

Analisis Potensi Curcumin Kunyit (*Curcuma longa*) Sebagai Agen Neuroprotektor, Antiinflamasi, dan Antioksidan: Inovasi Pengembangan Terapi yang Efektif pada Penderita Alzheimer

Surya Wijaya,* Muthmainnah Arifin*

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Korespondensi: suryawijaya_102@yahoo.com

ABSTRAK

Alzheimer merupakan gangguan demensia yang paling sering dialami oleh penduduk di seluruh dunia. Alzheimer tidak hanya menyumbang angka komplikasi, kecacatan, dan kematian yang cukup tinggi, namun penyakit ini juga berimplikasi pada aspek psikiatri dan ekonomi. Sayangnya, hingga saat ini belum ada penatalaksanaan medis yang mampu untuk mengobati Alzheimer secara efektif. Salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan sebagai terapi Alzheimer adalah kunyit (*Curcuma longa*) dengan komponen utamanya berupa curcumin. Tujuan penulisan karya tulis ini adalah untuk mengetahui mekanisme kerja dan potensi aplikasi curcumin kunyit sebagai terapi bagi penderita Alzheimer. Metode pengumpulan data karya tulis ini adalah dengan melakukan studi literatur, sedangkan metode analisis data dengan cara induktif.

Curcumin dapat berpotensi sebagai penatalaksanaan Alzheimer karena berfungsi sebagai agen neuroprotektor dengan menghambat siklus pembentukan protein β -amiloid dan protein tau, menurunkan aktivitas β -secretase dan asetilkolinesterase, serta antidislipidemia. Curcumin juga berperan sebagai antiinflamasi melalui efek inhibisi aktivitas NF-kB, COX-2, lipooksigenase, AP-1, iNOS dan Egr-1. Selain kedua efek itu, curcumin berpotensi sebagai agen antioksidan dengan menurunkan aktivitas lipid peroksidase, jumlah ROS, dan stress oksidatif yang diinduksi oleh homosistein. Hal ini menunjukkan bahwa curcumin kunyit memiliki potensi kuat untuk dikembangkan lebih lanjut menjadi alternatif terapi Alzheimer.

Kata kunci: Alzheimer, antiinflamasi, curcumin, kunyit, neuroprotektor

ABSTRACT

Alzheimer is the most common type of dementia disorders affecting people all over the world. Alzheimer not only contribute to complications, disability, and high mortality rate, but also has implications in psychiatry and economic aspects. Unfortunately, until now there is no medical management to treat Alzheimer effectively. One of the herbs that is used as Alzheimer therapy is turmeric (*Curcuma longa*) with its main components, curcumin. The aim of paper writing is to investigate the mechanism and potential applications of turmeric's curcumin as innovative therapy for Alzheimer patient. Data collection methods is literature study, whereas data analysis method is inductive.

Curcumin has potential as management modality of Alzheimer because it serves as a neuroprotective agent by inhibiting the formation protein β -amyloid and tau protein cycle, decreasing the activity of β -secretase and acetylcholinesterase, and antidislipidemia. Curcumin also acts as an anti-inflammatory agent through inhibition of NF-kB activity, COX-2, lipooxygenase, AP-1, iNOS, and Egr-1. In addition to these two effects, curcumin also has potential as an antioxidant agent through lowering activity of peroxidase, reactive oxygen species (ROS) and oxidative stress induced by homocysteine. This suggests that turmeric's curcumin has strong potential for further development into alternative Alzheimer therapies.

Keywords: Alzheimer, anti-inflammatory, curcumin, turmeric

PENDAHULUAN

Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai oleh penurunan memori dan kognitif, gangguan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, serta gangguan perilaku dan neuropsikiatri.¹ Keadaan ini ditunjukkan dengan kemunduran fungsi intelektual dan emosional secara progresif dan perlahan sehingga mengganggu kegiatan sosial sehari-hari.²

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan demensia yang paling sering terjadi di berbagai negara dunia. Organisasi Alzheimer Internasional mencatat sekitar 4,6 juta kasus demensia baru dilaporkan di dunia tahun 2001 atau muncul tujuh kasus baru setiap tujuh detik. Pada tahun 2050, jumlah penderita demensia diperkirakan mencapai 100 juta orang di dunia.³ Berbagai penelitian menunjukkan laju insidensi penyakit Alzheimer meningkat secara eksponensial seiring dengan bertambahnya umur dan mencapai 20-40% populasi yang berusia 85 tahun atau lebih.⁴

Prevalensi penyakit Alzheimer juga cukup tinggi di negara Asia Pasifik, termasuk di Indonesia. Pada tahun 2005 penderita demensia di kawasan Asia Pasifik berjumlah 13,7 juta orang. Kejadian demensia di Indonesia pada tahun 2005 yaitu 606.100 orang. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan peningkatan usia harapan hidup.⁵

Alzheimer menyebabkan angka kecacatan (morbiditas) yang cukup tinggi karena, seiring dengan berkembangnya penyakit, pasien Alzheimer akan mengalami disabilitas berat. Kemampuan pasien menjadi terbatas dan tidak mampu untuk mengurus kebutuhan dasar mereka atau untuk mengenali anggota keluarganya sehingga mereka sangat tergantung pada orang lain.⁶ Penderita Alzheimer sering mengalami disorientasi sehingga mereka mudah jatuh yang mengakibatkan fraktur tulang.⁷

Angka kematian pada Alzheimer pun cukup tinggi. Alzheimer merupakan

penyebab kematian ke-9 di Amerika Serikat. Kematian akibat Alzheimer meningkat 32,8% dari tahun 2000 sampai tahun 2004, sedangkan penyebab kematian karena semua jenis demensia meningkat dari 49.558 kematian pada tahun 2000 menjadi 65.829 kematian pada tahun 2004. Sebaliknya, kematian karena penyakit jantung koroner, kanker payudara, kanker prostat, dan stroke mengalami penurunan pada periode yang sama.^{5,5}

Penyakit Alzheimer tidak hanya berimplikasi secara medis, namun juga pada aspek ekonomi. Biaya yang dikeluarkan oleh pemerintah Amerika Serikat untuk mengatasi penyakit ini sangat besar, diperkirakan antara US\$ 83,9-100 milyar dolar per tahun. Biaya yang diperkirakan ini, termasuk biaya perawatan akibat hilangnya produktivitas kerja (*caregivers fee*), biaya tekanan jiwa untuk anggota keluarga pasien akibat masalah-masalah kesehatan, perawatan di rumah (*homecare*), dan perawatan jangka panjang (*long term care*).⁴

Permasalahan penyakit Alzheimer saat ini terkait terapi Alzheimer yang ada saat ini. Terapi farmakologis Alzheimer berupa obat penghambat kolinesterase, estrogen, antioksidan, dan obat anti-inflamasiasih memiliki keterbatasan dan masih terdapat efek samping.

Saat ini memang obat penghambat kolinesterase masih menjadi pilihan terapi untuk pasien. Namun, obat ini masih memiliki keterbatasan berupa harga yang relatif mahal dan toksisitas yang cukup banyak, seperti muntah, diare, muntah, insomnia, fatigue, keram, toksisitas hepar, dan gejala gastrointestinal.^{2,4}

Penelitian observasional prospektif memberi kesan efek protektif terapi sulih hormon estrogen. Namun, kecemasan terhadap adanya risiko kanker pada pemakaian estrogen masih mengganggu. Selain itu, harganya mahal dan data saat ini masih dianggap kurang cukup masih menjadi kendala untuk merekomendasikan terapi sulih hormon bagi terapi Alzheimer.^{2,4}

Antioksidan pun dilaporkan mempunyai khasiat, tetapi harganya mahal dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.² Terapi lainnya, seperti obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) memiliki khasiat ringan terhadap perbaikan memori. Namun, saat ini penggunaan OAINS tidak dapat direkomendasikan bagi Alzheimer karena bukti khasiatnya belum memadai dan tidak langsung, sementara toksisitas obat ini cukup besar, meliputi toksisitas pada saluran pencernaan, hati, dan ginjal.^{8,9}

Secara keseluruhan, terapi Alzheimer di atas belum mampu secara efektif dan efisien menangani penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, perlu penatalaksanaan multifungsi dengan keefektifan yang tinggi dan efek samping yang minimal sebagai terapi pilihan Alzheimer.

Indonesia memiliki lebih kurang 30.000 spesies tumbuhan dan 940 spesies di antaranya termasuk tumbuhan berkhasiat (180 spesies telah dimanfaatkan oleh industri jamu tradisional) merupakan potensi pasar obat herbal dan fitofarmaka. Kemandirian bangsa Indonesia yang kaya akan bahan obat tradisional mendorong masyarakat untuk memanfaatkan program *back to nature* sebagai pengobatan herbal alternatif.¹⁰ Salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan sebagai terapi Alzheimer adalah kunyit (*Curcuma longa*).

Curcumin dalam kunyit berperan sebagai *multiple agent*, yaitu agen neuroprotektor, antioksidan, antiinflamasi, dan antikoagulan, serta dapat menembus sawar darah-otak sehingga dapat mencapai konsentrasi puncak yang cukup signifikan. Keempat potensi yang dimiliki curcumin, membuat curcumin dalam kunyit dapat dijadikan terapi multifungsi pada alzheimer.^{9,11-13}

Curcumin dapat berperan sebagai agen neuroprotektor karena berperan sebagai antiagregasi A β , inhibitor β -secretase serta penghambat pembentukan protein tau, dan aktivitas asetilkolinesterase.^{11,12} Curcumin terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan

menghambat aktivitas NF-kB, siklooksigenase-2 (COX-2) dan lipooksigenase yang terlibat dalam proses sintesis zat-zat pro-inflamasi.⁹ Curcumin juga berfungsi sebagai antioksidan karena menghambat aktivitas lipid peroksidase dan jumlah spesies oksigen reaktif (ROS), menurunkan stress oksidatif yang diinduksi homosistein, serta mengurangi jumlah kalsium interseluler dan hiperfosforilasi protein tau.^{11,13}

Kombinasi dari berbagai mekanisme kerja ini dapat memberikan efek perbaikan fungsi kognitif dan perilaku pada pasien Alzheimer. Selain itu, curcumin terbukti aman untuk dikonsumsi karena tidak dijumpai toksisitas atau toksisitas yang minimal pada penelitian binatang maupun manusia.¹⁰

Curcumin diduga memiliki potensi untuk digunakan sebagai terapi yang efektif dengan efek samping yang minimal pada penderita alzheimer. Oleh karena itu, perlu dikaji lebih lanjut mengenai mekanisme kerja dan potensi tersebut dengan menggagas karya tulis yang berjudul "**Analisis Potensi Curcumin Kunyit (*Curcuma longa*) sebagai Agen Neuroprotektor, Antiinflamasi, dan Antioksidan: Inovasi Pengembangan Terapi yang Efektif pada Penderita Alzheimer**".

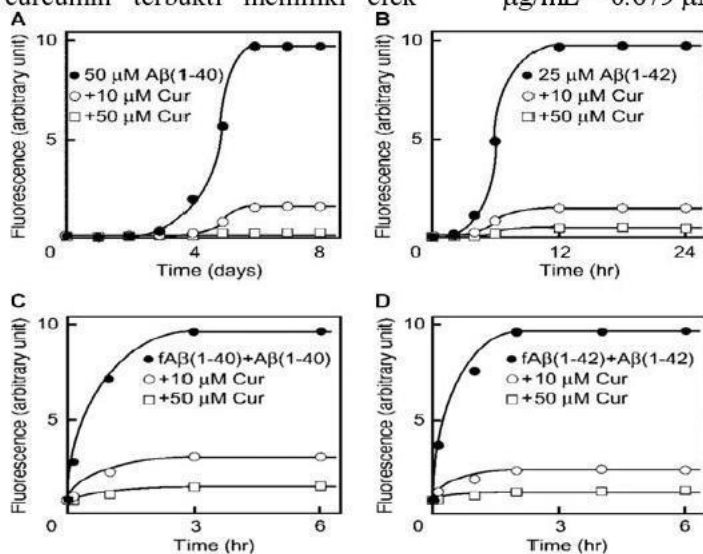
PEMBAHASAN

Potensi Curcumin sebagai Agen Neuroprotektor pada Pasien Alzheimer

Curcumin berperan sebagai neuroprotektor karena berperan dalam siklus pembentukan protein β -amiloid (A β). Curcumin dapat berperan sebagai antiagregasi A β karena curcumin menghambat pembentukan fibriler A β yang berasal dari A β 40 dan A β 42 dan mengganggu stabilisasi fibril A β yang belum terbentuk (EC₅₀ = 0,19-0,63 μ M).^{11,14} Curcumin pun terbukti secara in vivo dan in vitro dapat mencegah pembentukan dan mengurangi toksisitas oligomer A β 42 pada masing-masing konsentrasi 13,6 μ mol/g dan 0,1-1,0 μ M

dengan $IC_{50} = 361.11 \pm 38.91 \mu M$.^{15,16} Selain itu, dalam sebuah percobaan in vitro, curcumin terbukti memiliki efek

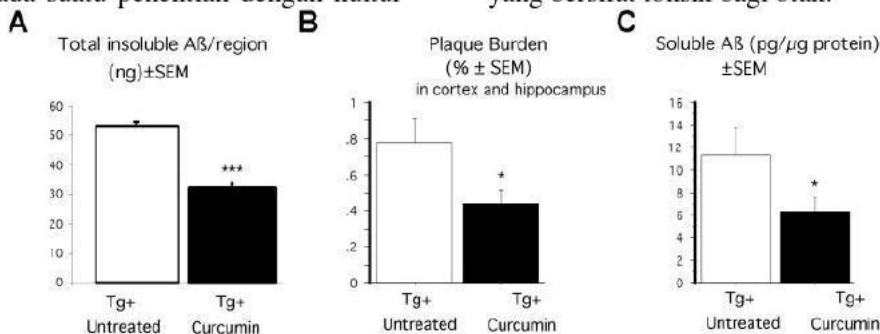
inhibisi terkuat jika dibandingkan dengan 214 komponen lain dengan $IC_{50} = 0.25 \mu g/mL = 0.679 \mu M$.¹⁷



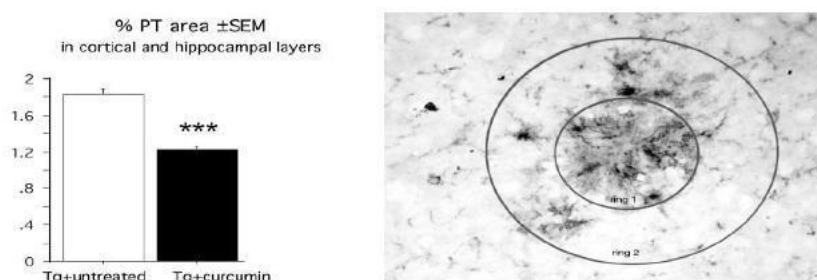
Gambar 1. Efek Inhibisi Curcumin pada (A & B) Pembentukan Fibril Protein Aβ40 dan Aβ40 (C & D) Agregrasi Fibril Protein Aβ40 dan Aβ40.¹¹

Curcumin memiliki efek inhibisi β -secretase karena curcumin menurunkan ekspresi enzim yang berperan dalam pembentukan Aβ, yaitu β -secretase dan β -site APP-cleaving enzyme 1 (BACE-1). Kedua enzim ini berperan dalam pemecahan molekul protein prekursor Aβ yang berperan dalam pembentukan protein Aβ.¹¹ Pada suatu penelitian dengan kultur

sel neuron, 3–30 μM curcumin terbukti menurunkan upregulasi BACE-1 sekaligus menurunkan ekspresi mRNA protein prekursor Aβ dan BACE-1.¹⁸ Penelitian lain juga menemukan bahwa 1–30 μM curcumin mengurangi produksi Aβ yang diinduksi oleh spesies oksigen reaktif dan 20 μM mencegah perubahan struktur Aβ yang bersifat toksik bagi otak.¹⁹



Gambar 2. Efek Curcumin dalam menurunkan (A) protein β -amiloid tidak larut total; (B) plak amiloid; (C) protein β -amiloid larut.⁹



Gambar 3. Perbandingan Efek Pemberian Curcumin terhadap Plak Mikroglia; kanan penurunan plak mikroglial pada lapisan membran dalam dan lapisan membran dalam (lapisan kortikal dan hipokampus); kiri ring 1= tanpa pemberian curcumin; ring 2 = pemberian curcumin⁹

Kombinasi kedua efek di atas mengurangi kerusakan oksidatif dan kehilangan sinaptofisin yang disebabkan oleh deposit protein A β dan meningkatkan proteksi terhadap mikroglial pada struktur yang berdekatan dengan deposisi protein A β . Hal ini yang selanjutnya mengurangi defisit memori spasial pada penderita Alzheimer.¹¹

Tidak hanya berperan dalam siklus pembentukan protein A β , curcumin juga mempengaruhi pembentukan protein tau dan aktivitas asetilkolinesterase. Curcumin terbukti dapat menurunkan protein tau terfosforilasi pada membran neuron hipokampus karena menurunkan ekspresi kinase terminal c-Jun-N dan substrat reseptor insulin-1 (IRS-1) terfosforilasi.^{19,20} Hal ini menyebabkan perbaikan perilaku pada penyandang Alzheimer. Selain itu, curcumin terbukti menghambat aktivitas asetilkolinesterase (AChE) secara in vitro dengan IC₅₀ = 67.69 μ M.²¹

Curcumin memperbaiki profil lipid dengan memodifikasi kadar lipid peroksidase serum, kolesterol HDL, dan kadar serum kolesterol total. Pada sebuah penelitian, pemberian 500 mg curcumin selama 7 hari terbukti menurunkan kadar kolesterol karena meningkatkan aktivitas kolesterol-7 α -hidroklase dan meningkatkan katabolisme kolesterol melalui mobilisasi α -tocopherol dari jaringan lemak serta peningkatan transpor kolesterol LDL dan VLDL dalam

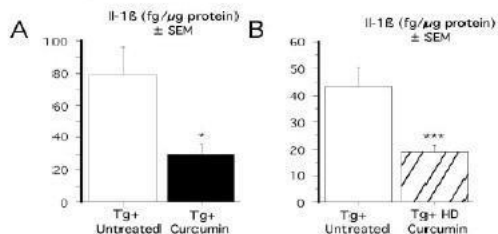
plasma.¹² Data dari penelitian pada sepuluh sukarelawan sehat yang diberi 500 mg curcumin selama 7 hari menghasilkan penurunan bermakna kadar lipid peroksidase serum (33%), peningkatan kolesterol HDL (29%), dan penurunan kadar serum kolesterol total (12%).¹⁰ Perbaikan profil ini berkorelasi positif dengan penghambatan deposisi protein β -amiloid dan progresivitas penyakit pada pasien Alzheimer.¹²

Potensi Curcumin sebagai Antiinflamasi pada Pasien Alzheimer

Curcumin terbukti memiliki efek antiinflamasi yang berperan penting dalam patogenesis Alzheimer. Curcumin dapat menghambat aktivitas NF- κ B, COX-2, dan lipooksigenase yang terlibat dalam proses sintesis zat-zat pro-inflamasi, seperti leukotrin, prostaglandin, dan tromboksan.¹² Aktivitas inhibisi terhadap tromboksan A-2 juga sekaligus menghambat agregrasi platelet yang mencegah faktor risiko dan perburukan Alzheimer akibat gangguan vaskularisasi pada otak.^{10,12} Aktivitas antiinflamasi curcumin pun setara dengan obat antiinflamasi steroid dan nonsteroid, seperti indometasin dan fenilbutazon.¹²

Curcumin terbukti menghambat transkripsi yang diperantarai oleh protein aktivasi-1 (AP-1) secara in vitro dan menekan aktivitas *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada makrofag yang teraktivasi yang selanjutnya akan menekan produksi sitokin yang menginduksi

inflamasi.^{9,11} Suatu penelitian dengan menggunakan sel PBM dan THP-1 melaporkan bahwa curcumin (12,5-25 μM) menekan *early growth response-1* (Egr-1), yang selanjutnya menurunkan ekspresi sitokin (TNF- α dan IL-1 β) dan kemokin (MIP-1 β , MCP-1, dan IL-8).^{9,22}



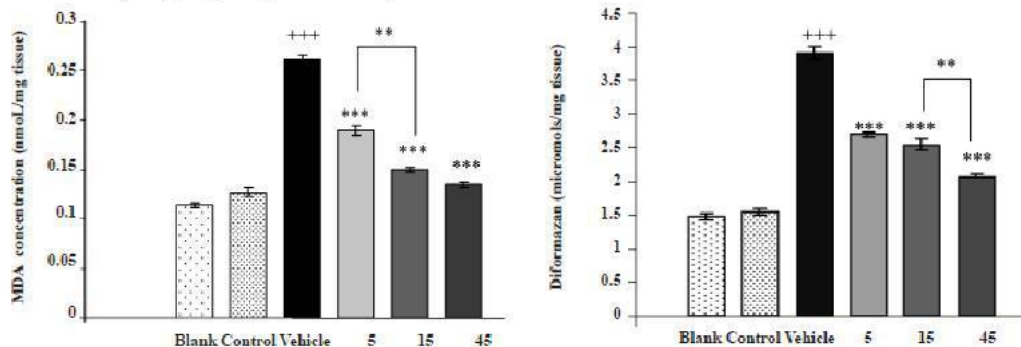
Gambar 4. Efek (a) Curcumin dosis rendah dan (b) Curcumin dosis tinggi terhadap Penurunan Kadar IL-1 β ⁹

Potensi Curcumin sebagai Antioksidan pada Pasien Alzheimer

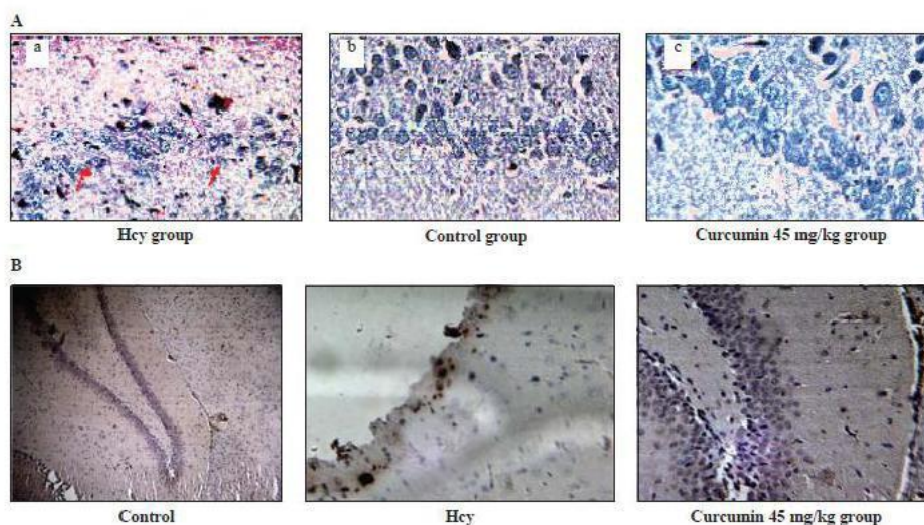
Terdapat hubungan antara kerusakan oksidatif dengan perkembangan penyakit Alzheimer. Peningkatan berbagai kadar molekul organik dalam bentuk teroksidasi (lipid, protein, DNA, dan karbohidrat) dijumpai pada otak, cairan

serebrospinal, darah, dan/atau urin pasien Alzheimer.¹² Curcumin mencegah kerusakan DNA fibroblas pada tikus dengan menghambat aktivitas lipid peroksidase dan jumlah spesies oksigen reaktif (ROS) serta mengurangi jumlah kalsium interseluler dan hiperfosforilasi protein tau. Curcumin juga dilaporkan melindungi sel PC12 ($\text{ED}_{50} = 7,1 \mu\text{g/mL}$) dan sel endotel vena umbilikalis manusia ($\text{ED}_{50} = 6,8 \mu\text{g/mL}$) dari oksidan.⁴³ Bahkan, curcumin terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang lebih poten dibandingkan dengan *alfa-tocopherol* dalam menurunkan jumlah kation radikal.¹²

Curcumin juga menurunkan stress oksidatif yang diinduksi oleh homosistein dengan menurunkan kadar malondialdehid (MDA) dan anion superoksida (SOA) serta meningkatkan ekspresi enzim antioksidan, seperti glutathion peroksidase (GSH-Px) dan superoksida dismutase (SOD). Kedua efek ini mengurangi neuro-toksitas homosistein, mengurangi apoptosis neuron hipokampus, dan memperbaiki defisit memori.^{10,13}



Gambar 5. Efek Berbagai Konsentrasi Curcumin terhadap Penurunan Konsentrasi Malondialdehid (kiri) dan Diformazan, Anion Superoksida (kanan).¹³



Gambar 6. Perbandingan Struktur Girus Dentat Hipokampus pada Kontrol dan Pasien dengan Homosisteinemia tanpa dan dengan Pemberian Curcumin (A) Pengecatan Hematoksilin dan Eosin; (B) Pengecatan imunohistokimia.¹³

Analisis Potensi dan Toksisitas Curcumin Kunyit (*Curcuma Longa*) sebagai Terapi Alzheimer

Di Indonesia, kunyit merupakan salah satu tanaman rempah dan obat asli dari wilayah Asia Tenggara. Khasiat fitofarmaka kunyit di atas telah terbukti secara klinis, baik in vivo maupun in vitro. Bahkan, khasiat curcumin kunyit telah mendapat pengakuan dari *World Health Organization* dan beberapa organisasi lainnya, seperti *Food and Drug Administration (FDA)* di Amerika.²³ Pada Alzheimer, curcumin kunyit (*Curcuma longa*) dapat berpotensi sebagai modalitas terapi karena curcumin dapat menembus sawar darah-otak dengan konsentrasi yang cukup tinggi ($4,04 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$), waktu paruh cukup panjang ($9,2 \pm 1,84$ menit), dan menetap hingga waktu yang cukup lama ($20,4 \pm 0,95$ menit), serta mampu berikatan dengan plak amiloid di otak, dan memperbaiki patologi yang ditimbulkan oleh plak amiloid dan kekusutan neurofibriler.²⁴

Selain fitofarmaka, toksisitas suatu zat menjadi salah satu hal yang diperhitungkan dalam pembuatan suatu obat menggunakan zat tersebut. Banyak dari zat-zat kimiawi yang memiliki potensi

untuk digunakan sebagai modalitas terapi, namun tidak dapat diproduksi dan digunakan pada manusia karena memiliki toksisitas yang tinggi pada dosis efektifnya.²⁵

Curcumin terbukti aman untuk dikonsumsi karena tidak dijumpai toksisitas atau toksisitas yang minimal pada penelitian binatang maupun manusia. Monyet dan tikus yang masing-masing diberi 0,8 mg/kgBB kurkumin/hari dan 1,8 mg/kgBB kurkumin/hari tidak menunjukkan efek samping. FDA pun mengklasifikasikan curcumin sebagai zat dengan predikat *Generally Recognized as Safe (GRAS)*. Tidak ditemukan efek samping pada pasien artritis rematoid yang diberi 1.200 mg/hari kurkumin selama 2 minggu dan tidak ada efek toksik setelah pemberian oral 8.000 mg kunyit (setara dengan 655 mg curcumin) per hari selama 4 bulan.¹⁰

Suatu penelitian klinis pada manusia menggunakan curcumin, kandungan fitofarmaka terpenting dalam kunyit dosis tinggi (8-12 gram) menunjukkan sedikit efek samping, antara lain diare dan mual. Akhir-akhir ini, curcumin dilaporkan menyebabkan anemia defisiensi besi. Tidak ada bukti

yang jelas mengenai efek curcumin pada ibu hamil, tetapi pada percobaan tikus dan babi terbukti tidak ada efek samping obstetri, baik kecepatan lahir maupun jumlah embrio yang lahir atau mati.⁴⁶ Namun, penggunaan pada kehamilan dan menyusui harus dengan pengawasan dokter karena pemberian dosis tinggi dapat menimbulkan gejala mual.¹⁰

Manusia bisa menoleransi curcumin dengan dosis tinggi tanpa efek samping yang signifikan dibandingkan dengan tikus, yang diakibatkan adanya perbedaan metabolisme pada manusia dibandingkan pada tikus yang lebih rentan. Walaupun demikian, pemakaian curcumin dikontraindikasikan pada pasien obstruksi saluran empedu, kolesistitis, dan hipersensitivitas serta perlu diwaspadai jika penggunaannya bersamaan dengan antikoagulan, antiplatelet, heparin, dan agen trombolitik karena meningkatkan risiko perdarahan.¹⁰

Ketersediaan bahan baku menjadi faktor utama yang berperan penting dalam produksi obat-obatan. Bahan baku yang tidak memadai akan menyebabkan produksi obat tidak dapat memenuhi kebutuhan pasien terhadap obat tersebut dan mengakibatkan harga obat menjadi sangat tinggi.²⁵ Salah satu sumber utama curcumin yang cukup tinggi, yaitu kunyit (*Curcuma longa*). Kunyit mengandung kadar curcuminoid 3-8%.²³

Kunyit merupakan tumbuhan yang sangat mudah tumbuh di daerah tropis pada wilayah dataran rendah hingga ketinggian 2.000 m di atas permukaan laut. Hal ini menjadikan kunyit sangat mudah untuk dibudidayakan di Indonesia yang merupakan negara dengan iklim tropis dengan intensitas cahaya matahari penuh dan curah hujan lebih 1.000 mm/tahun sepanjang tahun serta tanah yang subur. Saat ini saja di Indonesia, sentral penanaman kunyit di Jawa Tengah menghasilkan produksi mencapai 12.323 kg/ha. Hal diperkuat dengan harga yang relatif murah.²⁶

KESIMPULAN

Curcumin kunyit (*Curcuma longa*) dapat berpotensi sebagai terapi multi fungsi Alzheimer melalui 3 mekanisme utama yaitu: (1) sebagai agen neuroprotektordengan menghambat siklus pembentukan protein β -amiloid dan protein tau, menurunkan aktivitas β -secretase dan asetikolinesterase, dan antidislipidemia; (2) sebagai antiinflamasi melalui efek inhibisi aktivitas NF-kB, COX-2, lipooksigenase, AP-1, iNOS dan Egr-1; (3) sebagai agen antioksidan dengan menurunkan aktivitas lipid peroksidase, jumlah spesies oksigen reaktif (ROS), dan stress oksidatif yang diinduksi oleh homosistein melalui penghambatan aktivitas MDA dan SOA serta peningkatan ekspresi enzim antioksidan.

SARAN

Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis terapi dan cara pemberian curcumin yang efektif dan aman untuk digunakan pada manusia, khususnya pada pasien Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56-67.
2. Lumbantobing, SM. Penyakit Alzheimer. Dalam: Neurogeriatri. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2004. p.74-82.
3. Alzheimer's Disease and Referral Center. Alzheimer's disease. 2010. Diunduh dari: http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp#early, diakses tanggal 11 November 2012.
4. Wasilah R, Kuntjoro H. Ed. Aru W. Sudoyo, dkk. Demensia. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen IPD FKUI; 2006. Hlm.1364-8.
5. Alzheimer's Association. Alzheimer's Facts and Figures 2007. 2007. Diunduh dari:

- <http://www.demensia-in-europe.html>, diakses pada tanggal 11 November 2012.
6. Bird, TD. and Bruce LM. Dementia in Harrison's Principle of Internal Medicine 17th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 2539-43.
 7. Weller I, Schatzker J. Hip Fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. *Ann Epidemiol.* 2004;14:319-24.
 8. Walker D, Lue LF. Anti-inflammatory and immune therapy for Alzheimer's disease: current status and future directions. *Curr neuropharmacol.* 2007;5:232-43.
 9. Giselle PL, Teresa C, Fusheng Y, Walter B, Sally AF, Greg MC. The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse. *J. Neurosci.* 2001;21(21):8370-8377.
 10. Arief, N. Herbal pada Penyakit Metabolik. Dalam: Makalah Simposium Actual Comprehensive Database: Invention, Therapies, And Regulation on Herb Medicines. Tanggal 11 November 2012. p.64-5.
 11. Tsuyoshi H, Kenjiro O, Masahito Y. Curcumin and Alzheimer's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2010;16:285-97.
 12. John MR, Sally AF, Gregory MC, Donna LM, Jeffrey LC. A Potential Role of the Curry Spice Curcumin in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research.* 2005;5(2):1-6.
 13. Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Hajizadeh MA, Ataie R, Nasiraei MS. An investigation of the neuroprotective effects of Curcumin in a model of Homocysteine - induced oxidative stress in the rat's brain. *DARU.* 2010;18(2):128-36.
 14. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res.* 2004;75:742-50.
 15. Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem.* 2005;280:5892-901.
 16. Necula M, Kayed R, Milton S, Glabe CG. Small molecule inhibitors of aggregation indicate that amyloid beta oligomerization and fibrillization pathways are independent and distinct. *J Biol Chem.* 2007;282:10311-24.
 17. Kim H, Park BS, Lee KG, Choi CY, Jang SS, Kim YH, Lee SE. Effects of naturally occurring compounds on fibril formation and oxidative stress of beta-amyloid. *J Agric Food Chem.* 2005;53:8537-41.
 18. Lin R, Chen X, Li W, Han Y, Liu P, Pi R. Exposure to metal ions regulates mRNA levels of APP and BACE1 in PC12 cells: Blockage by curcumin. *Neurosci Lett.* 2008;440:344-7.
 19. Ma QL, Yang F, Rosario ER, et al. Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: Suppression by omega-3 fatty acids and curcumin. *J Neurosci.* 2009;29:9078-89.
 20. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: Intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron.* 2003;39:409-21.
 21. Ahmed T, Gilani AH. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal

- use of turmeric in Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;91:554–9.
22. 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. *J Neurochem* 2004;91:1199–1210.
23. Aggarwal BB, et al. *Curcumin: Biological and Medicinal Properties*. Houston: CRC Press; 2006.
24. M. Garcia-Alloza, L.A. Borrelli, A. Rozkalne, B.T. Hyman, B.J. Bacskai, Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem* 2007;102:1095–1104.
25. Elin Yulinah Sukandar. *Tren dan Paradigma Dunia Farmasi: Industri-Klinik-Teknologi Kesehatan*. 2004. Diunduh dari: http://www.itb.ac.id/focus/focus_file/orasi-ilmiah-dies-45.pdf, diakses pada tanggal 12 November 2012
26. Mono Rahardjo dan Oti Rostiana. *Budidaya Tanaman Kunyit*. Sirkuler No. 11, 2005.p. 2-6.