

Kurkumin Aerosol dengan Media Nasal Spray sebagai Terapi Preventif dan Kuratif Penderita Alzheimer

Nabila Rayhan Yasmin¹, Rr Astri Nur Azizah Utama², Mukhlis Imanto³

^{1,2}Mahasiswa, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

³Bagian THT, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

Abstrak

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang menjadi penyebab kematian lansia tertinggi ketiga di seluruh dunia. Hingga saat ini, belum ditemukan manajemen terapi yang efektif untuk penderita Alzheimer. Kurkumin diketahui memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi yang kuat, dan antiamilogenik sehingga berpotensi dalam pencegahan maupun terapi penyakit Alzheimer. Dilakukan telaah jurnal yang diperoleh menggunakan mesin pencari seperti *Google Scholar*, *Proquest*, *Scencedirect*, NCBI, PubMed, dan *Springer* dengan rentang tahun publikasi 2011-2021. Jurnal yang diperoleh kemudian diseleksi untuk mendapatkan jurnal yang valid dan reliabel. Kemudian dilakukan telaah pustaka dan penulisan artikel. Kurkumin memiliki kemampuan untuk menghambat pembentukan dan penyebaran radikal bebas, mempengaruhi kerja makrofag dalam membersihkan plak β -amiloid, mengurangi produksi sitokin proinflamasi, dan utamanya menghambat akumulasi dan agregasi β -amiloid. Kurkumin perlu didistribusikan secara tepat agar dapat menghasilkan efek terapeutik yang maksimal. Pengiriman kurkumin berbasis aerosol terbukti dapat mengirimkan sebagian besar senyawa terapi ke otak tanpa mengakibatkan toksitas sistemik maupun degradasi obat di hepar. Penggunaan media *nasal spray* dapat menunjang pengiriman kurkumin aerosol lewat rute hidung karena dapat mengangkut obat menembus otak dengan lebih efisien. Kurkumin aerosol dengan media *nasal spray* berpotensi sebagai terapi preventif dan kuratif penyakit Alzheimer.

Kata Kunci: *Alzheimer, antiamilogenik, kurkumin aerosol, nasal spray*

Aerosol Curcumin with Nasal Spray Device as a Preventive and Curative Therapy for Alzheimer's Patients

Abstract

Alzheimer is a neurodegenerative disease which is the third leading cause of death for elderly in the world. Until now, no effective therapeutic management has been found for Alzheimer's patient. Curcumin is known to have powerful antioxidant, anti-inflammatory, and anti-amylogenic properties so it has the potential to prevent and treat Alzheimer's disease. A review of the journals obtained using search engines such as Google Scholar, Proquest, Scencedirect, NCBI, PubMed, and Springer were conducted with a publication year spanning 2011-2021. The journals obtained are then selected to obtain valid and reliable journals. Then a literature review and article writing are conducted. Curcumin has the ability to inhibit the formation and spread of free radicals, affect the work of macrophages in cleaning β -amyloid plaque, reduce the production of proinflammatory cytokines, and mainly inhibit the accumulation and aggregation of β -amyloid. Curcumin needs to be distributed appropriately in order to have its maximum therapeutic effect. Aerosol-based delivery of curcumin has been shown to deliver most of the therapeutic compounds to the brain without causing systemic toxicity or drug degradation in the liver. The use of *nasal spray* media can support the delivery of aerosol curcumin via the nasal route because it can transport drugs through the brain more efficiently. Aerosol curcumin with *nasal spray* device has the potential as a preventive and curative therapy for Alzheimer's disease.

Keywords: *Aerosol curcumin, alzheimer, antiamylogenic, nasal spray*

Pendahuluan

Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang umum terjadi di seluruh dunia, namun hingga saat ini belum ditemukan obat yang efektif¹. Alzheimer merupakan bentuk demensia yang paling sering terjadi. Penderita Alzheimer umumnya mengalami hilang ingatan disertai penurunan kemampuan kognitif, fungsi mental dan

perilaku yang serius. Gejalanya muncul secara perlahan dan lama-kelamaan memburuk. Penyebab Alzheimer adalah multifaktorial yang kemudian menyebabkan sel saraf di otak rusak sehingga mengganggu transmisi sinyal². Proses penyakit ini ditandai oleh dua patologi utama yaitu pembentukan plak amiloid dan *neurofibrillary tangle*³.

Alzheimer merupakan penyebab kematian lansia tertinggi nomor tiga setelah penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular⁴. Prevalensi Alzheimer meningkat setiap tahunnya bersamaan dengan meningkatnya usia harapan hidup. Jumlah penderita Alzheimer di dunia pada tahun 2016 sekitar 46,8 juta jiwa dan diperkirakan meningkat hingga 131,5 juta jiwa tahun 2050⁴. Sedangkan di Asia pada tahun 2013 terdapat sekitar 22 juta jiwa penderita Alzheimer, dengan angka kejadian di Indonesia sekitar satu juta jiwa dan diperkirakan menjadi empat juta jiwa tahun 2050⁵. Di dunia pada tahun 2016, demensia diperkirakan memerlukan biaya sebesar USD 818 milyar per tahun, dan diprediksi meningkat menjadi USD 2 triliun pada tahun 2030⁶.

Manajemen pada penderita Alzheimer saat ini masih kurang efektif, karena terapi yang direkomendasikan hanya sebatas menangani gejala saja⁷. Obat-obat yang biasa digunakan seperti penghambat kolinesterasi, hormon estrogen, dan anti-inflamasi, membutuhkan jangka waktu yang lama, relatif mahal dan mengakibatkan berbagai efek samping seperti gangguan fungsi hati, insomnia, keram, diare, dan muntah^{8,9}. Melihat permasalahan di atas, maka dibutuhkan inovasi farmakologis yang lebih efektif.

Studi terbaru menunjukkan bahwa kurkumin memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi yang kuat, dan memodulasi jalur sinyal penting sehingga dapat membantu menunda atau mencegah penyakit Alzheimer¹⁰. Kurkumin adalah polifenol hidrofobik aktif yang diekstrak dari kunyit (*Curcuma longa* Linn) yang termasuk dalam keluarga Zingiberaceae¹¹. Kunyit merupakan tanaman tropis yang banyak terdapat di Indonesia dan memiliki harga yang relatif murah. Selain digunakan sebagai zat pewarna dan pengharum makanan, kunyit terbukti memiliki banyak manfaat kesehatan bagi manusia¹².

Terdapat beberapa teknik pengiriman kurkumin pada penderita Alzheimer yaitu oral, nanopartikel, injeksi intravena, dan aerosol. Pemberian kurkumin melalui aerosol lebih murah, efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan

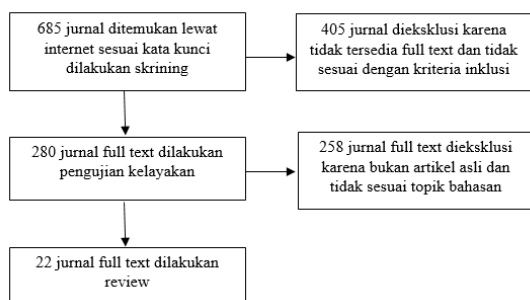
pengiriman lainnya. Salah satu keuntungan media aerosol adalah absorpsi obat akan terjadi melalui jaringan epitel olfaktorius yang membuat obat mampu melewati sawar darah otak, memasuki sistem saraf pusat dan menghilangkan kebutuhan untuk pengiriman sistemik, sehingga mengurangi efek samping sistemik yang tidak diinginkan¹³. Untuk mengefektifkan pengiriman kurkumin aerosol, diperlukan media yang tepat. Penggunaan *nasal spray* dinilai merupakan cara yang lebih efisien dibandingkan dengan media lainnya untuk mengangkut kurkumin memasuki sistem saraf pusat¹⁴.

Dengan melihat berbagai penelitian serta pengetahuan mengenai Alzheimer dan potensi kurkumin dalam mencegah dan mengobatinya. Maka dari itu, penulis memiliki inovasi untuk menggunakan kurkumin aerosol dengan media *nasal spray* sebagai upaya inovatif manajemen Alzheimer.

Metode

Metode yang digunakan dalam penyusunan tinjauan pustaka ini dilakukan dengan pencarian literatur melalui penelusuran menggunakan pencarian *online* dengan instrumen Google Scholar, Proquest, Scencedirect, PubMed, WHO, dan Kemenkes. Kata kunci yang digunakan adalah Alzheimer, kurkumin, aerosol, dan *nasal spray* dengan publikasi bahasa Inggris dan Indonesia dalam rentang tahun 2011-2021. Dari hasil pencarian, didapat sebanyak 685 jurnal yang sesuai kata kunci pencarian tersebut dilakukan skrining berdasarkan beberapa kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi untuk pemilihan artikel yang relevan antara lain: 1) artikel asli yang ditulis dalam bahasa Inggris, 2) penelitian eksperimental, 3) penggunaan kurkumin aerosol, 4) terapi Alzheimer dengan kurkumin, dan 5) penggunaan *nasal spray*. Sedangkan untuk kriteria eksklusi antara lain: 1) abstrak dari sebuah artikel, 2) *review* artikel dan buku, 3) penelitian observasional, 4) jurnal yang duplikasi, dan 5) tidak tersedia artikel *full text*. Sebanyak 685 jurnal tersebut setelah dilakukan skrining berdasarkan judul didapatkan hasil 405 jurnal dieksklusi karena tidak tersedia *full text* dan tidak sesuai kriteria inklusi. Penilaian kelayakan terhadap 280 jurnal *full text* dilakukan, jurnal yang duplikasi,

bukan artikel asli, dan tidak sesuai dengan topik bahasan dilakukan eksklusi sebanyak 258 jurnal. Sehingga diperoleh hasil akhir 22 jurnal *full text* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta dianggap valid dan reliabel. Data yang telah terkumpul dianalisis secara ilmiah dan sistematis. Teknik analisis data yang digunakan yaitu deskriptif dan argumentatif.



Gambar 1. Diagram Alur Review Jurnal

Isi

Peran Kurkumin dalam Pencegahan dan Terapi Alzheimer

Kurkumin merupakan senyawa polifenol hidrofobik aktif yang ditemukan pada tumbuhan *Curcuma longa* atau kunyit¹⁵. Kegunaan kurkumin sebagai obat tradisional telah diketahui sejak berabad-abad silam. Efek terapeutik yang dimiliki kurkumin sangatlah besar, salah satunya yaitu berperan sebagai agen anti inflamasi untuk melawan penyakit neurodegeneratif¹⁶.

Fungsi kurkumin pada pencegahan maupun terapi Alzheimer telah terbukti secara *in vitro* serta *in vivo*, antara lain yaitu sifat antioksidan, antiinflamasi dan anti-amiloidogenik¹⁰. Kurkumin merupakan antioksidan kuat yang dapat terlihat dari aktivitas penghambatan pembentukan dan penyebaran radikal bebas. Hal tersebut mengurangi oksidasi lipoprotein densitas rendah dan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan neuron. Fungsi ini bukan hanya berguna pada Alzheimer saja, namun juga pada gangguan neurodegeneratif lain. Sifat antioksidan kurkumin juga dapat meringankan gejala Alzheimer. Kurkumin juga berpengaruh pada kerja makrofag sehingga membantu membersihkan plak β -amiloid yang ada pada penyakit Alzheimer. Sifat lipofilik dan dapat melewati membran sel yang dimiliki kurkumin

berperan sebagai antiproliferatif pada mikroglia yang mempengaruhi patologi Alzheimer lewat pengeluaran sitokin. Kurkumin juga akan mengurangi produksi sitokin proinflamasi¹⁷. Kurkumin dapat menekan kerusakan inflamasi pada otak akibat logam seperti timbal, besi dan tembaga. Hal tersebut karena kurkumin dapat mencegah induksi logam Nf-K β ¹⁸. Potensi neuroterapi utama kurkumin terhadap Alzheimer adalah kemampuannya dalam mengurangi akumulasi serta agregasi β -amiloid. Terdapat pengurangan tingkat β -amiloid yang signifikan pada pemberian kurkumin dosis rendah dibandingkan dengan yang tidak. Pemberian kurkumin dapat mengurangi beban plak karena β -amiloid di otak. Kurkumin juga terbukti melindungi dari cedera oksidatif yang diinduksi β -amiloid dan peradangan¹⁰.

Dosis kurkumin 100 mg/hari aman untuk dikonsumsi sehari-hari pada manusia. Pemberian kurkumin dengan dosis 8g/hari selama 3 bulan masih dapat ditoleransi oleh tubuh. Kurkumin telah disetujui dan diakui kemanannya oleh *US Food and Drug Administration* (FDA). Dalam uji klinis, dosis 4g - 8g per hari masih aman dan dapat ditoleransi dengan baik¹⁹.

Bioavailabilitas Kurkumin

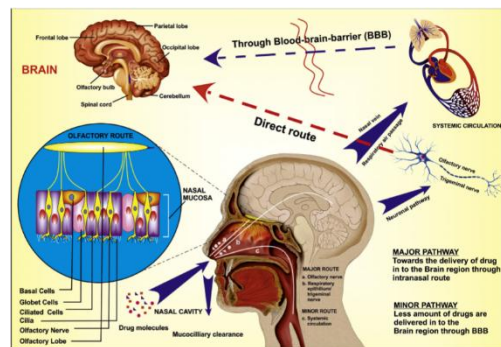
Telah diketahui bahwa beberapa terapi Alzheimer yang digunakan saat ini dinilai masih belum efektif. Studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kegagalan klinis saat terapi Alzheimer terjadi karena bioavailabilitas obat yang buruk pada organ target karena kurangnya penetrasi sawar darah otak (BBB)²⁰. Sebagai usaha untuk mengatasi keterbatasan tersebut, maka dikembangkanlah terapi Alzheimer berupa penggunaan kurkumin berbasis aerosol sehingga dapat mengirimkan sebagian besar senyawa terapi ke otak. Teknik pengiriman aerosol telah terbukti lebih aman dan menguntungkan dibandingkan dengan metode klinis dan konvensional.

Penggunaan terapi kurkumin secara oral telah diuji. Kurkumin yang diberikan pada 8g secara oral tidak terdeteksi dalam serum dan hanya dapat ditemukan dalam jumlah kecil bila diberikan pada 12g²¹. Kurkumin yang dikonsumsi secara oral memiliki konsentrasi

sistemik yang sangat rendah dan senyawanya tidak stabil pada gastrointestinal²². Hal tersebut diakibatkan sifat hidrofobisitas kurkumin yang mengakibatkan buruknya bioavailabilitas. Percobaan untuk meninjau konsentrasi kurkumin efektif dan efek terapeutik kurkumin telah dilakukan, dan didapatkanlah hasil bahwa konsentrasi tersebut tidak akan pernah tercapai secara in vivo jika kurkumin diberikan secara oral. Distribusi secara oral juga akan mengurangi kadar obat dalam tubuh karena adanya degradasi obat oleh enzim P450 di hepar. Selain itu, pengiriman secara oral dapat mengakibatkan hepatotoksisitas karena kurkumin harus melewati *first pass metabolic* di hepar¹³. Maka dari itu pengiriman kurkumin secara oral perlu diwaspadai. Selain itu, obat yang ditujukan untuk otak memiliki sifat amfifilik mengakibatkan formulasi yang ada tidak sesuai dengan formulasi konvensional yang ditujukan untuk injeksi intravena (IV). Masalah kelarutan tersebut dapat diatasi dengan penambahan larutan tertentu yang memiliki sifat mirip deterjen dengan konsentrasi tinggi dalam formulasi penyangga. Namun, pelarut non-biologis memiliki toksisitas yang cukup besar dan penelitian menunjukkan bahwa hal tersebut dapat mengakibatkan angka kematian yang tinggi karena adanya oklusi yang diakibatkan kentalnya larutan¹³.

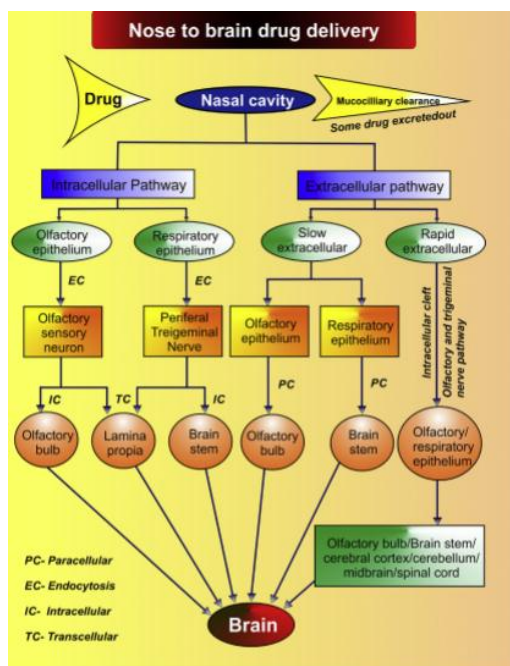
Inovasi Kurkumin Aerosol dengan Media Nasal Spray

Untuk memberikan efek terapeutik kurkumin secara maksimal dalam terapi Alzheimer, diperlukan pengiriman yang sesuai. Distribusi kurkumin secara aerosol memiliki banyak keuntungan dan meminimalkan efek merugikan. Pengiriman kurkumin secara aerosol terbukti lebih murah, efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan pengiriman sistemik¹⁶.



Gambar 2. Mekanisme Pengiriman Obat dari Rongga Hidung ke Otak²⁰

Keuntungan pengiriman obat secara aerosol adalah bahan yang dihirup masuk ke paru-paru akan bercampur dengan darah dalam sistem peredaran darah, namun tidak akan mengakibatkan hepatotoksisitas dan tidak akan mengalami degradasi obat di hepar¹³. Adanya makrofag alveolar yang berperan sebagai sel sistem kekebalan di paru-paru akan membantu mengambil dan mencerna senyawa aerosol dengan diameter lebih besar dari 50 μm ¹⁶. Rute secara aerosol juga memiliki keunikan yang tidak dimiliki rute lain, yaitu adanya absorpsi obat melalui jaringan epitel olfaktorius²⁰. Hal tersebut memberikan peluang pemberian obat secara noninvasif lewat hubungan saraf antara rongga nasal dan otak, sehingga membuat kurkumin mampu melewati BBB dan memasuki sistem saraf pusat tanpa memberikan pengaruh sistemik yang tidak diinginkan¹³.



Gambar 3. Mekanisme Transpor Seluler Obat dari Rongga Hidung ke Berbagai Area di Otak²⁰

Mekanisme transportasi seluler obat dari rongga hidung ke otak secara umum melibatkan transfer obat yaitu dari epitel pernapasan dan daerah olfaktorius melalui saraf trigeminal dan sel saraf olfaktorius. Transportasi obat ini mengantarkan molekul obat langsung ke bagian otak diantaranya korteks frontal, bulbus olfaktorius, cerebrum dan batang otak. Transpor seluler memiliki dua jenis mekanisme, yaitu transpor obat intraseluler dan transpor obat ekstraseluler. Yang pertama, yaitu jalur intraseluler atau jalur transportasi obat intraneuronal. Metode ini akan mentransfer obat yang relatif sangat lambat dari rongga hidung ke otak, yaitu membutuhkan waktu sekitar 24 jam untuk mencapai SSP (Sistem Saraf Pusat). Dalam transpor intraseluler, obat mula-mula berpindah dari epitel olfaktorius dan epitel respirasi ke neuron sensorik olfaktorius dan neuron trigeminal perifer masing-masing melalui proses endositosis. Selanjutnya, dari kedua sel saraf, bagian obat bergerak ke daerah otak yang berbeda melalui transpor intraseluler dan transeluler. Rute intraseluler mengantarkan obat ke lobus olfaktorius dari saraf olfaktorius dan ke otak berasal dari saraf trigeminal. Pada saat yang sama, jalur transeluler menyalurkan obat ke lamina propria yang selanjutnya memasuki otak

melalui berbagai cara. Jalur transeluler akan mengirimkan molekul lipofilik melalui difusi pasif atau transpor aktif/*receptor-mediated transcytosis*. Sedangkan jalur transpor obat ekstraseluler bersifat lebih cepat dari sebelumnya dan cocok untuk pengiriman obat hidrofilik, berbagai protein, dan peptida. Mekanisme ekstraseluler memiliki dua kategori, yaitu transportasi ekstraseluler lambat dan cepat. Pengangkutan molekul obat yang lambat terjadi ketika menggunakan rute paraseluler dan mencapai lobus olfaktorius dan batang otak dari masing-masing epitel olfaktorius dan epitel pernapasan. Selanjutnya, obat tersebut berpindah ke kompartemen kranial dan kemudian ke otak. Namun, jika transfer obat terjadi melalui celah interseluler atau sel saraf, obat tersebut dengan cepat diangkut langsung ke daerah otak yang berbeda. Maka dari itu, proses transfer obat dari rongga hidung ke otak membutuhkan waktu yang tepat untuk penyerapan obat²⁰.

Kurkumin aerosol dibuat dari bubuk kurkumin yang ditambahkan secara bertahap ke dalam campuran *Phosphate-Buffered Saline* atau PBS (1X, pH 7,4) dan tween-20 (10%) dengan perbandingan 5: 1 (v / v) di bawah pengadukan yang kuat hingga konsentrasi mencapai 7 mg/mL. Untuk memfasilitasi kelarutan, campuran tersebut kemudian dipanaskan hingga suhu 70°C. Larutan keruh kemudian disonikasi selama 30 menit atau sampai diperoleh larutan yang jernih. Kualitas aerosol kurkumin ditentukan dengan mengumpulkan aerosol yang terperangkap dalam filter sampler menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Tidak adanya penambahan puncak pada HPLC menunjukkan bahwa formulasi stabil. Uji coba pada hewan dilakukan dengan tikus yang tidak dibius ditempatkan ke dalam bak yang dimasukkan ke dalam ruang paparan. Moncong hewan ditempatkan pada tabung pelindung untuk memfokuskan pengiriman ke zona pernapasan, sehingga hewan dapat menghirup aerosol. Terapi aerosol kurkumin dengan dosis 5 mg/kg diberikan selama 2 jam. Pada penelitian tersebut, tidak ada hewan yang mati sampai dengan akhir eksperimen¹³.

Pemberian kurkumin aerosol setelah empat setengah bulan terapi pada tikus

Alzheimer menghasilkan peningkatan fungsi kognitif karena mencegah pembentukan dan meminimalkan jumlah plak β -amiloid pada otak. Terapi kurkumin aerosol secara longitudinal juga menghambat agregasi plak β -amiloid. Hal tersebut terlihat dengan tidak terdeteksinya sinyal fluoresensi pada pemeriksaan mikroskop fluoresensi dengan menggunakan *Green Fluorescent Protein* (GFP) *channel* pada area hipokampus dan subikulum. Terapi kurkumin aerosol sejak usia muda juga menekan ekspresi plak β -amiloid pada dewasa di subikulum dan hipokampus sebanyak masing-masing 80% dan 90%. Kepadatan plak β -amiloid juga terbukti menurun sebanyak 95% dan 80% pada masing-masing daerah subikulum dan hipokampus. Terdapat juga penghambatan neurit distrofik dan peradangan, dimana paparan kronis kurkumin aerosol akan mengurangi ekspresi COX-2. Pemberian kurkumin aerosol secara inhalasi dalam waktu lama juga akan secara bersamaan membersihkan peradangan dan plak β -amiloid. Hasil studi menunjukkan pemberian inhalasi kurkumin pada awal tahap penyakit Alzheimer dapat mengurangi beban plak dan meningkatkan daya ingat. Inhalasi kurkumin aerosol baik secara akut maupun kronis tidak menghasilkan deposisi kolagen atau perekrutan mediator inflamasi. Paru-paru pada kelompok yang diberi terapi maupun kelompok kontrol yang tidak diberi terapi nyatanya tidak dapat dibedakan. Epitel jalan napas dan epitel di alveoli juga tampak normal. Interstitium paru dan bronkiolus pada kelompok yang diobati sama sehatnya dengan kelompok yang tidak diobati. Pada pemeriksaan darah kelompok yang diberi terapi maupun kelompok kontrol yang tidak diberi terapi, didapatkan hasil parameter hematologi keduanya berada dikisaran standar¹³. Hal ini menunjukkan bahwa paparan kronis kurkumin aerosol secara inhalasi terbukti aman dan mampu berperan sebagai upaya preventif dan kuratif pada Alzheimer.

Rute hidung untuk pengiriman agen terapeutik dinilai cocok digunakan untuk memperoleh efek sistemik dan lokal, terutama bila menginginkan efek penyerapan yang cepat. Penggunaan *nasal spray* dipandang sebagai cara yang lebih efisien dibandingkan

dengan suntikan atau pil untuk mengangkut obat-obatan dengan potensi penggunaan melewati BBB. Pada epitel pernapasan bersilia terdapat cabang dari arteri optalmikus dan arteri maksilaris yang memungkinkan absorpsi cepat obat melalui mukosa dan ke dalam aliran darah. Ukuran aerosol yang paling direkomendasikan untuk digunakan adalah 10 μ m. Hal tersebut berkaitan dengan waktu relaksasi partikel dan pengendapan di jalur utama sehingga dapat dikirimkan ke area yang ditargetkan dengan baik¹⁴.

Ringkasan

Terapi Alzheimer yang digunakan saat ini masih belum efektif, karena hanya mengatasi gejala serta dapat menimbulkan berbagai efek negatif. Kegagalan klinis terapi Alzheimer terjadi karena bioavailabilitas obat yang buruk pada organ target akibat kurangnya penetrasi ke sawar darah otak.

Penggunaan kurkumin merupakan salah satu inovasi farmakologis yang sudah terbukti dapat digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan Alzheimer. Kurkumin adalah senyawa polifenol hidrofobik aktif yang ditemukan pada kunyit. Tanaman kunyit sendiri banyak ditemukan di Indonesia dan memiliki harga yang relatif murah. Kurkumin memiliki antioksidan yang tinggi, menekan kerusakan inflamasi otak dan membersihkan plak β -amiloid, yang merupakan patofisiologi utama Alzheimer.

Untuk mengatasi kendala akibat bioavailabilitas obat yang buruk, dikembangkanlah penggunaan kurkumin berbasis aerosol dengan media *nasal spray*, sehingga dapat mengirimkan sebagian besar senyawa terapi ke otak.

Simpulan

Kurkumin aerosol dengan media *nasal spray* berpotensi sebagai terapi preventif dan kuratif Alzheimer. Potensi neuroterapi utama kurkumin terhadap Alzheimer terdapat pada kemampuannya dalam mengurangi akumulasi dan agregasi β -amiloid yang merupakan patofisiologis terjadinya Alzheimer. Pengiriman secara aerosol memungkinkan adanya absorpsi obat melalui jaringan epitel olfaktorius sehingga membuat kurkumin mampu melewati BBB dan memasuki sistem

saraf pusat tanpa memberikan pengaruh sistemik yang tidak diinginkan. Penggunaan *nasal spray* mampu mengoptimalkan pengiriman obat menembus BBB dengan memperhatikan ukuran partikel yang sesuai. Kurkumin aerosol dengan media *nasal spray* terbukti lebih aman dan menguntungkan dibandingkan dengan metode klinis dan konvensional lainnya.

Daftar Pustaka

- Chen M, Du ZY, Zheng X, Li DL, Zhou RP, Zhang K. Use of curcumin in diagnosis, prevention, and treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2018;13(4):742-752. doi:10.4103/1673-5374.230303
- National Health Service. Alzheimer's disease. 2018. <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/>
- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018 Jul 31;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1. PMID: 30135715; PMCID: PMC6073093.
- Du, X., Wang, X. & Geng, M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener* 7, 2 . 2018. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0107-y>
- Kementerian Kesehatan RI. Menkes: Lansia yang Sehat, Lansia yang Jauh dari Demensia Kementerian Kesehatan RI, 1–2. 2018. Retrieved from <https://www.kemkes.go.id/article/view/16031000003/menkes-lansia-yangsehat-lansia-yang-jauh-dari-demensia.html>
- Alzheimer Indonesia. 2016. <https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/>
- Wortmann, M., Dementia. A Global Health Priority-Highlights From an ADI and World Health Organization Report. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2012;4(5):40
- Clodomiro, A., Gareri, P., Puccio, G., Frangipane, F., Lacava, R., Castagna, A., dan Cecilia, A. Somatic Comorbidities and Alzheimer's Disease Treatment. *Neurol Sci*. 2013;34(9):1581-1589. doi:10.1007/s10072-013-1290-3
- Kennedy, R. E., Cutter, G. R., Fowler, M. E., dan Schneider, L. S. Association of Concomitant Use of Cholinesterase Inhibitors or Memantine With Cognitive Decline in Alzheimer Clinical Trials. 2018;1(7), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4080>
- Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, Novotny NA, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Curcumin and neurodegenerative diseases: a perspective. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(8):1123-1140. doi:10.1517/13543784.2012.693479
- Ghosh, S. Banerjee, dan P.C. Sil. The Beneficial Role of Curcumin on Inflammation, Diabetes and Neurodegenerative Disease: A Recent Update *Food Chem. Toxicol*. 2015;83: 111-124, 10.1016/j.fct.2015.05.022
- Shan CY, Iskandar Y. Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Kunyit (*Curcuma Longa L.*). *Farmaka*. 2018;16(2):547-555.
- McClure R, Ong H, Janve V, et al. Aerosol Delivery of Curcumin Reduced Amyloid- β Deposition and Improved Cognitive Performance in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(2):797-811. doi:10.3233/JAD-160289
- Tong X, Dong J, Shang Y, Inthavong K, Tu J. Effects of nasal drug delivery device and its orientation on sprayed particle deposition in a realistic human nasal cavity. *Comput Biol Med*. 2016;77:40-48. doi:10.1016/j.combiomed.2016.08.002
- Voulgaropoulou, S. D., van Amelsvoort, T., Prickaert, J., Vingerhoets, C. The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Res*.

- 2019;1725:146476.
doi:10.1016/j.brainres.2019.146476
16. Subramani PA, Narala VR. Challenges of curcumin bioavailability: novel aerosol remedies. *Nat Prod Commun.* 2013;8(1):121-124.
 17. Sawikr Y, Yarla NS, Peluso I, Kamal MA, Aliev G, Bishayee A. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: The Preventive and Therapeutic Potential of Polyphenolic Nutraceuticals. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2017;108:33-57.
doi:10.1016/bs.apcsb.2017.02.001
 18. Gemiralda RK dan Marlaokta M. Efek Neuroprotektor Kunyit Pada Pasien Alzheimer. *Jurnal Ilmu Keperawatan Jiwa.* 2019;2(3):171-178.
 19. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.* 2017;6(10):92.
doi:10.3390/foods6100092
 20. Agrawal M, Saraf S, Saraf S, et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *J Control Release.* 2018;281:139-177.
doi:10.1016/j.jconrel.2018.05.011
 21. Maiti P, Manna J, Veleri S, Frautschy S. Molecular chaperone dysfunction in neurodegenerative diseases and effects of curcumin. *Biomed Res Int.* 2014, 495091.
 22. Selvam P, El-Sherbiny IM, Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding The Amyloid Hypothesis In Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers's Disease.* 2019;1-18