

JCA_Ragil.docx

by Pustaka Pubisher

Submission date: 25-Apr-2025 02:45AM (UTC-0400)

Submission ID: 2613218246

File name: JCA_Ragil.docx (154.9K)

Word count: 3968

Character count: 25251

Eksplorasi Efektivitas Asam Galat Sebagai Neuroprotektif dalam Menghambat Penyakit Alzheimer : Literatur Review

Ragil Parameswari Adji

Universitas Airlangga

Alamat: Universitas Airlangga

Korespondensi penulis: ragil.parameswari.adji-2021@fkm.unair.ac.id

5

Abstract. *Alzheimer's disease is one of the diseases that continues to increase where there have been about 50 million cases in the world. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive decline and memory loss that often occurs in the elderly. Gallic acid is a type of phytochemical compound that is high in antioxidants and is considered to slow the progression of Alzheimer's disease because it can avoid or neutralize the damaging effects of free radicals. However, there are still few scientific articles that explain the effect of gallic acid on Alzheimer's disease so it needs to be reviewed further. This scientific article was prepared using the literature review method sourced from several journals searched through several databases such as Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect. The purpose of preparing this scientific article is to find out more about the effect and mechanism of gallic acid treatment on Alzheimer's disease. The results show that gallic acid treatment with its antioxidant effects can significantly restore some of the symptoms caused by Alzheimer's disease.*

Keywords: *Alzheimer's disease, gallic acid, antioxidant*

Abstrak. Penyakit Alzheimer adalah salah satu penyakit yang terus mengalami peningkatan dimana telah terjadi sekitar 50 juta kasus di dunia. Penyakit Alzheimer merupakan penyakit dengan kelainan neurodegeneratif yang ditandai dengan adanya penurunan kognitif progresif dan kehilangan memori yang sering terjadi pada lansia. Asam galat merupakan salah satu jenis senyawa fitokimia yang mengandung antioksidan tinggi dan dinilai dapat memperlambat perkembangan penyakit Alzheimer karena dapat menghindari atau menetralkan efek radikal bebas yang merusak. Namun, masih sedikit artikel ilmiah yang menjelaskan pengaruh asam galat terhadap penyakit Alzheimer sehingga perlu untuk ditinjau lebih lanjut. Artikel ilmiah ini disusun menggunakan metode literature review yang bersumber dari beberapa jurnal yang dicari melalui beberapa database seperti Google Scholar, PubMed, dan Science Direct. Tujuan dari penyusunan artikel ilmiah ini adalah untuk mengetahui lebih lanjut terkait dengan pengaruh dan mekanisme pengobatan asam galat terhadap penyakit Alzheimer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengobatan asam galat dengan efek antioksidannya secara signifikan dapat memulihkan beberapa gejala yang diakibatkan oleh penyakit Alzheimer.

Received Desember 30, 2022; Revised April 30, 2023; Accepted Agustus 30, 2023

*Corresponding author, e-mail address

Kata kunci: Penyakit Alzheimer, asam galat, antioksidan

LATAR BELAKANG

Pada zaman yang semakin modern ini, angka kematian dan kesakitan di negara maju dan berkembang terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Salah satunya adalah penyakit Alzheimer. Menurut Calderaro, A., et al (2022) kasus penyakit Alzheimer telah mencapai sekitar 50 juta kasus di dunia dimana jumlah tersebut mengalami peningkatan dua kali lipat setiap 5 tahun. Penyakit Alzheimer adalah penyakit dengan kelainan neurodegeneratif yang biasanya sering terjadi pada lansia. Penyakit ini biasanya ditandai dengan adanya penurunan kognitif progresif dan kehilangan memori atau demensia. ⁴ Sampai saat ini penyebab dari penyakit Alzheimer masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hipotesis yang menyatakan bahwa etiologi dari penyakit tersebut adalah faktor genetik, stress oksidatif, akumulasi A β intraseluler dan ekstraseluler, eksitotoksik, peradangan, disfungsi mitokondria, perubahan sitoskeleton, komponen sinapsis, dan hilangnya neuron yang berperan penting dalam mencegah timbulnya suatu penyakit. Dari beberapa faktor diatas, yang menjadi faktor utama dalam kejadian penuaan otak dan penyakit neurodegeneratif terkait usia adalah stress oksidatif dan peradangan. Hal tersebut dikarenakan seiring bertambahnya usia, maka setiap manusia ataupun hewan akan mengalami penurunan fungsi motorik dan kognitif sehingga lebih mudah menimbulkan kerentanan dengan efek jangka panjang. Beberapa gejala yang biasanya muncul dari penyakit ini adalah kesulitan dalam berbahasa di awal kejadian, kesulitan berkonsentrasi, lalu berkembang menjadi kesulitan motorik hingga mengalami perubahan pribadi (Calderaro, A., et al 2022).

Dalam proses penyembuhannya, beberapa obat telah dipilih untuk memerangi penyakit ini, namun masih belum ada yang bisa menyembuhkan penyakit ini secara keseluruhan. Selain itu, salah satu penyebabnya lainnya adalah kurang memuaskannya pengobatan standar dan obat-obatan konvensional yang semakin menguras biaya. Maka dari itu, diperlukan strategi baru untuk mengatasi kondisi diatas yaitu dengan cara mengembangkan terapi baru berdasarkan obat-obatan tradisional dengan efek samping yang lebih sedikit. Obat-obatan tradisional bisa berasal dari beberapa bahan makanan yang secara tidak langsung mengandung senyawa-senyawa fitokimia khususnya dengan kandungan antioksidan yang tinggi. Senyawa fitokimia adalah senyawa alami yang aktif

secara biologis sehingga mempunyai sifat farmasi dan nutrisi yang berharga (Kahkeshani, N., et al, 2019). Hal tersebut sejalan pada beberapa penelitian yang menyatakan bahwa bahan makanan yang mengandung antioksidan tinggi dinilai dapat memperlambat perkembangan penyakit Alzheimer karena dapat menghindari atau menetralkan efek radikal bebas yang merusak.

Salah satu jenis senyawa fitokimia yang paling mudah ditemukan adalah senyawa polifenol. Senyawa polifenol yang sering ditemukan atau diamati pada tanaman adalah asam fenolik. Jenis asam fenolik yang mempunyai banyak manfaat untuk kesehatan adalah asam galat. Asam galat ditemukan secara alami dalam berbagai jenis buah-buahan, sayuran, dan tanaman obat seperti anggur, kacang empedu, delima, dan daun teh (Yang, K., et al, 2020). Dalam dunia kesehatan dan industri makanan asam galat sangat dibutuhkan karena peranannya yang sangat penting. Dimana asam galat adalah zat kristal yang tidak berwarna hingga berwarna kuning yang mempunyai aktivitas biologi yang luas seperti anti-inflamasi, antioksidan, antibakteri, antijamur, antiulcerogenik, antikanker, antimikroba, gastroprotektif, kardioprotektif, neuroprotektif, dan pencegahan penyakit metabolik. Dari fungsi diatas, asam galat dinilai dapat mengobati penyakit Alzheimer, parkinson, kecemasan, depresi, epilepsi, nyeri neuropatik, sedasi, iskemia serebral, kanker, gastrointestinal, dan penyakit kardiovaskular. Asam galat juga digunakan sebagai bahan pengawet pada berbagai produk makanan, obat-obatan, dan kosmetik karena dapat menghambat radikal bebas dan merupakan antioksidan yang kuat sehingga dapat mencegah terjadinya efek peroksidasi dan pemecahan lemak (Yen dkk., 2002 dalam Bhuia, M. S., et al, 2023). Kemudian, asam galat juga dimanfaatkan sebagai antioksidan dalam pembuatan suplemen makanan dan perusahaan farmasi.

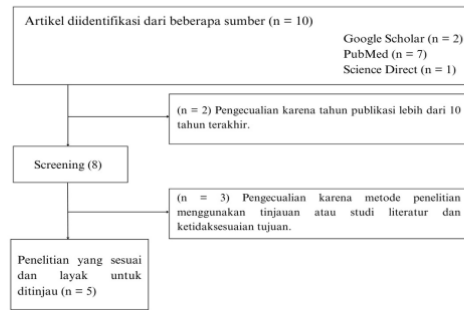
Dalam peranannya mengatasi penyakit Alzheimer, asam galat berperan sebagai neuroprotektif melalui jalur keterlibatan antioksidan dan peradangan. Selain itu, asam galat juga mempunyai efek perlindungan terhadap neurotoksisitas karena sensitivitas reseptor NMDA dan eksitotoksitas akibat glutamat setelah iskemia serebral yang diikuti masuknya Ca^{+2} sehingga akumulasinya akan menginduksi apoptosis neuron. Asam galat dengan efek antioksidannya juga dapat melawan aktivasi reseptor NMDA sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap neurotoksisitas dan eksitotoksitas setelah cedera otak (Korani et al., 2014). Berdasarkan pernyataan diatas, dapat diketahui bahwa banyak efek positif yang dapat diberikan oleh senyawa alami yaitu asam galat terhadap dunia

kesehatan khususnya penyakit Alzheimer dan industri. Namun, beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa masih tidak terlalu banyak penelitian yang membahas mengenai hal tersebut. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk membahas lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian asam galat terhadap penyakit Alzheimer yang telah dilakukan oleh beberapa penelitian terkait.

² **METODE PENELITIAN**

Penyusunan artikel ini dilakukan dengan menggunakan desain tinjauan literatur. Desain tinjauan literatur adalah metode yang dilaksanakan dengan cara pengumpulan, pengolahan, dan sintesis dari beberapa sumber yang telah dipilih berdasarkan kriteria tertentu yaitu berkaitan dengan tujuan yang diinginkan. Dalam penyusunan artikel ini, dilakukan pencarian beberapa artikel ilmiah yang diterbitkan dalam waktu sepuluh tahun terakhir (2014-2024). Pencarian literatur dilakukan dengan memanfaatkan basis data elektronik seperti Google Scholar, PubMed, dan Science Direct. Artikel ilmiah yang dipilih diterbitkan dengan menggunakan bahasa inggris dan dicari dengan menggunakan beberapa kata kunci seperti “asam galat” atau “terapi asam galat pada penderita Alzheimer” dan “pengaruh konsumsi asam galat pada penderita Alzheimer” serta “dosis asam galat pada penderita Alzheimer”.

Dari beberapa pencarian, didapatkan beberapa artikel ilmiah yang sesuai dengan kriteria inklusi dimana menunjukkan peran atau efek neuroprotektif dan pengaruh asam galat terhadap penyakit Alzheimer pada hewan percobaan. Artikel ilmiah yang dipilih akan dipelajari secara mendalam dan dianalisis. Dimana dari 10 artikel ilmiah yang telah ditemukan dari beberapa basis data, didapatkan hanya 5 artikel ilmiah yang akan dimasukkan ke dalam proses lebih lanjut setelah ditinjau secara lengkap dan analisis metode yang mendalam serta telah memenuhi kriteria yang diinginkan oleh peneliti.



Gambar 1. Prosedur Seleksi untuk Artikel Penelitian Terkait Asam Galat dan Penyakit Alzheimer

Tabel 1. Efektivitas Asam Galat Terhadap Penyakit Alzheimer

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
Menggunakan desain studi Eksperimental dengan subjek berjumlah 64 tikus wistar jantan-dewasa dengan berat 300±20 g.	- Semua percobaan dilakukan selama fase cahaya yaitu pukul 08.00 hingga 17.00. Hewan percobaan dibagi secara acak menjadi 8 kelompok (masing-masing kelompok 8 ekor tikus) yaitu: (1) kelompok kontrol tanpa operasi dan pengobatan apapun, (2) dioperasikan syam dimana tikus menerima normal saline dengan dosis berbeda untuk selama dan sesudah operasi, (3) Penderita Alzheimer (AD)	- Kelompok 2 dan 7 diberikan normal saline sebanyak 1µL selama operasi dan 5 mL normal saline secara oral selama 10 hari pasca operasi. - Kelompok 3 menerima 1 µg/µL Aβ1-42 dan tanpa pengobatan apapun. - Kelompok 4-6 menerima asam galat sebesar 50,100,200 mg/kg.5mL. - Kelompok 8 menerima asam galat sebesar 100 mg/kg.	- Kelompok 2 dan 7 diberikan perlakuan selama dan 10 hari pasca operasi. - Kelompok 4-6 diberikan perlakuan selama 10 hari berturut-turut sejak hari ke-2 operasi. - Kelompok 8 diberi perlakuan selama 10 hari berturut-turut.	Hasil Elektrofisiologi: - Pemberian asam galat secara oral (50,100, dan 200 mg/kg) selama 10 hari pada tikus AD secara signifikan dapat meningkatkan PS Amp. - Dosis 100 mg/kg menjadi dosis terbaik pada kelompok 4-6 karena dapat menurunkan AD secara signifikan dan meningkatkan amplitudo dan AUC LTP dimana P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.	Hajipour, S., <i>et al</i> (2016)

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
	menerima 1 µg/µL Aβ1-42 dan tanpa pengobatan apapun, (4-6) kelompok AD+Asam Galat (AG) menerima AG melalui oral gavage, (7) tikus AD menerima volume normal saline yang sama secara oral untuk periode yang sama, dan (8) kontrol positif (tikus sehat)+AG secara oral gavage.			Hasil Evaluasi Histologis: Pengobatan asam galat dapat memperbaiki kerusakan histologis yaitu menghilangkan plak AD pada CA1 Hippocampus.	
Menggunakan desain studi Eksperimental dengan subjek berjumlah 32 tikus wistar albino jantan dewasa dengan berat 250-300g.	- Hewan percobaan dibagi menjadi 4 kelompok (masing-masing kelompok 8 ekor tikus) yaitu: (1) diberi perlakuan berupa normal saline dan kontrol sham-operated (S), (2) diberi asam galat dan kontrol sham-operated (AG+S), (3) diberi vehicle-treated dan ICV-STZ lesioned (Lesi), (4) diberi asam galat dan ICV-STZ lesioned (Lesi+AG).	Kelompok 1 dan 2 disuntik dengan volume CSF yang sama. Kelompok 2 dan 4 diberikan asam galat dengan gavage dan dosis sebesar 30 mg/kg (1x sehari).	- Kelompok 2 dan 4 diberikan asam galat selama 26 hari mulai 5 hari sebelum injeksi pertama ICV-STZ. - Pada hari 1 dan 3 injeksi ICV, asam galat atau normal saline diberikan 1 jam sebelum injeksi ICV.	Terdapat peningkatan kadar MDA pada kelompok STZ (P<0,01) dan peningkatan tersebut dapat diturunkan dengan pemberian asam galat secara oral (30 mg/kg/hari) pada kelompok 4 (P<0,05). Pemberian asam galat (30 mg/kg/hari) pada kelompok 4 dapat meningkatkan kadar tiol total, aktivitas GPx, aktivitas CAT, dan aktivitas SOD dengan nilai (P<0,05) sehingga potensi pertahanan	Naghizadeh, B., <i>et al</i> (2015)

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
				enzimatik terhadap stress oksidatif lebih baik.	
Menggunakan desain studi Eksperimental dengan subjek berjumlah 70 tikus jantan Sprague-Dawley dewasa dengan berat 250±10 g.	- Hewan percobaan dibagi menjadi 7 kelompok yaitu: (1) kelompok kontrol, (2) kelompok TMT, (3) kelompok TMT+AG50, (4) kelompok TMT+AG100, (5) TMT+Ex, (6) TMT+Ex+AG50, (7) TMT+Ex+AG10. - Setiap kandang terdapat 5 ekor tikus dengan suhu 21°C, kelembaban 65%, dan siklus terang/gelap 12 jam. - Noted: TMT (Trimetilin) - AG (Asam Galat)	- TMT diberikan dengan dosis 8 mg/kg/bb dari TMT yang dilarutkan dalam larutan garam 0,9% dan disuntikkan secara intraperitoneal pada tikus. - Asam galat diberikan dalam dosis 50 dan 100 mg/kg/bb.	- TMT diberikan selama satu minggu. - Asam galat diberikan setiap hari selama dua minggu.	- Keracunan TMT secara signifikan dapat menurunkan tingkat BDNF hippocampus dan pengobatan asam galat baik dosis 50 dan 100 mg/kg/bb, pelatihan ketahanan atau kombinasi keduanya dapat meningkatkan tingkat BDNF hippocampus secara signifikan ($P \leq 0.0001$).	Baziyar, Y., <i>et al</i> (2016)
Menggunakan desain studi Eksperimental dengan subjek tikus APP/PS1 yang berumur 12 bulan.	- Hewan percobaan akan diberikan pengobatan berupa asam galat secara oral (gavage).	- Pengobatan asam galat diberikan dalam dosis 20 mg/kg.	- Pengobatan asam galat dilakukan selama 6 bulan. - Setelah 6 bulan atau diakhir terapi dimana hewan percobaan berusia 18 bulan akan dilakukan pengulanga	- Terapi asam galat sepenuhnya memulihkan fungsi kognitif tikus APP/PS1 yang terdiri dari pembelajaran referensi spasial dan gangguan memori terkait transgen APP/PS1. - Terapi asam galat pada tikus APP/PS1 dapat melemahkan amiloidosis serebral.	Mori, T., <i>et al</i> (2020)

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
			n pengujian - perilaku seperti sebelumnya.	- Terapi asam galat dapat menurunkan deposit-amiloid pembuluh darah dan kelimpahan Ab. - Terapi asam galat dapat mendorong non amiloidogenik dan menghambat pemrosesan APP amiloidogenik. - Terapi asam galat dapat meningkatkan ADAM10 dan menurunkan protein BACE1, serta meningkatkan kelimpahan enzim pengaktif ADAM10 furin di otak APP/PS1	
Menggunakan studi desain Eksperimental dengan subjek tikus APP/PSI yang berumur 4 dan 9 bulan.	- Semua percobaan akan diberikan asam galat yang dilarutkan ke dalam air steril dengan konsentrasi 3 mg/mL. - Pemberian perlakuan tersebut dilakukan secara oral gavage. - Semua hewan percobaan akan ditimbang setiap minggu di pagi hari dan setelah perlakuan hewan percobaan akan dilakukan tes perilaku.	- Asam galat diberikan dalam dosis 30 mg/kg secara oral gavage. - Air steril diberikan kepada hewan percobaan dan berperan sebagai kelompok kontrol.	- Asam galat diberikan setiap hari.	- Terapi asam galat dapat meringankan gangguan kognitif tikus AD yang berumur 4 dan 9 bulan dengan cara memperbaiki defisit memori referensi spasial dan meningkatkan memori kerja spasial selama tahap awal pengembangan, serta meningkatkan memori pengenalan jangka pendek pada tahap beban plak tinggi. - Terapi asam galat dapat meningkatkan	

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
				kekuatan sinaptik tikus AD yang berumur 9 dan 10 bulan. - Terapi asam galat dapat mengurangi ukuran plak - Aβ pada tikus APP/PS1 di daerah CA1, DG, dan korteks serebral serta dapat memperkecil ukuran agresi Aβ sehingga dapat mencegah pembentukan plak di otak. - Terapi asam galat dapat menurunkan agregasi Aβ1-42 dan kematian neuron in vitro sehingga dapat memberikan perlindungan saraf. - Terapi asam galat dapat melemahkan induksi yang disebabkan oleh oligomer Aβ1-42 di neuron kortikal yang dikultur. - Gugus yang berperan dalam menstabilkan interaksi asam galat dengan agregasi Aβ adalah gugus hidroksil.	

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyakit Alzheimer adalah penyakit dengan kelainan neurodegeneratif yang ditandai dengan adanya penurunan kognitif progresif dan kehilangan memori atau demensia dan biasanya sering terjadi pada lansia. ⁴ Sampai saat ini penyebab dari penyakit Alzheimer masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hipotesis yang menyatakan bahwa etiologi utama dari penyakit tersebut adalah stress oksidatif dan penurunan fungsi kinerja kognitif. Pernyataan tersebut juga didukung oleh hasil dari beberapa literatur yang digunakan dalam penyusunan artikel ilmiah ini.

Stress oksidatif adalah suatu kondisi dimana adanya ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas oksigen dan terjadinya penurunan pertahanan antioksidan didalam tubuh sehingga menjadi lebih rentan untuk terjadi kerusakan oksidatif yang mengganggu perilaku dan defisit memori pada gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer (Naghizadeh, B., et al 2014). Penurunan aktivitas antioksidan ini menyebabkan sistem saraf pusat lebih rentan terhadap stress oksidatif. Maka dari itu, bisa diketahui bahwa yang paling signifikan dalam mengatasi dan memberikan pertahanan terhadap stress oksidatif adalah antioksidan (Koksal E, et al 2008 dalam Naghizadeh, B., et al 2014). Kemudian, kinerja kognitif pada penyakit Alzheimer juga mengalami penurunan akibat tingkat BDNF yang menurun, tingkat TNF- α yang meningkat, ukuran plak A β yang meningkat, meningkatnya agregasi A β 1-42 dan kematian neuron in vitro, dan masih banyak lagi.

Berdasarkan pernyataan diatas melalui pencarian literatur, lima literatur yang relevan dalam mempelajari dampak positif asam galat terhadap penyakit Alzheimer melalui studi hewan eksperimental dapat diketahui bahwa asam galat merupakan salah satu senyawa yang berperan sebagai neuroprotektif melalui jalur keterlibatan antioksidan dan memulihkan sebagian besar aktivitas yang dapat menurunkan kinerja kognitif. Maka dari itu, berikut adalah hasil tinjauan literatur yang tercantum dalam Tabel 1 dengan konteks peranan asam galat sebagai antioksidan dan mekanismenya dalam memulihkan kinerja kognitif melalui studi hewan eksperimental dengan penyakit Alzheimer.

Pengaruh Asam Galat Sebagai Antioksidan Terhadap Stress Oksidatif

Terdapat beberapa faktor patogenik dalam kejadian penyakit Alzheimer, salah satunya adalah stress oksidatif. Stress oksidatif terjadi karena hilangnya kemampuan tubuh untuk menangkap radikal bebas melalui mekanisme endogen sehingga berdampak

terhadap penyakit Alzheimer. Stress oksidatif juga terjadi karena adanya penurunan aktivitas pertahanan antioksidan didalam tubuh. Stress oksidatif dapat diatasi dengan bahan makanan atau pengobatan yang mengandung senyawa antioksidan tinggi sehingga dapat menghindari atau menetralkan efek radikal bebas yang merusak. Salah satu, senyawa alami yang mengandung tinggi antioksidan adalah asam galat. Asam galat juga mempunyai efek neuroprotektif melalui keterlibatan jalur antioksidan dan peradangan pada model hewan penyakit neurodegeneratif (Naghizadeh & Mansouri, 2014).

Antioksidan pada asam galat mempunyai peranan yaitu menangkap radikal bebas secara langsung atau mengaktifkan mekanisme perlindungan di dalam sel sehingga dapat mencegah reaksi kerusakan pada asam deoksiribonukleat, protein, dan lipid. Disisi lain, sebenarnya semua organisme mempunyai pertahanan antioksidan alami seperti glutathione peroksidase, katalase, dan superoksida dismutase yang dapat mencegah stress oksidatif, namun ternyata tidak cukup untuk mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh stress oksidatif. Selain itu, pemberian asam galat juga dapat memulihkan kerusakan oksidatif melalui penurunan kadar MDA dan meningkatkan kandungan tiol total, serta aktivitas GPx, CAT, dan SOD. Penurunan kadar MDA ditunjukkan dengan melemahnya peroksidasi lipid (LPO). Sedangkan peningkatan kandungan tiol total dan serta aktivitas GPx, CAT, dan SOD berdampak pada meningkatnya potensi pertahanan non enzimatis sel terhadap stress oksidatif. Maka dari itu, kejadian stress oksidatif pada penderita Alzheimer dapat dicegah dan dapat dipulihkan dari kerusakan saraf yang ditimbulkan melalui pemberian atau pengobatan asam galat.

Pernyataan-pernyataan diatas juga didukung oleh beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa efek antioksidan pada asam galat dapat melindungi neuron terhadap kematian sel, meningkatkan fungsi kognitif, mencegah defisit pembelajaran, dan memori setelah cedera otak. Asam galat dengan efek antioksidannya juga digambarkan sebagai senyawa pemulung radikal bebas yang sangat baik sehingga pemberiannya dapat memulihkan defisit kognitif atau memberikan efek neuroprotektif terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh stress oksidatif (Korani et al., 2014).

Pengaruh Asam Galat Terhadap Pemulihan Kinerja Kognitif

Salah satu diagnosis yang berkaitan dengan penyakit Alzheimer adalah adanya penurunan kinerja kognitif secara bertahap. Kejadian penurunan kognitif tersebut dapat

terjadi karena adanya beberapa faktor. Pertama penurunan kognitif dan aktivitas otak dapat dipengaruhi oleh patologi sinaptik dan adanya pembentukan plak amiloid. Akumulasi plak amiloid tersebut dapat mengganggu homeostasis glukosa di otak dan jaringan perifer sehingga berdampak terhadap disfungsi kognitif. Plak amiloid juga termasuk ke dalam peptida neurotoksik yang kuat dan berperan penting terhadap defisit kognitif serta mengurangi plastisitas sinaptik pada penyakit Alzheimer. Ketika kejadian tersebut berlangsung dalam jangka waktu yang lama maka akan menimbulkan kerusakan saraf pada bagian hippocampus dan korteks serebral. Perubahan fungsi kognitif juga bisa disebabkan karena adanya disfungsi sinaptik akibat adanya kerusakan mitokondria sinaptik dan hal tersebut dinilai berkaitan dengan produksi ROS.

Menurut beberapa penelitian sebelumnya, potensi efek terapeutik antioksidan dapat melindungi neuron terhadap kematian sel yang diinduksi oleh plak amiloid dan peroksidasi lipid. Antioksidan alami juga terbukti dapat meningkatkan fungsi kognitif dan mencegah defisit pembelajaran dan memori setelah cedera otak. Senyawa yang tinggi mengandung antioksidan adalah asam galat, sehingga dari pernyataan diatas penurunan fungsi kognitif bisa dipulihkan dengan pengobatan asam galat. Asam galat juga dapat menurunkan tingkat ROS otak melalui aktivitas antioksidan sebagian dengan memodulasi disfungsi otak (Sun et al., 2014). Tidak hanya itu pengobatan asma galat juga dinilai dapat memperbaiki kegagalan sinaptik yang disebabkan oleh akumulasi plak amiloid.

Selanjutnya, faktor kedua adalah terjadi karena adanya salah satu bahan beracun yang berperan dalam perkembangan penyakit Alzheimer yaitu Trimethyltin (TMT). TMT dapat menimbulkan neurotoksisitas melalui kerusakan hipokampus yang merupakan pusat memori dan pembelajaran otak. Akibatnya, tingkat BDNF di hippocampus, temporal lobus frontal, dan korteks parietal mengalami penurunan. BDNF mempunyai peranan dalam regulasi neuronal diferensiasi, plastisitas sinaptik, dan proses kematian sel. Kemudian, didukung juga oleh munculnya Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) yang mana akan semakin meningkat ketika kinerja kognitif mengalami gangguan .

Penyebab-penyebab tersebut dapat diatasi dengan menerapkan pengobatan alami melalui pemberian asam galat. Asam galat adalah salah satu jenis senyawa antioksidan kuat dengan efek neuroprotektif yang terbukti baik dalam mengatasi penyakit Alzheimer. Pernyataan tersebut dibuktikan dengan hasil pada salah satu literatur penelitian ini yaitu pengobatan asam galat yang dilakukan terhadap hewan percobaan menghasilkan bahwa

tingkat BDNF secara signifikan mengalami peningkatan dan TNF- α secara signifikan mengalami penurunan di hippocampus sehingga dengan begitu fungsi kinerja kognitif dalam dipulihkan dengan baik.

Selain itu, pengobatan asam galat juga dilakukan pada hewan percobaan yang diberikan APP/PS1. Dimana pengobatan asam galat secara keseluruhan dapat mengurangi penurunan kognitif yang dialami. Hal tersebut dapat terjadi karena pengobatan asam galat dapat mengecilkan plak A β . Plak A β berkaitan dengan defisit kognitif yang dialami dimana semakin besar bertambah umur maka plak A β akan semakin besar sehingga defisit kognitif juga semakin terganggu. Dalam hasil percobaannya, pengobatan asam galat berhasil mengecilkan plak A β di berbagai umur sehingga defisit kognitif dapat dipulihkan dengan baik. Asam galat juga dapat meningkatkan kekuatan sinaptik sehingga bermanfaat untuk perbaikan jangka panjang karena juga dapat mengurangi neurotoksisitas yang ditimbulkan. Asam galat juga dapat mengurangi agregasi A β 1-42 yang berdampak terhadap penurunan kognitif namun untuk mekanismenya masih belum jelas, beberapa kemungkinan yang muncul adalah asam galat berkaitan dengan oligomer yang larut dan tidak beracun sehingga dapat menstabilkan struktur dan merombak fibril menjadi oligomer yang tidak beracun. Efek anti inflamasi juga berperan dalam menurunkan jumlah agregasi A β 1-42. Penurunan kognitif juga dapat dipicu oleh adanya patologi amiloid serebral. Kondisi tersebut juga berhasil diatasi dengan pengobatan asam galat melalui efek antioksidan dan antiinflamasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan pada hasil tinjauan kelima studi, dapat disimpulkan bahwa pengobatan asam galat yang dilakukan pada hewan percobaan berupa tikus jantan wistar dengan usia, dosis, dan durasi waktu yang berbeda telah berhasil dalam mengatasi beberapa faktor yang berkaitan dengan penyakit Alzheimer. Efek pengobatan asam galat yang paling sering berperan adalah efek antioksidan dan antiinflamasi dimana ia bisa mengatasi kejadian stress oksidatif dan penurunan fungsi kinerja kognitif yang dialami oleh hewan percobaan karena adanya beberapa efek atau gejala yang muncul. Pengobatan asam galat dapat didapatkan dengan mengonsumsi bahan makanan alami yang mengandung asam galat seperti jenis buah-buahan, sayuran, dan tanaman obat antara lain, anggur, kacang

empedu, delima, dan daun teh. Kemudian, dosis pemberian asam galat selama ini masih belum menimbulkan toksisitas hanya saja ketika dosis yang diberikan sangat tinggi akan sedikit menimbulkan toksik. Sampai saat ini, dosis yang disarankan adalah berada dalam rentang 30-200 mg/kg untuk mendapatkan pengaruh yang signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Baziyar, Y., Edalatmanesh, M. A., Hosseini, S. A., & Zar, A. (2016). The effects of endurance training and gallic acid on BDNF and TNF- α in male rats with Alzheimer. *International Journal of Applied*
- Bhuia, M. S., Rahaman, M. M., Islam, T., Bappi, M. H., Sikder, M. I., Hossain, K. N., ... & Sharifi-Rad, J. (2023). Neurobiological effects of gallic acid: Current perspectives. *Chinese Medicine*, 18(1), 27.
- Calderaro, A., Patanè, G. T., Tellone, E., Barreca, D., Ficarra, S., Misiti, F., & Laganà, G. (2022). The neuroprotective potentiality of flavonoids on Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 23(23), 14835.
- Hajipour, S., Sarkaki, A., Farbood, Y., Eidi, A., Mortazavi, P., & Valizadeh, Z. (2016). Effect of gallic acid on dementia type of Alzheimer disease in rats: electrophysiological and histological studies. *Basic and clinical neuroscience*, 7(2), 97.
- Kahkeshani, N., Farzaei, F., Fotouhi, M., Alavi, S. S., Bahramsoltani, R., Naseri, R., ... & Bishayee, A. (2019). Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(3), 225.
- Korani, MS, Farbood, Y., Sarkaki, A., Fathi-Moghaddam, H., & Mansouri, MT (2014). Efek perlindungan asam galat terhadap defisit kognitif kronis yang disebabkan oleh hipoperfusi serebral dan kerusakan oksidatif otak pada tikus. *Jurnal Farmakologi Eropa*, 733, 62-67.
- Mori, T., Koyama, N., Yokoo, T., Segawa, T., Maeda, M., Sawmiller, D., ... & Town, T. (2020). Gallic acid is a dual α/β -secretase modulator that reverses cognitive impairment and remediates pathology in Alzheimer mice. *Journal of Biological Chemistry*, 295(48), 16251-16266.

- Naghizadeh, B.; Mansouri, M.T. (2015) Protective Effects of Gallic Acid against Streptozotocin-induced Oxidative Damage in Rat Striatum. *Drug Res* (65), 515–520.
- Yang, K., Zhang, L., Liao, P., Xiao, Z., Zhang, F., Sindaye, D., ... & Deng, B. (2020). Impact of gallic acid on gut health: Focus on the gut microbiome, immune response, and mechanisms of action. *Frontiers in immunology*, 11, 580208.
- Yu, M., Chen, X., Liu, J., Ma, Q., Zhuo, Z., Chen, H., ... & Hou, S. T. (2019). Gallic acid disruption of A β 1–42 aggregation rescues cognitive decline of APP/PS1 double transgenic mouse. *Neurobiology of Disease*, 124, 67-80.
- Sun, J., Li, YZ, Ding, YH, Wang, J., Geng, J., Yang, H., dkk. (2014a). Efek neuroprotektif asam galat terhadap disfungsi mitokondria akibat hipoksia/reoksigenasi in vitro dan cedera iskemia/reperfusi serebral in vivo. *Penelitian Otak*, 1589, 126-139.

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

1%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

-
- | | | |
|--|--|---|
| <div style="background-color: red; color: white; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 5px 0;">1</div> | <div style="color: red; font-weight: bold;">1</div> Peni Alis Wijayanti, Arini Rosa Sinensis, Diana Novitasari. "Penerapan Pembelajaran Berdiferensiasi Terhadap Hasil Belajar Siswa Pokok Bahasan Cahaya Kelas VIII SMP", U-Teach: Journal Education of Young Physics Teacher, 2023 | <div style="color: red; font-weight: bold;">1</div> % |
| <div style="color: gray; font-size: small;">Publication</div> | | |
-
- | | | |
|--|---|---|
| <div style="background-color: magenta; color: white; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 5px 0;">2</div> | <div style="color: magenta; font-weight: bold;">2</div> Annisa Kartika Sari, Ria Hanistya, Karima Samlan, Etik Wahyuningsih et al. "PERAN STRATEGIS APOTEKER DALAM PELAYANAN KEFARMASIAN SWAMEDIKASI (SELF MEDICATION)", Usadha Journal of Pharmacy, 2023 | <div style="color: magenta; font-weight: bold;">1</div> % |
| <div style="color: gray; font-size: small;">Publication</div> | | |
-
- | | | |
|---|--|--|
| <div style="background-color: purple; color: white; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 5px 0;">3</div> | <div style="color: purple; font-weight: bold;">3</div> Suryadi Budi Utomo, Rischa Oktaviana Christy Putri, Muhammad Danang Marwanto, Alfiah Putri Chandra Pramudya et al. "Peningkatan Kesadaran Ibu-Ibu tentang Penggunaan Obat melalui Sosialisasi DAGUSIBU Obat di Desa Sobokerto", Khidmat: Journal of Community Service, 2024 | <div style="color: purple; font-weight: bold;">1</div> % |
| <div style="color: gray; font-size: small;">Publication</div> | | |
-
- | | | |
|---|--|--|
| <div style="background-color: teal; color: white; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 5px 0;">4</div> | <div style="color: teal; font-weight: bold;">4</div> www.coursehero.com | <div style="color: teal; font-weight: bold;">1</div> % |
| <div style="color: gray; font-size: small;">Internet Source</div> | | |
-
- | | | |
|--|--|---|
| <div style="background-color: green; color: white; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 5px 0;">5</div> | <div style="color: green; font-weight: bold;">5</div> www.jsr.org | <div style="color: green; font-weight: bold;">1</div> % |
| <div style="color: gray; font-size: small;">Internet Source</div> | | |
-

Exclude quotes	Off	Exclude matches	< 1%
Exclude bibliography	On		