61,4%)	31 (70,5%)	0,500
	Tidak	17 (58,6%)	13 (29,5%)	
Gen APOE	E2/E2	4 (9,1%)	5 (11,4%)	0,618
	E3/E3	13 (29,5%)	13 (29,5%)	
	E3/E4	21 (47,7%)	16 (36,4%)	
	E4/E4	6 (13,6%)	10 (22,7%)	

Pada tabel 1 telah dilakukan uji X^2 antara kelompok Temu Mangga (TM) dan kelompok kontrol dengan variabel-variabel karakteristik sampel dengan hasil $p > 0.05$. ini membuktikan tidak ditemukan hubungan signifikan antara karakteristik sampel dengan kelompok TM dan kontrol.

Tabel 2. Perbandingan nilai Moca-Ina, kadar plasma: GSH, F2 Isoprostan dan A β 42 sebelum intervensi pada kedua kelompok

Variabel		Kelompok		p*
		TM (n=43)	Plasebo (n=41)	
Moca-Ina	Median	24,0	25,0	0,964
	Minimal-Maksimal	14 - 30	7 - 29	
Kadar GSH	Median	37,77	37,92	0,940
	Minimal-Maksimal	23,4 - 394,8	18,8 - 343,8	
Kadar F2-Isoprostan	Median	365,94	365,94	0,884
	Minimal-Maksimal	314,6 - 573,3	314,0 - 6434,1	
Kadar A β 42	Median	293,33	586,24	0,341
	Minimal-Maksimal	2,9 - 34836,5	3,4 - 44656,7	

*Mann Whitney U test

Pada tabel 2 telah dilakukan Mann Whitney U test sebelum intervensi diantara kelompok Temu Mangga (TM) dan kelompok kontrol dengan Moca-Ina, Kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan dan A β 42 dengan hasil $p > 0.05$. ini membuktikan tidak ditemukan perbedaan median yang signifikan diantara Moca-Ina, Kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan dan A β 42 dengan kelompok TM dan kontrol.

Tabel 3. Perbandingan nilai Moca-Ina, kadar plasma: GSH, F2 Isoprostan dan A β 42 sesudah intervensi pada kedua kelompok

Variabel		Kelompok		p*
		TM (n=43)	Plasebo (n=41)	
Moca-Ina	Median	27,0	28,0	0,825
	Minimal-Maksimal	16 - 30	9 - 30	
Kadar GSH	Median	36,01	36,36	0,940
	Minimal-Maksimal	28,0 - 1624,8	27,0 - 1426,9	
Kadar F2-Isoprostan	Median	327,1	321,48	0,751
	Minimal-Maksimal	204,1 - 9003,8	211,5 - 7067,1	
Kadar A β 42	Median	11,86	12,46	0,950
	Minimal-	8,7 - 413,6	8,5 - 461,6	

	Maksimal			
--	----------	--	--	--

*Mann Whitney U test

Pada tabel 3 tampak kenaikan nilai median MoCA-Ina dan penurunan A β 42 yang hampir sama pada kelompok TM dan Kontrol. Dilakukan *Mann Whitney U test* setelah intervensi diantara kelompok Temu Mangga (TM) dan kelompok kontrol dengan Moca-Ina, Kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan dan A β 42 dengan hasil $p > 0.05$. ini membuktikan tidak ditemukan perbedaan median yang signifikan diantara Moca-Ina, Kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan dan A β 42 dengan kelompok TM dan kontrol.

HIPOTESIS 1:

Tabel 4. Peningkatan Moca-Ina pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo

Kelompok	Median (Minimal -Maksimal) Moca-Ina			p*
	Sebelum	Sesudah	Peningkatan	
Kapsul TM(n=43)	24,0(14-30) ^a	27,0 (16 - 30) ^b	3,0 ^c	<0,001
Plasebo (n=41)	25 (7 - 29) ^a	28,0 (9 - 30) ^b	3,0 ^c	<0,001

*Wilcoxon test. Superscript yang sama pada kolom yang sama

menunjukkan uji *Mann Whitney U test* tidak berbeda bermakna ($p>0,05$)

HIPOTESIS 2:

Tabel 5. Peningkatan kadar enzim GSH pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo

Kelompok	Median (Minimal -Maksimal) kadar GSH			p*
	Sebelum	Sesudah	Peningkatan	
Kapsul TM(n=43)	37,77(23,4-394,8) ^a	36,01(28,0-1624,8) ^b	1,76 ^c	0,351
Plasebo (n=41)	37,92 (18,8-343,8) ^a	36,36 (27,0-1426,9) ^b	1,56 ^c	0,283

*Wilcoxon test. Superscript yang sama pada kolom yang sama

menunjukkan uji *Mann Whitney U test* tidak berbeda bermakna ($p>0,05$)

HIPOTESIS 3:

Tabel 6 Penurunan F2-isoprostan pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo

Kelompok	Median (Minimal -Maksimal) F2-isoprostan			p*
	Sebelum	Sesudah	Penurunan	
Kapsul TM(n=44)	365,94(314,6-6573,3) ^a	327,16(204,1-9003,8) ^b	38,78 ^c	0,049
Plasebo (n=41)	365,94 (314,,0-6434,1) ^a	321,48 (211,5-7067,1) ^b	44,46 ^c	0,042

*Wilcoxon test. Superscript yang sama pada kolom yang sama menunjukkan uji Mann Whitney U test tidak berbeda bermakna ($p>0,05$)

HIPOTESIS 4:

Tabel 7 Penurunan kadar A β 42 pada kedua kelompok sesudah 1 bulan pemberian kapsul TM atau placebo

Kelompok	Median (Minimal -Maksimal) A β 42			p*
	Sebelum	Sesudah	Penurunan	
Kapsul TM(n=44)	293,33(2,9-34836,5) ^a	11,86 (8,7-413,6) ^b	281,47 ^c	<0,001
Plasebo (n=41)	586,24 (3,,4-44656,7) ^a	12,46 (8,5-461,6) ^b	573,78 ^c	<0,001

*Wilcoxon test. Superscript yang sama pada kolom yang sama menunjukkan uji Mann Whitney U test tidak berbeda bermakna ($p>0,05$)

Tabel 8 Korelasi parsial perubahan kadar GSH, F2 isoprostan, A β 42 dan perubahan Moca-Ina

Korelasi antar Variabel	Koefisien Korelasi (r)	Kemaknaan (p)
GSH x F2-Isoprostan	-0,255	0,011
F2 isoprostan x A β 42	0,202	0,035
A β 42 x Moca-Ina	-0,258	0,010

Tampak nilai MoCA-Ina dengan A β 42 dan GSH dengan F2-IsoPs berkorelasi negatif lemah dan signifikan $p < 0.05$. F2-IsoPs dengan A β 42 berkorelasi positif lemah dan signifikan $p < 0.05$.

B. PEMBAHASAN

Pada tabel 1 memperlihatkan hasil analisa karakteristik sampel tidak berhubungan dengan kelompok TM dan Kontrol, sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Pada tabel 2 memperlihatkan sebelum intervensi dengan pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga didapatkan tidak ada perbedaan nilai median antara Moca-Ina, Kadar plasma: GSH, F2-Isoprostan dan A β 42 dengan dengan kelompok TM dan kontrol $p > 0.05$. ini membuktikan tidak ditemukan perbedaan median yang signifikan diantara variabel-variabel tersebut dengan kelompok TM dan kontrol, sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Pada tabel 3, 6 dan 7 dengan *Wilcoxon test* didapatkan Moca-Ina, Kadar plasma: F2-Isoprostan dan A β 42 pada kelompok TM dan kontrol terjadi perubahan yang bermakna. Temu Mangga telah lama dikenal dan akhir-akhir ini semakin terungkap secara ilmiah manfaat Temu Mangga.

Ekstrak Temu Mangga mempunyai aktivitas **antioksidan** tertinggi: Curcuma Mangga / **Temu Mangga (89,55 %SA)**, Curcuma zedoaria (81,23 %SA) dan Curcuma longa (69,30 %SA). Semua fraksi kurkuminoid Temu Mangga terutama bis-demethoxy kurkumin berpotensi sebagai senyawa antioksidan dan dapat diaplikasikan pada berbagai produk pangan. (69) Senyawa fenolik pada Temu Mangga menginduksi GST sehingga mencegah terjadinya oksidasi GSH atau mereduksi kembali GSSG (Glutathion disulfida) menjadi GSH. (43)

Penelitian oleh Ika Fikriah pada tikus yang diberikan *atherogenic diet* dimana pemberian kurkumin menurunkan kadar F2-IsoPs secara signifikan.(70) Pada penelitian dengan menggunakan ekstrak air didapatkan Temu Mangga mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang dapat menangkap radikal bebas.(71) Pemberian ekstrak Temu Mangga diharapkan dapat menurunkan kadar F2-IsoPs plasma. Peningkatan kadar F2 Isoprostan merupakan tanda awal yang tidak

terbantahkan dimulainya suatu penyakit termasuk DA.(58, 64, 65)

Pemberian ekstrak Temu Mangga juga diharapkan dapat menurunkan kadar A β 42 plasma. Studi in vivo terbaru pada mencit DA menunjukkan kurkumin mampu mengurangi A β patologis melalui mekanisme molekuler yang masih tidak diketahui. Penelitian selanjutnya menunjukkan untuk pertama kali bahwa kurkumin secara nyata menurunkan tingkat A β patologis dengan mengurangi pematangan di jalur sekresi APP pada kortek neuron mencit.(72)

Bila diperhatikan secara seksama semua perbaikan pada variabel-variabel oleh kelompok Temu Mangga juga diikuti oleh kelompok kontrol/plasebo.

Perlakuan yang sama oleh dokter dan tim, perhatian dan harapan akan menjadi lebih sehat diduga berperan penting. Harapan menjadi lebih sehat dan interaksi sosial yang melibatkan dokter/tim selama penelitian akan melibatkan sistem regulasi dopamin. Kita ketahui dopamin terlibat dalam mengatur fungsi kognitif, perilaku dan sensorimotor terutama yang memberi harapan akan mendapat *reward*. Pelepasan dopamin pada jalur nigrostriatal berperan pada harapan akan mendapat kesembuhan dari hasil terapi.(73, 74) Sheldon dkk mendefinisikan manfaat pemberian plasebo dalam klinis lebih disebabkan oleh interaksi dengan pengasuh atau sistem perawatan kesehatan.(75) Faktor bagaimana selama perawatan (termasuk ruangan yang menenteramkan dan pil yang mengesankan), dan perilaku dokter.(76, 77) Kunci yang terakhir tampaknya menjadi gaya dokter yang hangat, ramah, menenteramkan, dan kompeten.(78)

BAB VI

PENUTUP

A. Kesimpulan

Pemberian kapsul ekstrak Temu Mangga meningkatkan fungsi kognitif pada kelompok TM dan kontrol yang hampir sama besar, sehingga tidak bermakna. Perbaikan yang terjadi terhadap MoCA-Ina kemungkinan karena faktor psikologis.

Faktor psikologis berupa perhatian yang diberikan, harapan akan menjadi lebih sehat dan interaksi antara subjek penelitian dan peneliti yang diperlakukan sama pada kedua kelompok diduga menjadi faktor yang sangat berperan selama penelitian ini.

B. Saran

1. Pada penelitian berikutnya pemakaian kapsul ekstrak Temu Mangga direkomendasikan untuk diberikan dalam jangka waktu yang lebih lama dan dosis yang lebih tinggi.
2. Faktor psikologis pada Lansia dapat menjadi topik penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lansia-Departemen Kesehatan Republik Indonesia Penduduk lanjut usia.Lansia-
www.depkes.go.id/downloads/Buletin%20Lansia.pdf
2. Harrison's™. Principles Of Internal Medicine. . Eighteenth Edition ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2012.
3. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *Jama*. 1989;262(18):2551-6.
4. S. M. curcumin: A Promising Anti-amyloidogenic Agent. *US Pharm*. 2011;36(8): HS-27 HS-32
5. P S MaK. The Effect of Curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(1):13-9
6. Can Zhang AB, Daniel Child, and Rudolph E. Tanzi1. Curcumin Decreases Amyloid- Peptide Levels by Attenuating the Maturation of Amyloid-Precursor Protein. *J Biol Chem*. 2010;285:28472-80.
7. Prayitno A. Gangguan pola tidur pada kelompok usia lanjut dan penatalaksanaannya. *Jurnal Kedokteran Trisakti*. 2002;21(1):23-30.
8. Keith Fargo PD, and Laura Bleiler. Alzheimer's Association Report 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2014;10 e47-e92.
9. WSN M. Deteksi dini hendaya kognitif non demensia pada penyandang Diabetes Melitus tipe 2 Jakarta: Universitas Indonesia; 2009.
10. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
11. Pluta R, Ułamek M, Jabłoński M. Alzheimer's mechanisms in ischemic brain degeneration. *The Anatomical Record*. 2009;292(12):1863-81.
12. Shafteel SS, Griffin W, O'Banion MK. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *J Neuroinflammation*. 2008;5(7):28.
13. Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed ed. Philadelphia: lippincott Williams & Wilkins; 2009.
14. Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology: McGraw-Hill Medical Pub. Division New York; 2005.
15. Silbernagl S, Lang F. Color atlas of pathophysiology: Thieme; 2011.
16. Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(10):21021-44.
17. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological reviews*. 1979;59(3):527-605.
18. Heather S Anderson MCEMH, MBBCh, MD, FCP(SA), FAAN, FAHA Alzheimer Disease
19. Begoña Villar-Cheda RV, Ana I. Rodriguez-Perez, Maria J. Guerra, et al. Aging-related changes in the nigral angiotensin system enhances proinflammatory and pro-oxidative markers and 6-OHDA-induced dopaminergic degeneration. *Neurobiology of Aging*. 2012 Vol. 33 (ed 11)(Issue 1): 204.e1-.
20. Fabio Di Domenico a RCa, D. Allan Butterfield b , Marzia Perluigi. Circulating biomarkers of protein oxidation for Alzheimer disease: Expectations within limits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2011;1814

1785-95.

21. Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, Hernando RT, Nierenberg J, Petkova E, et al. Lower CSF amyloid beta peptides and higher F2-isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(5):523-30.
22. Montine TJ, Peskind ER, Quinn JF, Wilson AM, Montine KS, Galasko D. Increased cerebrospinal fluid F2-isoprostanes are associated with aging and latent Alzheimer's disease as identified by biomarkers. *Neuromolecular medicine*. 2011;13(1):37-43.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition ed. Arlington: Va: American Psychiatric Publishing;; 2013.
24. Yun Y-W, Kweon S-S, Choi J-S, Rhee J, Lee Y-H, Nam H-S, et al. The APOE Polymorphism is Associated with C-reactive Protein Levels but Not with White Blood Cell Count: The Dong-gu Study and the Namwon Study. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;30.
25. Yu B, Chen W, Wang R, Qi Q, Li K, Zhang W, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with maximal oxygen uptake after exercise training: a study of Chinese young adult. *Lipids Health Dis*. 2014;13:40.
26. Wolk DA, Dickerson BC, Weiner M, Aiello M, Aisen P, Albert MS, et al. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(22):10256-61.
27. Poirier J, Bertrand P, Kogan S, Gauthier S, Davignon J, Bouthillier D. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*. 1993;342(8873):697-9.
28. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(5):1977-81.
29. Chaudhry M, Hasnain S, Snitz B, Wang X, Rosenthal S, Demirci F, et al. Association of APOE polymorphisms and stressful life events with dementia in a Pakistani population. *Neuroscience letters*. 2014;570:42-6.
30. Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, Hardy R, Cooper C, Deary IJ, et al. Associations between APOE and low-density lipoprotein cholesterol genotypes and cognitive and physical capability: the HALCyon programme. *Age*. 2014;36(4):1-12.
31. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *Journal of neurochemistry*. 2003;84(6):1215-36.
32. Reitz C, Jun G, Naj A, Rajbhandary R, Vardarajan BN, Wang L-S, et al. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ϵ 4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *Jama*. 2013;309(14):1483-92.
33. Shin M-H, Kweon S-S, Choi J-S, Lee Y-H, Nam H-S, Park K-S, et al. The effect of an APOE polymorphism on cognitive function depends on age. *Journal of neurology*. 2014;261(1):66-72.
34. Fryer JD, Simmons K, Parsadanian M, Bales KR, Paul SM, Sullivan PM, et al. Human apolipoprotein E4 alters the amyloid- β 40: 42 ratio and promotes the formation of cerebral amyloid angiopathy in an amyloid precursor protein transgenic model. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(11):2803-10.
35. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's

- disease and other neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2011;10(3):241-52.
36. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small G, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921-3.
 37. Pujimulyani D, Raharjo S, Marsono Y, Santoso U. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN KADAR SENYAWA FENOLIK PADA KUNIR PUTIH (*Curcuma mangga* Val.) SEGAR DAN SETELAH BLANCHING The Antioxidant Activity and Phenolic Content of Fresh and Blanched White Saffron (*Curcuma mangga* Val.). *Jurnal Agritech Fakultas Teknologi Pertanian UGM*. 2012;30(02).
 38. Jitoe A, Masuda T, Tengah I, Suprpta DN, Gara I, Nakatani N. Antioxidant activity of tropical ginger extracts and analysis of the contained curcuminoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1992;40(8):1337-40.
 39. Kusuma RW. Aktivitas Antioksidan dan Antiinflamasi In Vitro serta Kandungan Kurkuminoid dari Temulawak dan Kunyit Asal Wonogiri. 2012.
 40. Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox biology*. 2013;1(1):448-56.
 41. Nuratmi B, Nugroho YA, Sundari D. EFEK ANTIDIARE JUS TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria* Rose.) DAN TEMU MANGGA (*Curcuma mangga* Val. Et. Zipp.) PADA TIKUS PUTIH. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2006;16(1 Mar).
 42. Malek SNA, Lee GS, Hong SL, Yaacob H, Wahab NA, Faizal Weber J-F, et al. Phytochemical and cytotoxic investigations of *Curcuma mangga* rhizomes. *Molecules*. 2011;16(6):4539-48.
 43. Tedjo A, Sajuthi D, Darusman LK. Aktivitas Kemoprevensi Ekstrak Temu Mangga. *J Makara, Kesehatan*. 2005;9(2):57-62.
 44. INDONESIA FOHA. PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 6 TAHUN 2016 TENTANG. Apotek; 2017.
 45. Preetha Anand ABK, Robert A. Newman, and Bharat B. Aggarwal. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises *Mol Pharmaceutics*. 2007;4 (6):807-18.
 46. Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2008;11(1):13.
 47. Pendurthi UR, Rao LVM. Suppression of transcription factor Egr-1 by curcumin. *Thrombosis research*. 2000;97(4):179-89.
 48. Giri RK, Rajagopal V, Kalra VK. Curcumin, the active constituent of turmeric, inhibits amyloid peptide-induced cytochemokine gene expression and CCR5-mediated chemotaxis of THP-1 monocytes by modulating early growth response-1 transcription factor. *Journal of neurochemistry*. 2004;91(5):1199-210.
 49. Baum L, Ng A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *Journal of Alzheimer's disease*. 2004;6(4):367-77.
 50. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GM, Daya S. Through metal binding, curcumin protects against lead-and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *Journal of inorganic biochemistry*. 2004;98(2):266-75.
 51. Ambegaokar SS, Wu L, Alamshahi K, Lau J, Jazayeri L, Chan S, et al. Curcumin inhibits dose-dependently and time-dependently neuroglial cell proliferation and growth. *Neuroendocrinology Letters*. 2003;24(6):469-.
 52. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Bush AI. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(7):346-51.

53. Barocas DA, Motley S, Cookson MS, Chang SS, Penson DF, Dai Q, et al. Oxidative stress measured by urine F2-isoprostane level is associated with prostate cancer. *The Journal of urology*. 2011;185(6):2102-7.
54. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*. 1998;78(2):547-81.
55. Colin K. Combs JCK, Shih-Chu Kao, and Gary E. Landreth. b-Amyloid Stimulation of Microglia and Monocytes Results in TNF α -Dependent Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and Neuronal Apoptosis. *The Journal of Neuroscience*, . 2001;, 21(4)::1179–88.
56. Yuji Ishii MD, Ph.D.,¹ Taro Sakamoto, M.D., Ryusuke Ito, M.D., and Katsuhiko Yanaga, M.D., Ph.D. F2-Isoprostanes and 2-Arachidonylglycerol as Biomarkers of Lipid Peroxidation in Pigs with Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Surgical Research* 2010;161:139–45.
57. Boyce RSPaJA. *Lipid Mediators of Hypersensitivity and Inflammation Middleton's Allergy: Principles and Practice Eighth Edition*
Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
; 2014
58. Montuschi P, Barnes P, Jackson Roberts L. Insights into oxidative stress: the isoprostanes. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(6):703-17.
59. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovascular Research*. 2000;47(3):410-8.
60. Gopaul NK, Zacharowski K, Halliwell B, Änggård EE. Evaluation of the postprandial effects of a fast-food meal on human plasma F 2-isoprostane levels. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;28(5):806-14.
61. Gopaul N, Halliwell B, Änggård E. Measurement of plasma F2-isoprostanes as an index of lipid peroxidation does not appear to be confounded by diet. *Free radical research*. 2000;33(2):115-27.
62. Richelle M, Turini M, Guidoux R, Tavazzi I, Metairon S, Fay L. Urinary isoprostane excretion is not confounded by the lipid content of the diet. *FEBS letters*. 1999;459(2):259-62.
63. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F 2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;28(4):505-13.
64. Montine TJ, Neely MD, Quinn JF, Beal MF, Markesbery WR, Roberts LJ, et al. Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease 1, 2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(5):620-6.
65. Pratico D, Clark CM, Liun F, Lee VY-M, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2002;59(6):972-6.
66. Koide S-i, Kugiyama K, Sugiyama S, Nakamura S-i, Fukushima H, Honda O, et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):539-45.
67. Kodim N. C-Reaktif Protein dan Laju Endap Darah Marker Inflamasi pada Infeksi Malaria Akut. *Medika Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2009; Edisi No 12 : Vol XXXV
68. HR R. Blood Tests to Detect Inflammation. Available from: Patient.co.uk.
69. Retnosekar YDE. PERBANDINGAN KANDUNGAN CURCUMINOID DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI FRAKSI CURCUMINOID KUNYIT (*Curcuma longa* Linn, *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe, dan *Curcuma mangga* Valeton and Zijp) SEBAGAI SENYAWA

AKTIF BAHAN PANGAN: Magister Tek. Pangan Unika Soegijapranata; 2014.

70. Fikriah I. Effect of curcumin on the levels of total cholesterol, LDL cholesterol, the amount of f2-isoprostan and foam cell in aortic wall of rats with atherogenic diet. *Folia Medica Indonesiana*. 2007;43(3):136-40.

71. Zulkarnain Z. Dasar Terapi Tumor dan Kanker di Rumah Riset Jamu "Hortus Medicus" Tawangmangu.

72. Zhang C, Browne A, Child D, Tanzi RE. Curcumin decreases amyloid- β peptide levels by attenuating the maturation of amyloid- β precursor protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(37):28472-80.

73. De la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001;293(5532):1164-6.

74. Kirsch IE. How expectancies shape experience: American Psychological Association; 1999.

75. Sheldon R, Opie-Moran M. The Placebo Effect in Cardiology: Understanding and Using It. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(12):1535-42.

76. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(21):1594-602.

77. Miller FG, Rosenstein DL. The nature and power of the placebo effect. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(4):331-5.

78. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, et al. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(7):789.



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

LAMPIRAN 1

Naskah Penjelasan Untuk Mendapatkan Persetujuan Dari Subjek Penelitian (Informasi Untuk Subyek)

Selamat pagi opa oma, saya adalah mahasiswa program studi doktoral (S3) bidang Ilmu Kedokteran pada Universitas Hasanuddin Makassar. Saya sedang melakukan penelitian tentang manfaat Temu Mangga terhadap fungsi tubuh manusia, terutama pada Lansia (usia lebih 60 tahun) yang semakin menurun tingkat kesehatannya. Proses penuaan dan timbulnya penyakit saat ini salah satunya dipicu oleh meningkatnya **radikal bebas suatu zat yang dapat merusak sel-sel organ tubuh** dan penurunan **anti oksidan suatu zat yang dapat melindungi tubuh** dari kerusakan tersebut tidak cukup untuk mengatasi peningkatan radikal bebas tersebut.

Temu Mangga suatu tanaman tradisional banyak ditemukan terutama dipedesaan Jawa sebagai lalapan dan diketahui juga mempunyai fungsi melindungi tubuh sehingga banyak digunakan sebagai pengobatan. Manfaat temu Mangga ini perlu dilakukan pembuktian secara ilmiah. Maka akan dilakukan pemeriksaan manfaat Temu Mangga dilaboratorium, berupa zat yang melindungi tubuh (Glutation) dan zat yang merusak tubuh (F2 isoprostane) serta zat yang membuat pikun (amiloid β). Pemeriksaan faktor gen / keturunan (APOE E4) pada penyakit pikun juga akan diperiksa. Partisipasi opa dan oma sangat berguna untuk kemajuan ilmu pengetahuan dalam mempopulerkan manfaat tanaman tradisional untuk kesehatan dan pengobatan. Semua hasil pemeriksaan dan pengukuran ini bersifat rahasia.

Kami akan melakukan serangkaian pemeriksaan fisik dan beberapa pertanyaan berupa kuesioner MoCA-Ina (menilai fungsi otak mis: daya ingat dll), pengambilan darah sekitar 5 cc / kali (1 kali diawal penelitian dan 1 bulan berikutnya), setiap kali pemeriksaan membutuhkan waktu sekitar 30 menit. Kapsul Temu Mangga akan diberikan 3 kali sehari @ 500 mg selama 1 bulan. Pemberian kapsul Temu Mangga

akan diberikan pagi jam 7, siang jam 12 dan sore jam 17 sebelum makan. Pada penelitian ini digunakan sebagian kelompok kontrol (pembanding) yang mendapat kapsul yang berisi tepung. Pemberian kapsul ini secara tersamar sehingga hanya petugas pemberi kapsul yang tahu.

Keuntungan opa – oma bila mengikuti penelitian ini :

1. Tidak dipungut bayaran.
2. Mengetahui apakah terdapat gen keturunan Demensia Alzheimer.
3. Mengetahui kondisi antioksidan (zat perlidungan tubuh) dalam memerangi radikal bebas (zat merusak tubuh) dan Amiloid β yang berperan pada terjadinya penurunan daya ingat.

Hasil penelitian ini akan kami seminarkan dengan tetap menjaga kerahasiaan opa oma.

Pada opa oma yang terpilih mengikuti penelitian ini, kami akan menghubungi opa oma sebelum hari pelaksanaan. Bila terdapat sesuatu hal yang ingin ditanyakan atau masalah yang terjadi yang berhubungan dengan penelitian ini, silahkan menghubungi saya :

Pembicara : dr. Noer Saelan Tadjudin, SpKJ

Naskah selain dibagikan akan dijelaskan juga oleh peneliti dalam suatu ruangan dengan didampingi keluarga, pengurus panti, perawat dan Koas FK Untar.

Penjelasan dalam bentuk tatap muka dan diberikan kesempatan tanya jawab.

Tidak diberikan kompensasi tetapi semua pemeriksaan digratiskan.

Pada opa oma yang terpilih mengikuti penelitian ini, kami akan menghubungi opa oma sebelum hari pelaksanaan. Bila terdapat sesuatu hal yang ingin tanyakan atau masalah yang terjadi yang berhubungan dengan penelitian ini, silahkan menghubungi saya :

Nama : Noer Saelan Tadjudin

No.Hp/Telp. rumah : 08129132112

Alamat : Pamulang Permai 1 Blok: F no: 11, Tangerang Selatan.

Sebelum menandatangani formulir izin ini, perlu diketahui bahwa :

- Opa oma mempunyai hak berpartisipasi dalam penelitian ini dengan dasar kerahasiaan dijamin.
- Opa oma sewaktu-waktu berhak untuk menarik diri dari partisipasi kapanpun sebelum penelitian berakhir, tanpa perlu memberikan alasan. Bila opa oma memutuskan berhenti berpartisipasi, maka tak seorangpun boleh memaksa opa oma untuk berubah pikiran dan melakukan tindakan diskriminasi.



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

FORMULIR 2

PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama :
Umur :
Masa Kerja :
Satuan :
Alamat :

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat, dan apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini. Saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Dengan membubuhkan tandatangan saya di bawah ini, saya menegaskan keikutsertaan saya secara sukarela dalam studi penelitian ini.

	Nama	Tanda tangan	Tgl/Bln/Thn
Responden			
Saksi 1			
Saksi 2			

Penanggung Jawab Penelitian
Peneliti

dr.Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ.

Alamat: Pamulang Permai 1 Blok: F no: 11, Tangerang Selatan, Jawa Barat
Hp. 08129132112



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. Jl. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

LAMPIRAN 3

SUSUNAN TIM PENELITIAN

No.	Nama	Kedudukan dalam Penelitian
1.	dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ.	Peneliti Utama
2	Prof. dr. A. Jayalangkara, PhD, Sp.KJ (K).	Promotor
2.	Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS.	Ko-Promotor
3.	Prof. Dr. dr. Suryani Ashad, Sp.GK, MSc	Ko-Promotor



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

LAMPIRAN 4

BIODATA PENELITIAN UTAMA

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ. (L)
2	Tempat dan Tanggal Lahir	Jakarta , 16 Oktober 1961
3	E-mail	saelanpml@gmail.com
4	Alamat Rumah	Pamulang Permai 1 Blok: F no: 11, Tangerang Selatan. 15417.
5	Nomor Telepon/HP	08129132112
6	Status	Menikah

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2
Nama Perguruan Tinggi	Universitas tarumanagara Jakarta	Universitas Indonesia Jakarta
Bidang Ilmu	Kedokteran Umum	Kedokteran Jiwa
Tahun Masuk-Lulus	1981-1990	2000 - 2004
Judul Skripsi/Thesis/Disertasi	-	Penentuan Validitas <i>Videotaped clinical examination</i> Perilaku tipe A di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita Jakarta.
Nama Pembimbing/Promotor	-	DR.dr. Irawati Ismail, Sp. KJ (K)
Nama Perguruan Tinggi		Universitas Indonesia Jakarta
Bidang Ilmu		Kedokteran Jiwa
Tahun Masuk-Lulus		2000 - 2004

C. Pengalaman Penelitian Dalam 5 Tahun Terakhir
(Bukan Skripsi, Tesis, maupun Disertasi)

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber*	Jumlah (Rp)
1.	-			
2.	-			
3.	-			

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber	Jumlah (Rp)
1.	2005 - saat ini	Pengabdian di Panti Werda : STW Ria pembangunan Cibubur dan PWK Hana Ciputat, Jakarta 1 kali/bulan	(--)	(--)
5.	2015	Baksos dalam rangka HUT FK Untar ke 50 di Belitung.	LPKMV	Rp.34.000.000,-

E. Publikasi Artikel Ilmiah Dalam Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Artikel Ilmiah	Volume/ Nomor/Tahun	Nama Jurnal
1.	-		
2.	-		
3.	-		

F. Pemakalah Seminar Ilmiah (*Oral Presentation*) dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Nama Pertemuan Ilmiah/Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat 30 Nov' 13
1.	"Breast Cancer" Clinical Update"	"Gangguan Depresi"	RS.Royal Taruma
2	"Menjaga Kesehatan Jiwa pada Lansia"	"Gangguan Demensia"	RS Royal Taruma. 20 Jan' 15

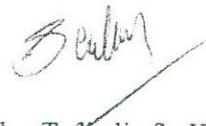
G. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit
1.	-			
2.	-			
3.	-			

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidak-sesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Etik penelitian pada Manusia untuk Komisi Etik Universitas Hasanuddin Makassar.

Makassar, 25 Juni'2016



dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ.

LAMPIRAN 5



SURAT PERSETUJUAN ATASAN

Nomor : 098/PERS/FK UNTAR/VI/2016

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dr.dr. Meilani Kumala, MS., SpGK (K)
Pangkat : Lektor Kepala
Jabatan : Dekan

Menerangkan bahwa yang bersangkutan di bawah ini :

Nama : dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ.
Pangkat/NRP : Asisten ahli/10405006
Jabatan : KaBag Geriatri dan dosen Psikiatri
Judul Proposal:

**Peran dan Patomekanisme Temu Mangga dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif Lansia:
Studi invivo Polimorfisme Gen Enzim GCL (Glutamate Cysteine Ligase), APOE ϵ 4, Kadar
plasma: amiloid β , Glutathion dan F2 Isoprostane.**

**Suatu Penelitian Eksperimental di Panti Werda STW Ria Pembangunan dan PWK Hana, Jakarta*
2016.**

Menyetujui kepada yang bersangkutan di atas untuk meminta Permohonan Persetujuan Etik Penelitian Menggunakan Subyek Manusia di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Jakarta, 23 Juni 2016


Dr. dr. Meilani Kumala, MS., SpGK.(K)
Dekan FK. UNTAR



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN**

KAMPUS TAMALANREA JL.P.KEMERDEKAAN KM.10 MAKASSAR 90245
Tlp.0411 588556, 580216,586200, Ext.1093, Fax. 0411 590663

SURAT PERSETUJUAN PEMBIMBING

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Prof. dr. A. Jayalangkara, PhD,Sp.KJ (K).
Jabatan : Promotor

Menerangkan bahwa yang bersangkutan dibawah ini :

Nama : dr. Noer Saelan Tadjudin, SpKJ.

NIM : P0200313032

Program Studi : S3 Ilmu Kedokteran

Judul :

Peran dan Patomekanisme Temu Mangga dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif

Lansia: Studi invivo Polimorfisme Gen Enzim GCL (*Glutamate Cysteine Ligase*),

APOE 4, Kadar Plasma: Amiloid β , Glutation dan F2 Isoprostane.

**Suatu Penelitian Eksperimental di Panti Werda STW Ria Pembangunan dan PWK Hana,
Jakarta' 2017.**

Menyetujui kepada mahasiswa yang bersangkutan di atas untuk meminta Permohonan
Persetujuan Etik Penelitian Menggunakan Subyek Manusia di Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin.

Makassar. 25 Juni 2016

Promotor.

Prof. dr. A. Javalangkara Tanra, Ph.D.,Sp.KJ (K)
NIP. 19550221 198702 1 001



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

LAMPIRAN 6,

DESKRIPSI PENELITIAN

I.1 Latar Belakang

Dunia kesehatan dewasa ini semakin membuka diri terhadap berbagai bentuk terapi dan salah satu yang banyak ditemui di Indonesia adalah terapi Herbal. Indonesia kaya akan berbagai ragam tanaman, sehingga terapi herbal yang relatif lebih terjangkau menjadi alternatif pilihan. Terapi herbal dapat menjadi pilihan terutama untuk penyakit-penyakit degeneratif pada Lansia (lanjut usia) yang semakin meningkat dan sampai saat ini belum memuaskan.

Saat ini Jumlah penduduk Lansia telah meningkat secara global termasuk di Indonesia. Menurut **undang-undang nomor 13 tahun 1998** tentang kesejahteraan Lansia, yang dimaksud dengan Lansia adalah penduduk yang telah mencapai usia 60 tahun keatas. Pemerintah telah menaruh perhatian dan mengantisipasi peningkatan populasi Lansia dengan membentuk Komisi Nasional Lanjut Usia berdasarkan keputusan Presiden no: 52 tahun 2004. (2)

Menurut laporan *United Nations Population Division, World Population Ageing* 2009, Jumlah penduduk Lansia di dunia pada tahun 2009 mencapai 737 juta jiwa (11%) dan tahun 2050 akan mencapai 2008 juta jiwa (22%). Badan kesehatan dunia (WHO) telah memperingatkan bahwa jumlah penduduk Lansia akan menjadi masalah dikemudian hari.

Di Indonesia: Jumlah penduduk Lansia pada tahun 2009 mencapai 20,2 juta jiwa (9%) dan tahun 2050 akan mencapai 71,6 juta jiwa (25%) seperempat dari total penduduk Indonesia adalah Lansia. (3)

Di Jepang: Menurut badan pusat statistik Jepang, jumlah penduduk Lansia tahun 2012 sudah mencapai 41,039 juta (32,18%), keadaan ini jauh melampaui rata-rata dunia dimana tahun 2050 baru akan mencapai 2008 juta jiwa (22%). (4)

Peningkatan penduduk Lansia berdampak pada bidang kesehatan berupa peningkatan penyakit-penyakit degeneratif, salah satunya berupa gangguan fungsi kognitif berupa penurunan daya ingat atau Demensia Alzheimer (DA) yang disertai dengan perubahan perilaku yang dikenal sebagai *Behaviour and Psychological of Dementia* (BPSD). Penurunan daya ingat dan gangguan perilaku seperti halusinasi dan paranoid, akan menimbulkan kesalah pahaman dalam keluarga. Pengetahuan keluarga dan tenaga medis yang kurang tentang penyakit ini dapat berakibat hancurnya hubungan dalam keluarga tersebut, dimana keadaan ini cukup sering saya temukan dalam praktek sehari-hari.(5) Pengobatan hingga kini belum memuaskan dan mahal, sehingga **penting** untuk segera mencari alternatif terapi yang efektif dan tidak terlalu mahal untuk mengatasi peningkatan kasus DA dan BPSD ini.

Saat ini sangat **diperlukan terobosan** untuk dapat mengobati kasus demensia dengan hasil memuaskan dan curcumin yang berasal dari tanaman kunyit dapat menjadi alternatif terapi yang menjanjikan. Di Indonesia terutama di Jawa kunyit dalam bentuk minuman jamu telah digunakan sebagai minuman penambah kesehatan. Khasiat curcumin diketahui sebagai anti inflamasi, **anti oksidan kuat** dan mengurangi plak-plak β amiloid di otak, dengan kemampuan seperti ini diharapkan curcumin dapat menjadi alternatif yang sangat menjanjikan untuk mengobati DA. (6-8)

Penelitian curcumin dari Temu Mangga belum banyak dilakukan dan masih terdapat hasil yang kontroversial. Penelitian ini untuk mengetahui manfaat Temu Mangga dan cara kerjanya sebagai anti oksidan. **Keterbaruan** penelitian ini untuk melihat hubungan polimorfisme gen APOE ϵ 4 dan gen enzim GCL dengan kadar plasma: Amiloid β , Glutation (GSH) dan F2 Isoprostane, sebelum dan sesudah pemberian Curcumin yang berasal dari Temu Mangga pada Lansia. Lokasi penelitian direncanakan akan dilakukan di 2 panti werda dimana pemberian Temu Mangga dapat dikontrol dengan baik.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dimana terjadi peningkatan jumlah Lansia yang diikuti dengan peningkatan penyakit-penyakit degeneratif, salah satunya berupa penurunan fungsi kognitif dikenal sebagai Demensia Alzheimer (DA). Penyakit DA sampai saat ini belum dapat diobati dengan memuaskan, sehingga Temu Mangga diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan. Dengan memperhatikan masalah diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan-pertanyaan penelitian dalam bentuk:

I.2.1 Pertanyaan Penelitian

1. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat meningkatkan fungsi kognitif Lansia (Kuesioner MoCA-Ina) ?
2. Sejauh mana pemberian kapsul Temu Mangga dapat meningkatkan fungsi kognitif Lansia (Kuesioner MoCA-Ina) ?
3. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat mencengah stres oksidatif pada Lansia ?
4. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat meningkatkan anti oksidan pada Lansia ?
5. Apakah pemberian kapsul Temu Mangga dapat mengurangi kadar amiloid β plasma pada Lansia ?
6. Apakah terdapat hubungan antara gen enzim GCL dengan kadar anti oksidan plasma pada Lansia ?
7. Apakah terdapat hubungan antara gen enzim GCL dengan kadar anti oksidan plasma pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga ?
8. Apakah terdapat hubungan antara gen Apoe 4 dengan kadar amiloid β plasma pada Lansia ?

I.3 Tujuan Penelitian Umum dan Khusus

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui peran dan patomekanisme Temu Mangga meningkatkan fungsi kognitif Lansia.

I.3.2 Tujuan khusus

1. Mendapatkan dan membandingkan nilai MoCA- Ina pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga dan placebo.
2. Mengetahui dan membandingkan kadar F2 Isoprostane plasma pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga dan placebo.
3. Mengetahui dan membandingkan kadar Glutation plasma pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga dan placebo.
4. Mengetahui dan membandingkan nilai amiloid β plasma pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga dan placebo.
5. Mengetahui dan membandingkan hubungan ekspresi gen enzim GCL dengan kadar Glutation plasma pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga dan placebo.
6. Mengetahui dan membandingkan hubungan ekspresi gen APOE $\epsilon 4$ dengan kadar amiloid β plasma pada Lansia yang mendapat kapsul Temu Mangga dan placebo.

III.3 Hipotesis

1. Pemberian suplemen Temu Mangga dapat memperbaiki fungsi kognitif Lansia.
2. Pemberian Temu Mangga dapat menurunkan kadar F2 Isoprostane plasma.
3. Pemberian Temu Mangga dapat meningkatkan kadar Glutation plasma.
4. Pemberian Temu Mangga dapat menurunkan kadar Amiloid β plasma.
5. Terdapat hubungan antara gen enzim GCL dengan kadar Glutation plasma.
6. Terdapat hubungan antara gen APOE $\epsilon 4$ dengan kadar Amiloid β plasma.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat lebih memperjelas/membuktikan manfaat Temu Mangga untuk mencegah atau mengurangi terjadinya stres oksidatif pada Lansia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk pengembangan penelitian lanjutan.

I.4.2 Manfaat Aplikasi

Hasil penelitian dapat diterapkan sebagai alternatif terapi atau terapi tambahan untuk pencegahan dan mengurangi progresivitas penurunan fungsi kognitif terutama daya ingat pada Lansia, sehingga berguna bagi umat manusia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinik dengan desain penelitian *double blind randomized controlled pre and post test group design*, untuk mencari manfaat Temu Mangga (variabel independen) pada manusia terutama pada Lansia. Pemberian kapsul Temu Mangga akan dievaluasi dengan pemeriksaan Gen: APOE $\epsilon 4$ – GCLC dan pemeriksaan Elisa: kadar Glutathione, F2 Isoprostane, Amiloid β serta pemeriksaan kuesioner MoCA-Ina (variabel dependen).

Sebagai langkah awal, saya akan lakukan koordinasi dengan sejawat Psikiatri untuk Kuesioner MoCA-Ina dan dengan bagian Gizi untuk bahan baku suplemen Temu Mangga serta bagian laboratorium penelitian RS UNHAS untuk pemeriksaan Elisa dan Gen.

Data awal penelitian dikumpulkan dari:

1. Catatan/*Medical Record* penghuni Panti Werda Hana dan STW Cibubur.
2. Pemeriksaan tanda-tanda vital.
3. Pemeriksaan dengan kuesioner MoCA-Ina untuk menilai fungsi kognitif.
4. Pengambilan darah bekerjasama dengan laboratorium rumah sakit Royal Taruma berupa plasma darah untuk pemeriksaan Elisa: Amiloid β , F2 Isoprostane, Glutathione. Sampel disimpan di *Freezer* pada suhu -20°C . Sedangkan Gen enzim GCLC serta APOE $\epsilon 4$ disimpan pada suhu kamar.

5. Pemeriksaan Elisa Amiloid β , F2 Isoprostane, Glutation dan ekstraksi DNA, Polimorfisme / mutasi Gen GCLC, APOE ϵ 4 / dengan menggunakan sequencing.

Sampel usia 60 – 90 tahun dilakukan randomisasi sederhana setelah itu diberikan Temu Mangga setiap hari dengan dosis 3 x 500 mg/kapsul (*double blind*) selama 30 hari. Setiap hari akan diobservasi tanda-tanda vital dan adanya efek samping. Penelitian direncanakan akan dilakukan 1 semester. Pemeriksaan MoCA-Ina akan dievaluasi setiap 2 minggu, sedangkan marker plasma amiloid β , Glutation dan F2 Isoprostane diperiksa pada awal dan akhir penelitian. Gen enzim GCLC dan APOE ϵ 4 akan diperiksa hanya diawal penelitian.

Data yang didapat akan dihitung dan dianalisis dengan statistik.

TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Tempat dan Waktu

Penelitian direncanakan selama 6 bulan Maret - Agustus 2017 di panti werdha Hana dan STW Cibubur Jakarta. Waktu penelitian mencakup pemberian suplemen Temu Mangga ditambah dengan pemeriksaan Gen: APOE ϵ 4 – GCLC dan pemeriksaan Elisa: kadar Glutation, F2 Isoprostane, Amiloid β serta pemeriksaan kuesioner MoCA-Ina.

Waktu penelitian :

6. 2 bulan untuk persiapan subjek, kuesioner/inter rater, kapsul temu Mangga dan persiapan pemeriksaan Gen dan Elisa.
7. 2 bulan pemberian, pemeriksaan fisik sederhana (status internis), suplemen, kuesioner dan pengambilan darah subjek serta pemeriksaan Gen dan Elisa.
8. 2 bulan untuk menganalisa hasil penelitian dan analisis statistik.

Populasi dan Sampel

Populasi terjangkau yang diambil dalam penelitian ini adalah Lansia yang tinggal di panti werdha Hana Ciputat dan STW Ria Pembangunan Cibubur, Jakarta).

Perkiraan Besar Sampel

Uji klinik merupakan penelitian **analitis numerik tidak berpasangan** , maka rumus yang digunakan menghitung besar sampel:

Rumus besar sampel

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{x_1 - x_2} \right)^2$$

$$Z\alpha = 5\% = 1,64$$

$$Z\beta = 105 = 1,28$$

$$x_1 - x_2 = 2$$

Telah dilakukan pengukuran pada 10 Lansia dengan kuesioner MoCA-Ina dan didapat rerata = 27 ± 3

$$S = 3$$

$$= 2 \left(\frac{(1,64 + 1,28)3}{2} \right)^2 = 38$$

Sampel masing2 kelompok = 38 orang.

Sampel yang diteliti:

Jumlah subjek untuk polimorfisme Gen APOE $\epsilon 4$ dan GCLC sejumlah 112 Orang.

Dari 112 orang tersebut hanya 90 orang diikuti sertakan untuk pemeriksaan ELISA dan pemberian kapsul Temu Mangga.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

1. Semua lansia di panti werdha Hana dan STW Ria Pembangunan yang berusia 60-90 tahun.
2. Dapat dilakukan pemeriksaan kuesioner MoCA-Ina.

Kriteria Eksklusi

1. Lansia yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan psikiatri misalnya: Imobilisasi total dengan regresi kognitif berat, tidak dapat berbicara dan berkomunikasi.
2. Lansia dengan depresi, insomnia dan anemia yang tidak dapat diatasi dengan terapi.

Kriteria pengunduran diri

Apabila subjek berhalangan ketika pelatihan berlangsung sehingga tidak dapat mengikuti proses pelatihan, maka subjek berhak mengundurkan diri dari penelitian.

Analisis Data

Semua data dianalisis statistik dengan metode uji-t tidak berpasangan.

1.



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. J.L. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

LAMPIRAN 7. ALAT DAN BAHAN YANG DIPAKAI DALAM PENELITIAN

1. Pemeriksaan tanda2 vital dan pemeriksaan fisik sesuai status Internis dengan stetoskop, tensi meter air raksa/portabel, senter dan buku catatan pasien.
2. Pemeriksaan fungsi kognitif dengan kuesioner MoCA-Ina.
3. Pengambilan plasma darah vena untuk pemeriksaan Elisa disimpan pada tabung red vacutainer dan untuk pemeriksaan Gen disimpan pada tabung plain vacutainer.
4. Jarum 22 G vacutainer.
5. Lemari es/freezer - 20 °C untuk menyimpan sampel darah (Elisa) sampai saat pemeriksaan.
6. Cooler box dan es batu untuk penyimpanan selama perjalanan ke laboratorium.
7. Kit Elisa Glutation Cayman, kit ELISA F2 isoprostan Cayman, kit ELISA Amiloid β IBL 1-42 RE 59791
8. Alat PCR untuk pemeriksaan Gen APOE ϵ 4 dan GCL, ekstraksi DNA dan polimorfisme – sequencing.
9. 4 Enzim idt untuk 2 gen masing-masing 2 untuk ekstraksi DNA dan sequencing.
10. Kapsul temu Mangga @ 500 mg/kapsul sebanyak 80 botol (90 kapsul/botol).

**LAMPIRAN 10. FORMULIR PERMINTAAN PEMERIKSAAN
LABORATORIUM**

Kepada Yth :

Laboratorium penelitian HUM-RC
RS. Universitas Hasanuddin

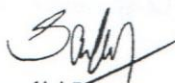
Dikirimkan sampel darah dalam red vacutainer dan plain vacutainer masing-masing sebanyak 112 sampel.

Mohon dilakukan ekstraksi DNA, PCR-RFLP Gen APOE E4 dan GCLC (masing-masing 112 sampel) serta pemeriksaan Elisa untuk: Glutation, F2 isoprostane, dan Amiloid β (masing-masing hanya 90 sampel).

Hasil pemeriksaannya mohon dikirim dan dikomunikasikan kepada kami dalam waktu yang tidak terlalu lama.

Atas bantuan dan kerjasamanya yang baik diucapkan terima kasih.

Makassar, 31 Januari 2018



Peneliti Utama
dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ.



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

Jl. JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, M.Med, Ph.D, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbuchari@yahoo.com

LAMPIRAN 14. RINCIAN BIAYA PENELITIAN

No.	Rincian Biaya Kegiatan	Jumlah
1.	Biaya pemeriksaan Gen: APOE ϵ 4 + GCL dan Elisa : Amiloid β + Glutation + F2 Isoprostane di Laboratorium penelitian HUM-RC RS. Universitas Hasanuddin	Rp. 262.469.000.
2.	Biaya pemeriksaan lab Hb	Rp. 13.280.000.
3.	Freezer medis (mini)+ Transport ki Coleman	Rp.12.000.000
4.	Biaya pengambilan darah+ penanganan sampel + biaya transport	Rp. 12.875.000.
5.	Biaya tiket, hotel dan transportasi selama penelitian	Rp. 23.700.000.
5.	Kapsul Temu Mangga	Rp.10.500.000.
6.	Biaya cetak, print dan publikasi	Rp.21.000.000.
	Total biaya	Rp. 355.824.000.

Makassar, 7 Maret 2017

Peneliti Utama

dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ.